

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 C

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 8 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 9 |
| 4.2 Methodik..... | 17 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 17 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 19 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 24 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 24 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 24 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern..... | 25 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien..... | 27 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 27 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 29 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 29 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 30 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 30 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 32 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 32 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 33 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 36 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 36 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 36 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 36 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 39 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern..... | 42 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 43 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 44 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 44 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 48 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 49 |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT..... | 50 |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT..... | 53 |
| 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 54 |
| 4.3.2 Weitere Unterlagen..... | 54 |
| 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 54 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 54 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 55 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 55 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 55 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 58 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 58 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 58 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 59 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 59 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 59 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 61 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 61 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 61 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 62 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 62 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 62 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 63 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen | 63 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 63 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 63 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 64 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 68 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 68 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 68 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 68 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 69 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 69 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 71 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 73 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 78 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | | 83 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 86 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... | | 87 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 97 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 108 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen | 12 |
| Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen | 23 |
| Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 37 |
| Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 39 |
| Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 42 |
| Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 43 |
| Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 45 |
| Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 46 |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 46 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 47 |
| Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 48 |
| Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 50 |
| Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 52 |
| Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 52 |
| Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 52 |
| Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 55 |
| Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 56 |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 56 |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 57 |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 57 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 59 |
| Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 60 |
| Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 60 |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen | 62 |
| Tabelle 4-25: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 68 |
| Tabelle 4-26: Liste der eingeschlossenen Studien | 72 |
| Tabelle 4-27: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2013 | 80 |
| Tabelle 4-28: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 January 09 | 80 |
| Tabelle 4-29: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to January Week 2 2014..... | 81 |
| Tabelle 4-30 (Anhang): Ausgeschlossene nicht relevante Registereinträge für das zu bewertende Arzneimittel | 87 |
| Tabelle 4-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DIA3010 (Clinical Study Report)..... | 98 |
| Tabelle 4-32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>..... | 109 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 40 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 42 |
| Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> | 53 |
| Abbildung 4: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für DIA3010 | 107 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-------------------|--|
| AHA | Antihyperglycemic Agent |
| AkdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| ANCOVA | Analysis of Covariance |
| BÄK | Bundesärztekammer |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CrCl | Kreatinin-clearance |
| CTx | Serum Collagen Type 1 Carboxy-Telopeptide |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DPP-4 | Dipeptidyl-Peptidase-4 |
| DXA | Dual-energy X-ray Absorptiometry |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate, geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EQ-5D | EuroQol-5D |
| FPG | Fasting Plasma Glucose |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GLP-1 | Glucagon-like-peptide-1 |
| HbA _{1c} | Glykiertes Hämoglobin |
| HDL-C | High-Density-Lipoprotein-Cholesterol |
| HRQOL | Health-Related Quality of Life |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intent--to-treat |
| IVRS | Interactive Voice Response System |
| IWQoL lite | Impact of Weight on Quality of Life-Lite |
| IVRS | Interactive Voice Response Systems |
| IWRS | Interactive Web Response System |
| LDL-C | Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol |
| mITT | Modifizierte intent-to-treat |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| NVL | Nationale Versorgungsleitlinie |

| | |
|--------|---|
| OAD | Orales Antidiabetikum |
| OR | Odds Ratio |
| P1NP | Propeptide Amino Terminal of type I Procollagen |
| PP | Per Protocol |
| PPAR | Peroxisome Proliferator-Activated Receptor |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| SAP | Statistical Analysis Plan |
| SBP | Systolic Blood Pressure |
| SERM | Selective Estrogen Receptor Modulator |
| 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.

Fragestellung

Das Anwendungsgebiet C befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen von Canagliflozin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die Fragestellung lautet:

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

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

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

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

Datenquellen

Die in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebene Informationsbeschaffung identifizierte eine RCT (DIA3010) zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, der die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte.

Bei der Studie DIA3010 handelt es sich um internationale, multizentrische, randomisierte, parallel-gruppierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 26-wöchige, direkt vergleichende Phase III Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Placebo jeweils zusätzlich zu der Vorbehandlung. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 714 Patienten. Es wurden ältere Männer und Frauen (≥ 55 und ≤ 80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Die Vorbehandlung der Patienten umfasst Sulfonylharnstoff, Thiazolidindione (Glitazone), Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, Metformin, Insulin oder eine Kombination daraus.

In der Kombination mit Sulfonylharnstoff wurden insgesamt 22 Patienten behandelt, davon entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation laut Fachinformation. Die Zielpopulation schließt Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollierte und die eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

≥ 60 ml/min/1,73 m² oder eine Kreatininclearance (CrCl) ≥ 60 ml/min aufwiesen, ein. Von den 14 Patienten wurden 3 Patienten mit 100 mg, 4 Patienten mit 300 mg Canagliflozin und 7 Patienten mit Placebo jeweils als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff behandelt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: 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 Sulfonylharnstoff 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+Sulfonylharnstoff) | |
| Vergleichstherapie | Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) | Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien |
| Endpunkte | Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA _{1c} -Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien) | |
| Studientypen | RCT | Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports |
| Studiendauer | ≥24 Wochen | <24 Wochen |
| Publikationstyp | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar |

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

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

Im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, liegt eine passende Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor (DIA3010). In dieser Studie entsprechen 14 Patienten der Zielpopulation. Die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleiches ist bei einer so kleinen Patientenzahl zu gering um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen wird daher nicht durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für Canagliflozin in Kombination mit Sulfonylharnstoff wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von Canagliflozin+Sulfonylharnstoff gegenüber Placebo+Sulfonylharnstoff als belegt gilt und hier nicht weiter dargestellt wird.

Im Anwendungsgebiet C liegen keine Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit manifestem Typ-2-Diabetes-mellitus betrachtet, die unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten HbA_{1c} aufweisen. Vor der Umstellung auf eine Insulintherapie wird in der Regel die Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen oralen Antidiabetika (OADs) bzw. einem OAD und einem Inkretin-Mimetikum als Zweitlinientherapie empfohlen, um den Blutzucker wieder in ausreichendem Maße kontrollieren zu können. Als OAD werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Glitazone sowie Metformin genannt, soweit keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Metformin bestehen.

Glitazone sind in Deutschland nur noch in Ausnahmefällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig. Alpha-Glucosidasehemmer rufen aufgrund ihrer Wirkungsweise gastrointestinale Nebenwirkungen hervor, die beim Patienten zu einer verminderten Therapie-Adhärenz führen können und spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle. DPP-4-Inhibitoren bewirken die Stimulation der Insulinsekretion und sind damit ebenso wie die Sulfonylharnstoffe abhängig von der Insulinverfügbarkeit bzw. der Funktionsfähigkeit der beta-Zellen des Pankreas. Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität. Die Kombination bestehend aus Glibenclamid und Metformin kann deshalb nicht generell und nur unter Aufklärung über ihr kardiovaskuläres Schadenspotenzial empfohlen werden.

Aus den zuvor genannten Gründen besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer verbleibender körpereigener Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können. Canagliflozin ist eine solche neue Behandlungsoption, die eine effektive insulinunabhängige Kontrolle des Blutzuckers mit geringem intrinsischem Hypoglykämierisiko erlaubt und gleichzeitig eine moderate Reduktion des Blutdrucks und Gewichtsverlust mit sich bringt.

Canagliflozin gehört zur Gruppe der Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose co-transporter, SGLT)-2-Inhibitoren, welche spezifisch Glucose-Transportproteine in der Niere hemmen. Bei Typ-2-Diabetikern ist die renale Glucoseschwelle durch eine Überexpression u.a. von SGLT-2 (vermehrte Transporteranzahl) erhöht, was zu einer verstärkten Glucoserückresorption führt und damit zu einer weiteren Erhöhung des Blutzuckerspiegels beiträgt. Hier bieten SGLT-2-Inhibitoren erstmalig die Möglichkeit einer pharmakologischen Intervention, die diesen pathophysiologischen Mechanismus direkt adressiert: Canagliflozin vermindert die Glucose-Rückresorption, indem die Substanz spezifisch die luminalen Glucose-Transportproteine in der Niere hemmt und damit die renale Glucoseschwelle absenkt. Insgesamt führt dies zu einer vermehrten therapeutischen Ausscheidung von Glucose über den Urin und ermöglicht damit eine *insulinunabhängige* Senkung des Blutzuckers mit geringem Hypoglykämierisiko. Bei Blutzuckerwerten, die diese Schwelle (70-80 mg/dl bzw. 3,9-4,4 mmol/l) unterschreiten, wird keine Glucose ausgeschieden, wodurch eine Unterzuckerung praktisch nicht auftreten kann. Darüber hinaus werden unter Canagliflozin günstige pleiotrope Effekte wie eine Gewichtsabnahme und eine moderate Reduktion der Blutdruckwerte beobachtet. Die Gewichtsreduktion ist in erster Linie auf den Energieverlust durch die erhöhte Glucoseausscheidung über den Harn zurückzuführen. Hierbei ist hervorzuheben, dass zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin-Behandlung auf eine Reduktion des Fettgewebes zurückzuführen sind und nur etwa ein Drittel auf den Verlust von fettfreier Masse. Der Verlust an Fettmasse verteilt sich dabei in etwa zu gleichen Teilen auf das viszerale und das subkutane Fettgewebe. Der BMI und das Taille-Hüft-Verhältnis werden verbessert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2 Jahren stabil bleibt. Die moderate Blutdruckabsenkung unter Canagliflozin ist primär die Folge einer Steigerung der Natriumexkretion und einer milden osmotischen Diurese. Durch den von den beta-Zellen des endokrinen Pankreas und *jeglicher Insulinwirkung unabhängigen* Wirkmechanismus an der Niere kann Canagliflozin grundsätzlich in allen Stadien der Typ-2-Diabetes-Erkrankung bei Patienten eingesetzt werden, die durch Antidiabetika nicht ausreichend behandelbar sind. Unter der Behandlung mit Canagliflozin wird eine effektive Blutzuckerkontrolle ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko ermöglicht, eine therapeutische Gewichtsabnahme bewirkt und der Blutdruck der Patienten moderat gesenkt. Durch seinen innovativen Wirkmechanismus greift Canagliflozin somit an mehreren Stellen in die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes-mellitus ein.

Im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, liegt eine relevante Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel vor (DIA3010). In dieser Studie wurden

insgesamt 22 Patienten in der Kombination mit Sulfonylharnstoff behandelt, davon entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation laut Fachinformation. Die Zielpopulation schließt Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus ein, bei denen eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollierte. Canagliflozin sollte nicht bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatininclearance (CrCl) <60 ml/min begonnen werden. Von den 14 Patienten wurden 3 Patienten mit 100 mg, 4 Patienten mit 300 mg Canagliflozin und 7 Patienten mit Placebo jeweils als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff behandelt.

Da es sich um eine placebokontrollierte Studie handelt, ist für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT Sulfonylharnstoff und Metformin ein indirekter Vergleich notwendig.

Bei der gegebenen Stichprobengröße von 14 Patienten ist die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleiches allerdings zu gering um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Des Weiteren ist bei binären Endpunkten mit geringer Eintrittswahrscheinlichkeit (z. B. Hypoglykämien oder schwerwiegende UE) mit keinem Ereignis zu rechnen, weshalb keine aussagekräftigen Analysen durchgeführt werden können.

Zudem liegen im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, voraussichtlich keine Studien zur zVT Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff und Placebo, den für einen indirekten Vergleich anhand der Studie DIA3010 benötigten Brückenkompator, vor. Im Nutzendossier zu Dapagliflozin, einem weiteren SGLT-2-Inhibitor, wurde im Oktober 2012 eine bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche zur zVT durchgeführt. Es wurden zwei Studien zur zVT identifiziert: DeFronzo und Goodman (1995), sowie Goldstein et al. (2003). Der G-BA entschied jedoch, dass die oben genannten Studien nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden können. In der Studie von DeFronzo und Goodman (1995) erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form), was die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg Glibenclamid/Tag überschreitet. Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Nach Auffassung des G-BA kann daher nicht ohne weiteres von einer Übertragbarkeit der in der Studie beobachteten Effekte auf die zulassungskonforme Behandlungssituation ausgegangen werden. In der 18-wöchigen Studie von Goldstein et al. (2003) wurde die Mindeststudiendauer von 24 Wochen unterschritten.

Da demnach zum einen die statistische Aussagekraft für einen indirekten Vergleich zu gering ist, zum anderen voraussichtlich keine Studien zur zVT vorliegen, wurde auf eine bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche für die zVT, sowie auf die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT, verzichtet. Canagliflozin wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von

Sulfonylharnstoff+Canagliflozin im Anwendungsgebiet C gegenüber Sulfonylharnstoff+Placebo auf Basis der Studie DIA3010 als belegt gilt und hier nicht weiter dargestellt wird.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Sulfonylharnstoff+Canagliflozin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT im Anwendungsgebiet C liegen aus den oben ausgeführten Gründen nicht vor.

Ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Sulfonylharnstoff+Metformin ist nicht belegbar.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Nachfolgend wird der medizinische Nutzen im Sinne des § 35a SGB V der Zweifachkombination von Canagliflozin mit Sulfonylharnstoff basierend auf Daten aus RCT im Anwendungsgebiet C dieses Dossiers dargestellt.

Patientenpopulation

Canagliflozin ist ein 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 C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, umfasst die Zielpopulation somit Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Canagliflozin sollte nicht bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatinin-clearance (CrCl) <60 ml/min begonnen werden.

Intervention

Canagliflozin liegt als 100-mg- und 300-mg-Filmtablette vor. Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 100 mg bzw. 300 mg Canagliflozin. Canagliflozin kann sowohl als Monotherapie (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 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder bei anderen Patienten, bei denen die initiale Canagliflozin-induzierte Diurese ein Risiko darstellt, mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen.

Anwendungsgebiet C stellt den medizinischen Nutzen von Canagliflozin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff dar.

Vergleichstherapie

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

Endpunkte

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

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

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

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

Studientypen

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

Fragestellung

Ist für Canagliflozin in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter, bei denen eine Sulfonylharnstoff Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, basierend auf den Daten aus RCT, gegenüber der zVT Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) 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 ein 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 C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, umfasst die Zielpopulation somit Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-

mellitus, bei denen eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Canagliflozin sollte nicht bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatininclearance (CrCl) <60 ml/min begonnen werden.

Intervention

Canagliflozin liegt als 100-mg- und 300-mg-Filmtablette vor. Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 100 mg bzw. 300 mg Canagliflozin. Canagliflozin kann sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie mit 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 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder bei anderen Patienten, bei denen die initiale Canagliflozin-induzierte Diurese ein Risiko darstellt, mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen.

Vergleichstherapie

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

Endpunkte

Mortalität:

Im vorliegenden Dossier soll die Gesamtmortalität dargestellt und ausgewertet werden.

Morbidität:

Hypoglykämien:

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

HbA_{1c}:

Die Therapieempfehlungen und -schemata der aktuellen Leitlinien basieren auf der Senkung der Glucosekonzentration im Blut, die integriert über den HbA_{1c} gemessen wird und das primäre Ziel der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus darstellt (AkdÄ, 2009; Matthaei et al.,

2009; BÄK et al., 2013). Die Messung des HbA_{1c} als Standard zur Verlaufskontrolle hat sich etabliert. Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, gemessen am HbA_{1c}, war dementsprechend auch der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien für Canagliflozin. Die Angaben zur HbA_{1c}-Senkung sollen zur Interpretation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere der Hypoglykämien, herangezogen werden.

Gewichtsveränderung:

Übergewicht trägt entscheidend zur Entwicklung des Typ-2-Diabetes-mellitus bei (AkdÄ, 2009). Eine Gewichtsreduzierung wird deshalb für Typ-2-Diabetiker explizit in den Leitlinien empfohlen (Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013). Einige Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe und Insulin, bewirken jedoch eine Gewichtszunahme, was neben den mit Übergewicht und Adipositas einhergehenden zunehmenden vaskulären Risiken psychologisch über eine mögliche Demotivation zu mangelnder Therapietreue (Pi-Sunyer, 2009) und Unzufriedenheit bei den Patienten führen kann. Eine therapeutische Gewichtsabnahme hingegen könnte die Patienten motivieren und zu einem verbesserten Gesundheitszustand sowie zur Abnahme der Insulinresistenz beitragen. Deshalb wird im vorliegenden Dossier die Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Zum einen soll die Gewichtsveränderung der gesamten Zielpopulation, zum anderen soll der Patientenanteil, mit einem Gewichtsverlust von mindestens 5% bzw. 10%, dargestellt werden.

Blutdrucksenkung:

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

Unerwünschte Ereignisse (UE):

In diesem Dossier sollen die Gesamtrate der UE, die schwerwiegenden UE, die Studienabbrüche aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Genital- und Harnwegsinfektionen, in Zusammenhang mit reduziertem intravaskulärem Volumen stehende UE und osmotische Diurese), sowie akutes Nierenversagen und Anzahl der Patienten, bei

denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte betrachtet werden.

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

Lebensqualität:

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

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

Studientyp

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

Studiendauer

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

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

| | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---------------------|--|---|
| Patientenpopulation | Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker mit einer Sulfonylharnstoff 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)+Sulfonylharnstoff | |
| Vergleichstherapie | Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) | Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien |
| Endpunkte | Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA _{1c} -Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien) | |
| Studientypen | RCT | Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports |
| Studiendauer | ≥24 Wochen | <24 Wochen |
| Publikationstyp | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar |

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

Literaturrecherche zur Durchführung eines Vergleiches mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Gegenüberstellung von Canagliflozin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff (Metformin+Sulfonylharnstoff) liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Die placebokontrollierte Studie im Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff schloss nur 14 Patienten, verteilt auf 3 Behandlungsarme, ein. Die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs ist bei einer so kleinen Patientenzahl allerdings zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Deshalb wurde zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen 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 Sulfonylharnstoff wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien in diesem Anwendungsgebiet durchgeführt. Es wurde in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) nach den entsprechenden Vorgaben der Portale gesucht. Die detaillierten Suchstrategien sowie deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die Studienregistersuche und die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Studien 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
- Ergebnissteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des intent-to-treat- (ITT) Prinzips
- Ergebnissteuerte 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 epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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.

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 sind 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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, liegt eine passende Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. In dieser Studie entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation. Die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs ist bei einer so kleinen Patientenzahl allerdings zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Aus diesem Grund wurde hier auf eine Beschreibung der Methodik zur Gegenüberstellung der einzelnen Endpunkte verzichtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und

methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

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

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

Im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, liegt eine passende Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. In dieser Studie entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation. Die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs ist

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

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

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

bei einer so kleinen Patientenzahl allerdings zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Aus diesem Grund wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, liegt eine passende Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. In dieser Studie entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation. Die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs ist bei einer so kleinen Patientenzahl allerdings zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Demensprechend wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, liegt eine passende Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. In dieser Studie entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation. Die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs ist bei einer so kleinen Patientenzahl allerdings zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

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

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

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

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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, liegt eine passende Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. In dieser Studie entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation. Die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs ist bei einer so kleinen Patientenzahl allerdings zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Aus diesem Grund wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------|---|----------------|---|
| DIA3004 | ja | ja | abgeschlossen | 26 Wochen | Vorbehandlung+ Canagliflozin 100 mg Vorbehandlung+ Canagliflozin 300 mg Vorbehandlung+Placebo |
| DIA3004 Verlängerungs- phase | ja | ja | abgeschlossen | 26 Wochen | Vorbehandlung+ Canagliflozin 100 mg Vorbehandlung+ Canagliflozin 300 mg Vorbehandlung+Placebo |
| DIA3008 | ja | ja | laufend | bis zu 9 Jahre | Vorbehandlung+ Canagliflozin 100 mg Vorbehandlung+ Canagliflozin 300 mg Vorbehandlung +Placebo |
| DIA3010 | ja | 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 |
| 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 |

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|----------|----------------------------|-------------------|--|--------------|--|
| CR012451 | nein | ja | abgeschlossen | 16 Tage | Canagliflozin 30 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 600 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung |
| 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 |

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

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

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|-------------------------------|---|
| DIA3004 | Falsche Patientenpopulation. Die Patienten waren moderat niereninsuffizient (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73m ² , zu Woche 2). Canagliflozin ist für Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation. |
| 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer CrCl ≥ 60 ml/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 Verlängerungsphase | Die Verlängerungsphase läuft noch, es liegen keine Ergebnisse vor |
| TA-7284-06 | Falsche Vergleichstherapie (kein Vergleich mit einem geeigneten Brückenkomparator möglich). |
| TA-7284-07 | Studiendauer zu kurz |
| CR012451 | Studiendauer zu kurz |
| DIA4002 | Studiendauer zu kurz |
| DIA4003 | Keine Daten verfügbar |

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CrCl: Kreatinin-clearance; 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.

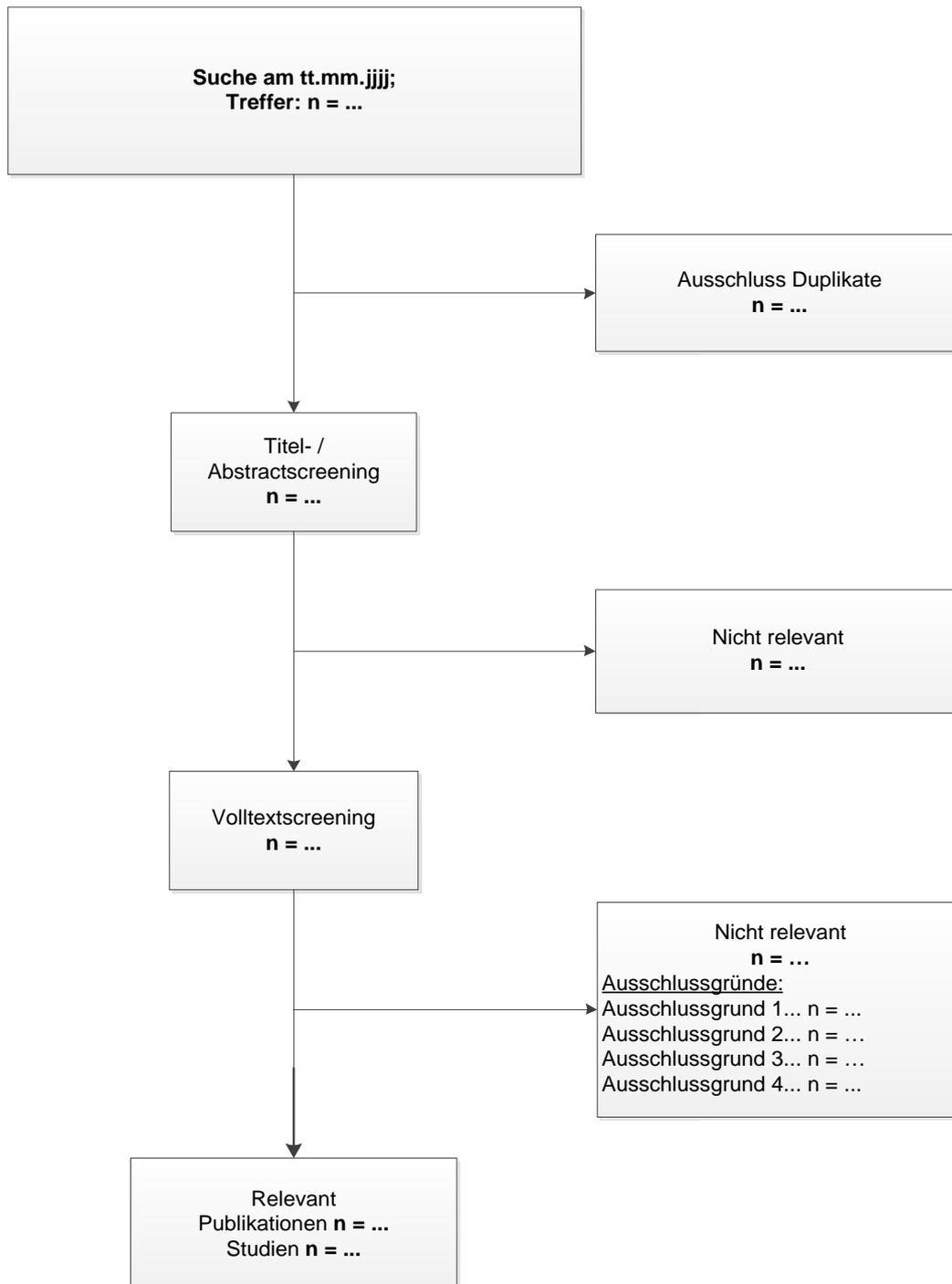


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 10.01.2014 (Cochrane und Embase) und 22.01.2014 (Medline) durchgeführte systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit Canagliflozin ergab insgesamt 267 Treffer. Nach dem automatisierten und händischen Ausschluss der Duplikate (n=37) wurden die verbleibenden 230 Artikel nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander beurteilt. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 229 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Für die verbleibende Publikation wurde der Volltext hinsichtlich der vorgegebenen Kriterien überprüft. Da er den gesetzten Anforderungen entsprach, ergab die bibliografische Literaturrecherche eine relevante Publikation (Bode et al., 2013).

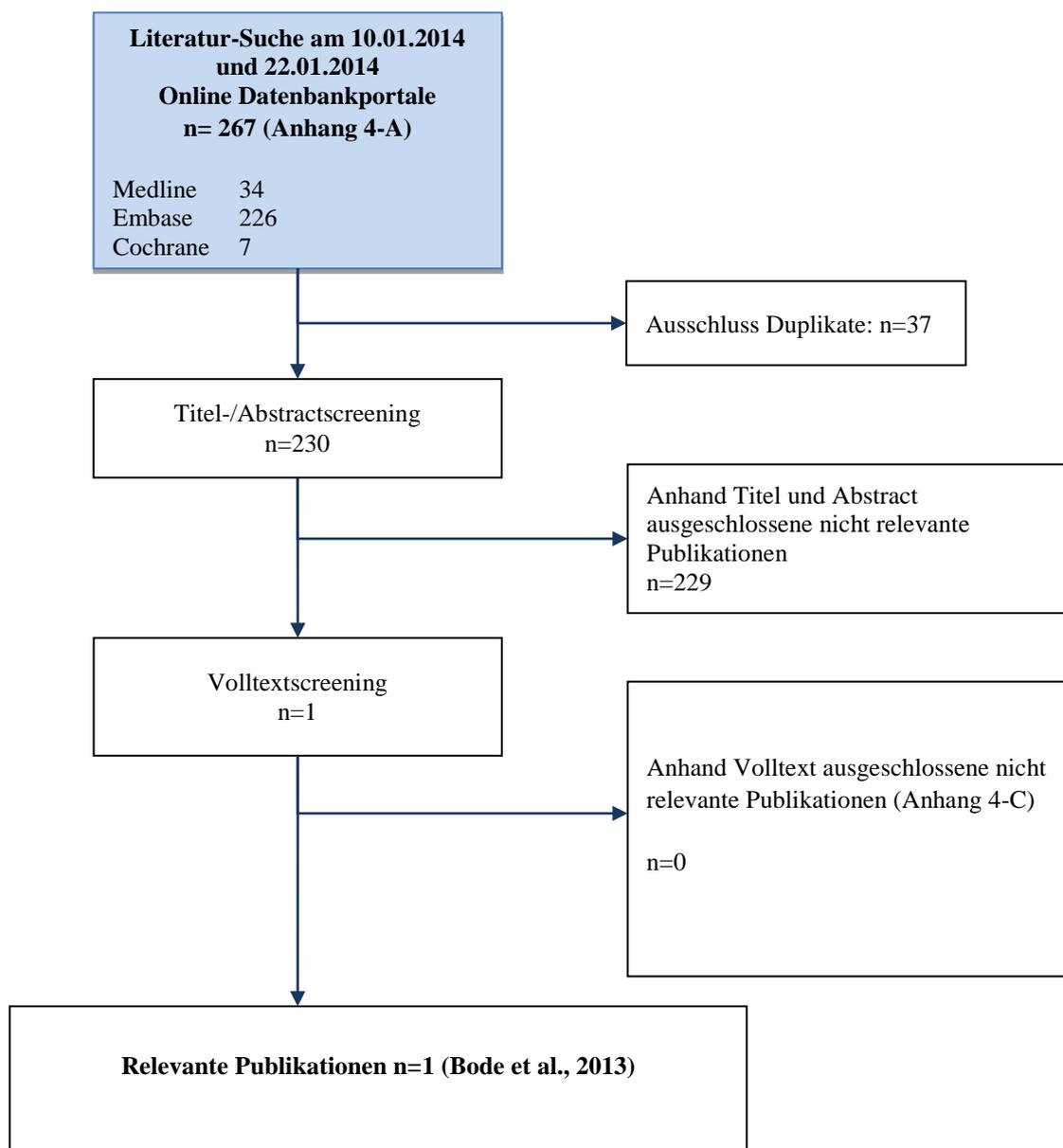


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) |
|---|--|--|---|---|
| DIA3010 (26 Wochen) | clinicaltrials.gov [NCT01106651] (ClinicalTrials.gov, 2013) WHO ICTRP [NCT01106651] (ICTRP, 2012) EU CTR [2010-018411-15] (EU CTR, 2014) | ja | ja (Bode et al., 2013) | 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 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|--|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| DIA3010 (26 Wochen) | ja | ja | nein | ja (Janssen Research & Development, 2012a) | ja (ICTRP, 2012; ClinicalTrials.gov, 2013; EU CTR, 2014) | ja (Bode et al., 2013) |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| - | | | | | | |
| 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. | | | | | | |

| 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]) |
| 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 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---------|--|--|---|---|--|---|
| DIA3010 | RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert | ältere Erwachsene (≥55 und ≤80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes- mellitus, deren Blutzucker durch die bisherige Behandlung nicht ausreichend kontrolliert ist | Canagliflozin 100 mg + Antidiabetika (n= 241, davon entsprechen 3 der Zielpopulation) Canagliflozin 300 mg + Antidiabetika (n= 236, davon entsprechen 4 der Zielpopulation) Placebo + Antidiabetika (n=239, davon entsprechen 7 der Zielpopulation) | Run-in: 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen Erweiterungsphase: 78 Wochen | International 04/2010 – 11/2011 (Ende der 26- wöchigen Behandlungsphase) | <u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA _{1c} vom Ausgangswert zu Woche 26 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung des Gewichts von Ausgangswert zu Woche 26 Anteil der Teilnehmer, die einen HbA _{1c} <7% bzw. <6,5% erreichen Anteil der Teilnehmer, die Notfall-Medikation erhalten Beurteilung des Effekts von Canagliflozin auf die Knochenmineral- dichte |

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

| Studie | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---------------------------------|---|---|---|
| DIA3010 (Studiendesign) | Canagliflozin 100 mg einmal täglich oral + Antidiabetika | Canagliflozin 300 mg einmal täglich oral + Antidiabetika | Placebo einmal täglich oral + Antidiabetika |
| DIA3010 im Anwendungsgebiet* | Canagliflozin 100 mg einmal täglich oral + Sulfonylharnstoff | Canagliflozin 300 mg einmal täglich oral + Sulfonylharnstoff | Placebo einmal täglich oral + Sulfonylharnstoff |

* Stratum Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff unter Berücksichtigung der Zielpopulation

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

| Studie Gruppe | N | Alter (Jahre) Mittelwert (SD) | Geschlecht w / m (%) | BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD) | Gewicht (kg) Mittelwert (SD) |
|---------------------------------|-----|----------------------------------|-------------------------|---|---------------------------------|
| DIA3010 | | | | | |
| Canagliflozin 100 mg | 241 | 64,3 (6,46) | 48,5 / 51,5 | 31,4 (4,41) | 88,4 (15,57) |
| Canagliflozin 300 mg | 236 | 63,4 (5,99) | 45,3 / 54,7 | 31,5 (4,56) | 88,8 (17,09) |
| Placebo | 237 | 63,2 (6,21) | 39,7 / 60,3 | 31,8 (4,76) | 91,1 (17,52) |
| DIA3010 im Anwendungsgebiet* | | | | | |
| Canagliflozin 100 mg | 3 | 63,3 (5,5) | 33 / 67 | 34,4 (5,7) | 99,9 (9,0) |
| Canagliflozin 300 mg | 4 | 69,0 (7,8) | 0 / 100 | 28,4 (5,3) | 81,9 (16,2) |
| Placebo | 7 | 63,0 (3,9) | 29 / 71 | 31,5 (4,3) | 95,3 (19,0) |

* Stratum Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff unter Berücksichtigung der Zielpopulation

BMI = Body-Mass-Index, SD = Standard deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Baseline HbA _{1c} (%) Mittelwert (SD) | Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD) | Anzahl der Studienabbrecher n (%) |
|---------------------------------|-----|---|--|---|
| DIA3010 | | | | |
| Canagliflozin 100 mg | 241 | 7,8 (0,77) | 12,3 (7,81) | 15 (6,2) |
| Canagliflozin 300 mg | 236 | 7,7 (0,78) | 11,3 (7,16) | 27 (11,4) |
| Placebo | 237 | 7,8 (0,78) | 11,4 (7,34) | 40 (16,7) |
| DIA3010 im Anwendungsgebiet* | | | | |
| Canagliflozin 100 mg | 3 | 7,9 (0,1) | 12,0 (3,5) | 0 (0) |
| Canagliflozin 300 mg | 4 | 7,6 (1,0) | 12,9 (10,0) | 0 (0) |
| Placebo | 7 | 7,9 (1,0) | 5,5 (5,6) | 1 (29) |

* Stratum Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff unter Berücksichtigung der Zielpopulation
HbA_{1c} = Glykiertes Hämoglobin, SD = Standard deviation (Standardabweichung)

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

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

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

Es wurden erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker durch die bisherige Therapie nicht ausreichend kontrolliert war. In die Studie DIA3010 wurden nur ältere Erwachsene (≥ 55 und ≤ 80 Jahre) eingeschlossen.

Die Studie hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde Behandlungsphase anschloss. Die Behandlungsphase betrug 26 Wochen mit einer anschließenden Erweiterungsphase von 78 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu Woche 26.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in allen drei Behandlungsgruppen für die Studienpopulation ähnlich. Bei den Mittelwerten für Alter (zwischen 63,2 und 64,3 Jahren), BMI (zwischen 31,4 und 31,8 kg/m²), Gewicht (zwischen 88,4 und 91,1 kg), HbA_{1c} (zwischen 7,7 und 7,8%) und Diabetesdauer (zwischen 11,3 und 12,3 Jahren) gab es keine wesentlichen Unterschiede. Auch der Anteil der Frauen war mit 48,5% im 100 mg Canagliflozin-Arm, 45,3% im 300 mg-Canagliflozin-Arm und 39,7% im Placebo-Arm vergleichbar. Der Anteil an Studienabbrechern in der Gruppe Canagliflozin 100 mg lag mit 6,2% deutlich niedriger als in den beiden anderen Gruppen (11,4% 300 mg Canagliflozin, 16,7% Placebo). Die meisten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika hatten, bezogen auf die Patienten der Zielpopulation, Unterschiede zwischen

den Behandlungsarmen. So waren die Patienten des 300 mg Canagliflozin-Armes im Durchschnitt etwa 6 Jahre älter als die Patienten der anderen beiden Behandlungsarme (63 Jahre im Placebo und 100 mg Canagliflozin Arm, sowie 69 Jahre im 300 mg Canagliflozin Arm). Die gesamte Zielpopulation war überwiegend männlich (zwischen 67-100% in den einzelnen Behandlungsarmen) und wies eine heterogene Verteilung des BMI (28,4 bis 34,4), des Gewichtes (81,9 bis 99,9 kg), sowie der Diabetesdauer (5,5 bis 12,9 Jahre) auf. Bei den Ausgangs HbA_{1c}-Werten bestanden hingegen nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (7,6 bis 7,9%). Die Heterogenität innerhalb der Zielpopulation ist auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| DIA3010 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie DIA3010 wurde eine Randomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch den Einsatz eines Interactive Voice Response Systems (IVRS) oder eines Interactive Web Response Systems (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 26 Wochen (Erweiterungsphase von 78 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.

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.

Canagliflozin wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von Sulfonylharnstoff+Canagliflozin im Anwendungsgebiet C gegenüber Sulfonylharnstoff+Placebo auf Basis der Studie DIA3010 als belegt gilt und hier nicht weiter dargestellt wird.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT (Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin) lag eine Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel vor (Janssen Research & Development, 2012a).

Bei der Studie DIA3010 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, parallel-gruppierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 26-wöchige (Erweiterungsphase von 78 Wochen), direkt vergleichende Phase III Studie mit den drei Behandlungsmöglichkeiten Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Placebo jeweils zusätzlich zu der Vorbehandlung. Es wurden ältere Männer und Frauen (≥ 55 und ≤ 80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker durch die bisherige Therapie nicht ausreichend kontrolliert war. Die Vorbehandlung der Patienten umfasst Sulfonylharnstoff, Thiazolidindione (Glitazone), DPP-4-Inhibitoren, Metformin, Insulin oder eine Kombination daraus.

In der Kombination mit Sulfonylharnstoff wurden insgesamt 22 Patienten behandelt, davon entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation laut Fachinformation. Die Zielpopulation schließt erwachsene Patienten, mit Typ-2-Diabetes-mellitus ein, bei denen eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollierte und die eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder eine CrCl ≥ 60 ml/min aufwiesen. Von den 14 Patienten wurden 3 Patienten mit 100 mg, 4 Patienten mit 300 mg Canagliflozin und 7 Patienten mit Placebo jeweils in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff behandelt.

Da es sich bei DIA3010 um eine placebokontrollierte Studie handelt, ist für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin ein indirekter Vergleich notwendig.

Bei der gegebenen Stichprobengröße von 14 Patienten ist die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs allerdings zu gering, um einen Effekt der zu erwartenden Größe nachweisen zu können. Des Weiteren ist bei binären Endpunkten mit geringer Eintrittswahrscheinlichkeit (z. B. Hypoglykämien oder schwerwiegenden UE) mit keinem

Ereignis zu rechnen. In diesem Fall könnte keine aussagekräftige Analyse für diese Endpunkte durchgeführt werden.

Im Nutzendossier zu Dapagliflozin, einem weiteren SGLT-2-Inhibitor wurden mittels bibliografischer Literaturrecherche und Studienregistersuche im Oktober 2012 zwei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert (DeFronzo und Goodman, 1995; Goldstein et al., 2003), die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden könnten. Beide Studien wurden jedoch vom G-BA als nicht relevant erachtet (G-BA, 2010b), da

- die Patienten in der Studie von DeFronzo und Goodman (1995) eine vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form) erhielten, was deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg Glibenclamid/Tag überschreitet.
- die 18-wöchige Studie von Goldstein et al. (2003) erfüllte nicht das Kriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Der G-BA entschied aus diesen Gründen, dass die oben genannten Studien nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden können.

Da also weder mit einem Effekt zwischen den Behandlungsoptionen aufgrund der geringen Patientenzahl, noch mit der Identifizierung relevanter Studien zur zVT zu rechnen war, wurde auf einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT Metformin+Sulfonylharnstoff verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Sulfonylharnstoff+Canagliflozin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT im Anwendungsgebiet C liegen aus den oben ausgeführten Gründen nicht vor.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: 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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| - | |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, liegt eine passende Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. In dieser Studie entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation. Die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleiches ist bei einer so kleinen Patientenzahl zu gering um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Aus diesem Grund konnten keine Nachweise zum Nutzen oder Zusatznutzen vorgelegt werden. Eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise war somit nicht erforderlich.

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):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit manifestem Typ-2-Diabetes-mellitus betrachtet, die unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten HbA_{1c} aufweisen. Vor der Umstellung auf eine Insulintherapie wird in der Regel die Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen OADs bzw. einem OAD und einem Inkretin-Mimetikum als Zweitlinientherapie empfohlen, um den Blutzucker wieder in ausreichendem Maße kontrollieren zu können. Als OAD werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Glitazone sowie Metformin genannt, soweit keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Metformin bestehen (Matthaei et al., 2009).

Typ-2-Diabetes-mellitus ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf, gekennzeichnet durch eine zunehmende Verschlechterung der pankreatischen Inselzellfunktion und zunehmender Insulinresistenz. Daher kann es bei Substanzen, die den Blutzucker über eine Stimulation der Insulinausschüttung senken, mit zunehmender Erkrankungsdauer über

Überlastungsmechanismen bereits vorgeschädigter insulinproduzierender Zellen zu einem Wirkungsverlust kommen (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b; Viberti et al., 2002).

Glitazone sind in Deutschland nur noch in Ausnahmefällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig (G-BA, 2010a). Alpha-Glucosidasehemmer rufen aufgrund ihrer Wirkungsweise gastrointestinale Nebenwirkungen hervor, die beim Patienten zu einer verminderten Therapie-Adhärenz führen können und spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (AkdÄ, 2009; Freichel und Mengel, 2013). DPP-4-Inhibitoren bewirken die Stimulation der Insulinsekretion und sind damit ebenso wie die Sulfonylharnstoffe abhängig von der Insulinverfügbarkeit bzw. der Funktionsfähigkeit der beta-Zellen des Pankreas (Matthaei et al., 2009). Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität. Die Kombination bestehend aus Glibenclamid und Metformin kann deshalb nicht generell und nur unter Aufklärung über ihr kardiovaskuläres Schadenspotenzial empfohlen werden (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013).

Aus den zuvor genannten Gründen besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer verbleibender körpereigener Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können. Canagliflozin ist solch eine neue Behandlungsoption, die eine effektive *insulinunabhängige* Kontrolle des Blutzuckers mit geringem intrinsischem Hypoglykämierisiko erlaubt und gleichzeitig eine moderate Reduktion des Blutdrucks und Gewichtsverlust mit sich bringt.

Canagliflozin gehört zur Gruppe der Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose co-transporter, 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, 2012b). 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, 2013). Durch seinen innovativen Wirkmechanismus greift Canagliflozin somit an mehreren Stellen in die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes-mellitus ein.

Im Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff liegt eine relevante Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel vor. Die Studie DIA3010 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die ältere Männer und Frauen (≥ 55 und ≤ 80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen hat, deren Blutzucker durch die bisherige Therapie nicht ausreichend kontrolliert war. Die Vorbehandlung der Patienten umfasst Sulfonylharnstoff, Thiazolidindione (Glitazone), DPP-4-Inhibitoren, Metformin, Insulin oder eine Kombination daraus.

In der Kombination mit Sulfonylharnstoff wurden insgesamt 22 Patienten behandelt, davon entsprachen 14 Patienten der Zielpopulation laut Fachinformation. Die Zielpopulation schließt erwachsene Patienten, mit Typ-2-Diabetes-mellitus ein, bei denen eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollierte und die eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder eine CrCl ≥ 60 ml/min aufwiesen. Von den 14 Patienten wurden 3 Patienten mit 100 mg, 4 Patienten mit 300 mg Canagliflozin und 7 Patienten mit Placebo jeweils in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff behandelt.

Da es sich um eine placebokontrollierte Studie handelt, ist für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Sulfonylharnstoff und Metformin ein indirekter Vergleich notwendig.

Bei der gegebenen Stichprobengröße von 14 Patienten ist die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleiches allerdings zu gering um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Des Weiteren ist bei binären Endpunkten mit geringer Eintrittswahrscheinlichkeit (z. B. Hypoglykämien oder schwerwiegende UE) mit keinem Ereignis zu rechnen, weshalb keine aussagekräftigen Analysen durchgeführt werden können.

Zudem liegen im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, voraussichtlich keine Studien zur zVT (Metformin+Sulfonylharnstoff) im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff+Placebo, den für einen indirekten Vergleich anhand der Studie DIA3010 benötigten Brückenkompator, vor. Im Nutzendossier zu Dapagliflozin, einem weiteren SGLT-2-Inhibitor, wurde im Oktober 2012 eine bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (G-BA, 2013). Es wurden zwei Studien zur zVT identifiziert: (DeFronzo und Goodman, 1995; Goldstein et al., 2003). Der G-BA entschied jedoch, dass die oben genannten Studien nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden können (G-BA, 2013). In der Studie von DeFronzo und Goodman (1995) erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form), was die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg Glibenclamid/Tag überschreitet. Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Nach Auffassung des G-BA kann daher nicht ohne weiteres von einer Übertragbarkeit der in der Studie beobachteten Effekte auf die zulassungskonforme Behandlungssituation ausgegangen werden. In der 18-wöchigen Studie von Goldstein et al. (2003) wurde die Mindeststudiendauer von 24 Wochen unterschritten.

Da demnach zum einen die statistische Aussagekraft für einen indirekten Vergleich zu gering ist, zum anderen voraussichtlich keine Studien zur zVT vorliegen, wurde auf eine bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche für die vom G-BA festgelegte zVT, sowie auf die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der zVT verzichtet. Canagliflozin wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von Sulfonylharnstoff+Canagliflozin im Anwendungsgebiet C gegenüber Sulfonylharnstoff+Placebo auf Basis der Studie DIA3010 als belegt gilt und hier nicht weiter dargestellt wird.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Sulfonylharnstoff+Canagliflozin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT im Anwendungsgebiet C liegen aus den oben ausgeführten Gründen nicht vor.

Ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Sulfonylharnstoff+Metformin ist nicht belegbar.

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

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

Tabelle 4-25: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|----------------------------|
| Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker durch eine Sulfonylharnstoff Monotherapie, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert werden kann (gesamte GKV-Zielpopulation). | kein Zusatznutzen belegbar |

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CrCl: Kreatinin-clearance; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

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.

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

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

Bedeutung des Blutdrucks

Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck (arterieller Hypertonie) assoziiert (Chen et al., 2011; Basile, 2013; Wilke et al., 2013). Bei 60-80 % der Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten in Deutschland treten beide Erkrankungen gemeinsam auf (Standl et al., 2000; Wittchen et al., 2007; Bramlage et al., 2010). Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender prognostischer Faktor für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und erhöhtem Blutdruck (Mancia, 2007). Eine direkte Korrelation existiert ebenfalls zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie und der Retinopathie (Klein et al., 1989; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; Adler et al., 2000). Eine begleitende Behandlung der Hypertonie wird in den deutschen Leitlinien zur Therapie von Typ-2-Diabetes mellitus daher explizit empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaie 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 Turnbull und Law konnte gezeigt werden, dass es unabhängig von Alter, der betrachteten Intervention, kardiovaskulärer Erkrankung oder Blutdruck bei Studienbeginn einen grundsätzlichen Vorteil bei einer blutdrucksenkenden Therapie für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gibt (Turnbull, 2008; Law, 2009). Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)-Studie konnte ebenfalls bei Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten zeigen, dass ein therapeutischer Nutzen einer blutdrucksenkenden Therapie in dieser Patientenpopulation besteht (Orchard, 1998). Die moderate Senkung des Blutdrucks durch Canagliflozin könnte daher ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden bei Typ-2 Diabetikern sein.

Im Folgenden soll kurz auf den Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Canagliflozin eingegangen werden: der Pathomechanismus für die durchgängig beobachtete moderate Blutdruckreduktion unter Canagliflozin ist bisher nur ansatzweise untersucht. Als primäre

Ursachen werden die erhöhte Glucoseausscheidung und die damit einhergehende Gewichtsreduktion, eine erhöhte renale Ausscheidung von Natriumionen sowie eine leichte osmotische Diurese diskutiert (Basile, 2013; Chen und Leung, 2013). Hierbei ist zu beachten, dass unter Canagliflozin Behandlung, im Gegensatz zu einer Therapie mit 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). 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 Diabetikern dar (IQWiG, 2011). Die Leitlinien betonen die Bedeutung der regelmäßigen Kontrolle und der langfristigen Senkung des Blutdrucks. Das Institut bejaht die Bedeutung der Blutdruckkontrolle, auch wenn es noch Klärungsbedarf hinsichtlich der Zielwerte sieht.

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

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-26: Liste der eingeschlossenen Studien

| Studie | Titel | Im Dossier verwendete Datenquellen |
|---------------|---|---|
| DIA 3010 | Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. | (ClinicalTrials.gov, 2013) (ICTRP, 2012) (EU CTR, 2014) (Bode et al., 2013) (Janssen Research & Development, 2012a) |

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] 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].
- [4] 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*.
- [5] Bode, B., Stenlof, K., Sullivan, D., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hospital practice (1995)*, 41, 72-84.
- [6] 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.
- [7] Büttner, R. & Bollheimer, L. C. 2012. Übersicht-Neue Entwicklungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit GLP-1-Agonisten. *Arzneimitteltherapie*, 30, 109.
- [8] 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].
- [9] 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*.
- [10] 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.
- [11] 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.

- [12] ClinicalTrials.gov. 2013. A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus. *NCT01106651* [Online]. Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01106651> [Aufgerufen am 23.01.2014].
- [13] DeFronzo, R. A. & Goodman, A. M. 1995. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *The New England journal of medicine*, 333, 541-9.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] EMA. 2013. European Public Assessment Report (EPAR) Canagliflozin, EMA/374133/2013, (Stand: 19.09.2013). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf [Aufgerufen am 03.02.2014].
- [17] EU CTR. 2014. 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. *2010-018411-15* [Online]. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018411-15 [Aufgerufen am 23.01.2014].
- [18] Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November. 2013. Janssen-Cilag International NV.
- [19] Freichel, M. & Mengel, K. 2013. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2013*. Springer.
- [20] G-BA. 2010a. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].
- [21] G-BA. 2010b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf [Aufgerufen am 23.01.2014].
- [22] 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.
- [23] G-BA. 2013. 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].

- [24] Goldstein, B. J., Pans, M. & Rubin, C. J. 2003. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. *Clinical therapeutics*, 25, 890-903.
- [25] ICTRP. 2012. 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. *NCT01106651* [Online]. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106651> [Aufgerufen am 23.01.2014].
- [26] 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].
- [27] 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].
- [28] Janssen Research & Development. 2012a. Clinical Study Report DIA3010: 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 (26-Week Core Double-blind Period). Stand: 02.05.2012.
- [29] Janssen Research & Development. 2012b. 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.
- [30] Janssen Research & Development 2013. 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Lavallo-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.

- [34] 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*.
- [35] Mancia, G. 2007. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *The American journal of cardiology*, 100, 3J-9J.
- [36] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*, 4, 32-64.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Polidori, D., Vercryse, F. & Ferrannini, E. 2012a. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, improves indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea, Abstract No. 761. *Diabetologia*, 55 [Suppl1], S313.
- [41] 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).
- [42] 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.
- [43] 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
- [44] 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.
- [45] 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].
- [46] 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.
- [47] 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*.
- [48] UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 317, 703-13.
- [49] UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

- complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 837-53.
- [50] 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.
- [51] Weir, M., Januszewicz, A., Gilbert, R., et al. 2013. Blood Pressure Lowering With Canagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ADA 2013 Poster.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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 4-27, Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 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 4-27: 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 4-28: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 January 09

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

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

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

Tabelle 4-29: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to January Week 2 2014

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

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

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

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

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

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 13.01.2014 |
| 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

Tabelle 4-30 (Anhang): Ausgeschlossene nicht relevante Registereinträge für das zu bewertende Arzneimittel

| Nr. | Primär-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---------------------------|-------------|--|---|
| ClinicalTrials.gov | | | |
| 1 | NCT00968812 | CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimpiride. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968812 | Falsche Intervention |
| 2 | NCT01106625 | The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and Sulphonylurea). clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106625 | Falsche Intervention |
| 3 | 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 | NCT01106677 | The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677 | Falsche Intervention |
| 11 | 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 |
| 12 | 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 |
| 13 | 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 | Studiendauern 18 Wochen; falsche Dosierung |
| 14 | 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 |

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

| | | | |
|---------------|----------------|--|----------------------------|
| 15 | 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 |
| 16 | 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 |
| 17 | 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 |
| 18 | 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 |
| 19 | 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 |
| 20 | 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 | | | |
| 21 | 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 |
| 22 | 2009-009320-36 | A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared Wit... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36 | Falsche Intervention |

| | | | |
|----|----------------|---|---|
| 23 | 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 |
| 24 | 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 |
| 25 | 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 |
| 26 | 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 |
| 27 | 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 |
| 28 | 2011-000400-17 | A Randomized, Double-Blind, 5-Arm, Parallel-Group, 26-Week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin as Initial Combinatio.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000400-17 | Keine Ergebnisse verfügbar |
| 29 | 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 |

| | | | |
|------------------|------------------------|--|------------------------|
| 30 | 2009-016525-34 | A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34 | Falsche Intervention |
| 31 | 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 | | | |
| 32 | EUCTR2009-009320-36-NO | A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared With Glimpiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy The CANTATA-SU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Sulfonylurea) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-009320-36-NO | Falsche Intervention |
| 33 | EUCTR2009-016525-34-LV | A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with Sitagliptin and Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. - The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV | Falsche Intervention |
| 34 | 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 |
| 35 | 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 |

| | | | |
|----|------------------------|---|---|
| 36 | 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 |
| 37 | 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 |
| 38 | 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 |
| 39 | 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 |
| 40 | 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 |
| 41 | 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 |
| 42 | 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 |
| 43 | NCT01106677 | The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106677 | Falsche Intervention |

| | | | |
|----|-------------|---|---|
| 44 | 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 |
| 45 | 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 |
| 46 | 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 |
| 47 | 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 |
| 48 | NCT01340664 | An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01340664 | Studiendauer 18 Wochen; falsche Dosierung |
| 49 | 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 |
| 50 | 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 |
| 51 | 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 |
| 52 | 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 |

| | | | |
|----|------------------------|--|----------------------------|
| 53 | 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 |
| 54 | 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 |
| 55 | 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 |
| 56 | 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 |
| 57 | 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 |
| 58 | 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 |
| 59 | EUCTR2009-016366-88-BE | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sulphonylurea Therapy - CANTATA-MSU Trial . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016366-88-BE | Falsche Intervention |

| | | | |
|---|--------------------------|---|-----------------------------|
| 60 | NCT01387737 | Long-Term Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01387737 | Falsche Vergleichstherapie |
| PharmNet.Bund - Clinical Trials (CT) | | | |
| 61 | 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 |
| 62 | 2009-009320-36 - 4035390 | A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared With Glimepiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy - 2009-009320-36 - 4035390 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm | Falsche Intervention |
| 63 | 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 | Falsche Vergleichstherapie |
| 64 | 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 |
| 65 | 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 |

| | | | |
|----|--------------------------|--|----------------------|
| | | | |
| 66 | 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 4-31 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 4-31 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DIA3010 (Clinical Study Report)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Einschätzung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit einer Glucose senkenden Therapie unzureichend kontrolliert sind. |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, dreiarmlige Phase III-Studie über 104 Wochen (einschließl. einer 26-wöchigen Kernphase und einer 78-wöchigen Extensionsphase) Zuteilungsverhältnis 1:1:1 |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Rosiglitazon wurde zu den ausschließenden Medikationen hinzugefügt, da Rosiglitazon von vielen Märkten zurückgezogen wurde oder Restriktionen unterliegt. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Unterschiedene Einverständniserklärung Erwachsene ≥ 55 und ≤ 80 Jahre mit Typ-2-Diabetes mellitus (Frauen mind. drei Jahre menopausal) HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ an (pre) Screening (oder an Woche -2, falls der HbA_{1c} vor mehr als drei Wochen vor Woche -2 gemessen wurde) und entweder keine AHA Therapie zum Zeitpunkt des Screening (seit mind. 12 Wochen abgesetzt) oder stabile AHA Therapie mit einem der zugelassenen Agentien (einschließlich Metformin, Sulfonylharnstoff, DPP-4 Inhibitor, α-Glucosidase Inhibitor, GLP-1 Analoga oder Insulin für mind. 12 Wochen vor Screening Visite oder Pioglitazon für mind. sechs Monate vor Screening Visite) 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 BMI: 20 bis 40 kg/m² an Screening</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>wiederholt (d. h. zweimal oder öfter innerhalb einer Woche) FPG und/oder Nüchtern SMBG Glucose Werte ≥ 270 mg/dl (15 mmol/l) während der Vorbehandlungsphase, trotz</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Verstärkung von Diät und Bewegung; Vorgeschichte einer diabetischen Ketoazidose, Diabetes mellitus Typ 1, Pankreas- oder beta-Zelltransplantation oder Diabetes als Folge einer Pankreatitis oder Pankreasektomie Behandlung mit Biphosphonat innerhalb 12 Monate vor Screening oder während der Studie falls unter Osteoporose Therapie (z. B. Östrogensersatz, selektive Östrogenrezeptor modulator Therapie (SERM), Calzitonin): kein stabiles Regime (für mind. sechs Monate vor Screening) T-Score <-2,5 („an irgendeiner Stelle“) bei einer Person, die momentan unter keiner Behandlung steht (d. h. keine Behandlung mit Östrogensersatz, SERM, Calzitonin oder andere non-Biphosphonat Therapie, die zur Osteoporose Behandlung indiziert ist) Behandlung mit Nebenschilddrüsenhormonen (z. B. Teriparatid) oder Denosumab innerhalb 12 Monate vor Screening schwere Vitamin D Unterversorgung mit Serum 25-Hydroxy-Vitamin D Werten ≤ 10 ng/ml zu Zeitpunkt des Screening oder innerhalb 12 Monate vor Screening Hyperkalzämie (definiert als höherer Serum-Kalziumwert als die obere Grenze der Normalwerte zum Zeitpunkt des Screening) Bedingungen, die mit der akkuraten Messung der Knochenmineraldichte interferieren (z. B. schwere Skoliose, degenerative Wirbelsäulenerkrankung, Versteifung der Wirbelsäule oder Metallimplantaten, beidseitiger Hüftgelenkersatz oder andere Operationen, die in Metallimplantaten in beiden Hüften resultiert) nicht verheilte Frakturen oder Frakturen innerhalb 12 Monate vor Screening erworbene oder angeborene Knochenerkrankungen, die die Beurteilung der Knochendichte oder Knochenumsatzes beeinträchtigen könnten (Morbus Paget, Osteomalazie, Osteopetrose, Osteogenesis imperfecta) oder Erhöhung der alkalischen Phosphatase >1,5fach über den oberen Grenzbereich der Normwerte Herzinfarkt, instabile Angina, Revaskularisierungsmassnahmen (z. B. Stent oder Bypass) oder Apoplexie innerhalb drei Monate vor Screening bzw. geplante Revaskularisierungsmassnahme, kardiologische Erkrankung der Klasse III-IV in der Vorgeschichte des Patienten nicht kontrollierter Bluthochdruck</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>(Durchschnitt aus drei Blutdruckmessungen mit einem diastolischen Wert ≥ 100 mmHg oder systolischen Wert ≥ 160 mmHg) zu Woche -2</p> <p>geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 50 mm³/min/1,73m² zu Zeitpunkt des Screenings (vom zentralen Labor gemessen) für Personen, die Metformin nehmen: Serumkreatinin $\geq 1,4$ mg/dl (124 μmol/l) bei Männern bzw. $\geq 1,3$ mg/dl (115 μmol/l) bei Frauen; keine Kontraindikation zur Behandlung mit Metformin (einschließl. eGFR) basierend auf dem Label des Landes des Studienzentrums</p> <p>Alanin Aminotransferase Werte $> 2,0$fach oder Gesamtbilirubin $> 1,5$fach über dem oberen Grenzwert der Normwerte zum Zeitpunkt des Screenings (für Bilirubin: falls die erhöhten Werte nach Meinung des Prüfarztes und der Zustimmung des sponsor's medical officers von Morbus Meulengracht herrühren, darf der betreffende Patient an der Studie teilnehmen)</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 90 Zentren in 17 Ländern: 38 Zentren in den USA, acht in Kanada, jeweils sechs in Polen und Vereinigtem Königreich Großbritannien und Nordirland, fünf in Kolumbien, jeweils vier in Spanien, Neuseeland und Ukraine, jeweils drei in Australien und Indien, jeweils zwei in Frankreich und Rumänien und jeweils eins in der Schweiz, Griechenland, Schweden, Südafrika und Hong Kong |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>einfachblinde Run-in Phase für zwei Wochen: eine Kapsel Placebo einmal täglich vor der ersten Mahlzeit bis einschließlich einem Tag vor Ausgangswertuntersuchung am Tag 1</p> <p>doppelblinde Behandlungsphase über 104 Wochen:</p> <p>Randomisierung der Teilnehmer in einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1 in eine der drei Behandlungsgruppen:</p> <p>Canagliflozin 100 mg Canagliflozin 300 mg Placebo</p> <p>jeweils eine Kapsel einmal täglich vor der ersten Mahlzeit zusätzlich zum jeweiligen stabilen Diabetesregime (z. B. Diät, Bewegung und Medikationstherapie)</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden | <p>Primäre Ziele:</p> <p>Beurteilung des Effekts von Canagliflozin auf den HbA_{1c} zu Woche 26 im Vergleich zu</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Placebo Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin Sekundäre Ziele: Beurteilung des Effekts von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf: Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule, Hüfte (einschließl. Oberschenkelhals und gesamter Hüfte) und distalen Unterarm gemessen mit DXA Marker für Knochenumsatz (einschließl. P1NP und CTx) Anteil an Teilnehmern, die einen HbA _{1c} <7% bzw. <6,5% erreichten FPG Körpergewicht Nüchtern-Plasmalipide (LDL-C, HDL-C, Gesamtcholesterin, Verhältnis LDL-C zu HDL-C und Triglyzeride) systolischer und diastolischer Blutdruck Zeitspanne bis zur Notfall Therapie und Anteil der Teilnehmer, die Notfall Therapie erhielten |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Bei einer angenommenen Gruppendifferenz von 0,5% zwischen Canagliflozin und Placebo und einer allgemeinen Standardabweichung von 1,0% in Bezug auf die Änderung des HbA _{1c} und unter Verwendung eines zweiseitigen Zweistichproben t-Test mit einer Typ-1 Fehlerrate von 0,05 wurde geschätzt, dass 86 randomisierte Teilnehmer pro Behandlungsgruppe nötig sind, um eine zumindest 90%ige Power zu erreichen, die die Überlegenheit von Canagliflozin gegenüber Placebo nachweist. Um eine größere klinische Erfahrung mit detaillierteren Information zu Sicherheit und Verträglichkeit bei älteren Personen (einschließlich einer präziseren Einschätzung der Knochendichte) bereit stellen zu können, wurden 240 Patienten pro Behandlungsarm randomisiert. Bei einer angenommenen Ausfallrate von 35%, wurde erwartet, dass wenigstens 156 Teilnehmer pro Gruppe die 26-wöchige Behandlungsphase beenden würden. Ein wichtiges sekundäres Zielkriterium war die Beurteilung des Effektes von Canagliflozin auf die Knochendichte gemessen an der Veränderung des Prozentsatzes der Knochenmineraldichte an |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>der Lendenwirbelsäule vom Ausgangswert zu Woche 26. Bei einer allgemeinen Standardabweichung von 4,05% (entstammend aus Daten einer zweijährigen Studie zur Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule in der Placebogruppe) und unter Benutzung eines zweiseitigen Zweistichproben-t-Testes mit einer Typ I Fehlerrate von 0,05, wurde geschätzt, dass 156 Teilnehmer pro Behandlungsgruppe nötig sind, um abzusichern, dass die Halbwerte des 95% Konfidenzintervall weniger als 0,9% ist.</p> <p>Unter in Betracht Ziehung beider Zielkriterien mit einer 1:1:1 Zuteilung in zwei Canagliflozingruppen mit unterschiedlicher Dosierung und eine Placebogruppe wurden insgesamt 720 Personen für die Studie randomisiert.</p> |
| 7b | <p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> | <p>Zwischenanalyse zu Woche 26 für den klinischen Studienbericht zu Woche 26</p> <p>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch: Tod; Lost to follow-up; Rückzug der Einverständniserklärung; persistierende schlechte Compliance eines Teilnehmers; Studienabbruch besser für den Teilnehmer nach Meinung des Prüfarztes; Schwangerschaft, eGFR <30 ml/min/1,73m² (wiederholt und bestätigt innerhalb sieben Tagen); Teilnehmer entwickelte eine Kontraindikation zur begleitenden AHA Therapie (nach Label des Landes des Studienzentrums) und die Behandlung wurde fortgeführt; abnormale Leberfunktionstest, die die Kriterien für einen Studienabbruch erfüllten (nach Appendix 1 des Studienprotokolls); Aufhebung der Verblindung der Studienmedikation; Initiierung einer unerlaubten Therapie; Behandlung mit einem Kortikosteroid an mehr als 14 aufeinander folgenden Tagen (mit Ausnahme von Teilnehmern, die eine Behandlung mit einem topischen, intra-artikulären, inhalierbaren oder intranasalen Kortikosteroid benötigen oder begleitende Adrenalinersatz Kortikosteroidtherapie)</p> |
| 8 | <p>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</p> | |
| 8a | <p>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</p> | <p>Die Studienteilnehmer wurden zufällig zu Placebo oder Canagliflozin 100 mg oder 300 mg in einer Ratio von 1:1:1 zugeteilt, basierend auf einem Computer-generierten Randomisierungsplan, der vor Beginn der Studie vom Sponsor bzw. unter Aufsicht des Sponsors eingerichtet wurde.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung wird ausgeglichen durch Verwendung von permutierten Blöcken von sechs Teilnehmern pro Block und stratifiziert basierend auf zwei Stratifizierungsfaktoren: (1) T-Score der Lendenwirbelsäule ($<-1,5$ oder $\geq-1,5$) und (2) mit oder ohne Behandlung mit PPAR γ Agens (Pioglitazon). Der Stratifizierungsprozess wird abgewickelt über Abfrage im Interactive Voice Response System (IVRS) oder nach einloggen ins Interactive Web Response System (IWRS). |
| 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 | IVRS/IWRS wurde benutzt, um die Teilnehmer zufällig zur Studienbehandlung zuzuteilen und die Studienmedikationen auszugeben. IVRS/IWRS wurde benutzt, um die Bestände der Studienmedikationen zu verwalten und so die Verblindung der Studienzentren zu gewährleisten. |
| 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? | IVRS/IWRS |
| 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 Randomisierungs-codes verblieben bei IVRS/IWRS |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Kapseln in identischer Größe und Aussehen, identisch verpackt |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Wirksamkeit: Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des HbA _{1c} von Ausgangswert zu Woche 26. Die Last-observation-carried-forward Methode wurde bei fehlenden 26 Wochenwerten verwendet. Bei erhaltener Notfall Medikation wurde die letzten Messungen von Erhalt der Notfall Medikation verwendet. Für die primären Wirksamkeitsanalysen wurde ein ANCOVA Model mit Behandlung und Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den korrespondierenden Ausgangswerten als Kovariate verwendet, basierend auf dem modifizierten intent-to-treat (mITT) Analyse Set. Die Behandlungsdifferenz (jede Canagliflozingruppe minus Placebo) wurde mit den Mittelwerten der kleinsten Quadrate und den beidseitigen Konfidenzintervallen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>geschätzt. Die p-Werte, um die Überlegenheit im HbA_{1c} zu testen, wurden aus den Mittelwerten der kleinsten Quadrate berechnet.</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden mit dem mITT Analyse Set analysiert. Zur Unterstützung wurden auch Analysen mit dem per protocol (PP) Analyse Set durchgeführt. Die Veränderung von Ausgangswert zu Woche 26 in FPG und SBP sowie Veränderung des Prozentsatzes bei Körpergewicht, Nüchtern-Triglyzeride und Nüchtern HDL-C wurden mit dem gleichen ANCOVA Model wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt analysiert. Die kategorischen sekundären Wirksamkeitsendpunkte (Anteil der Teilnehmer mit einem HbA_{1c} <7,0%) wurde mit einem logistischen Model mit Behandlung und Stratifizierungsfaktoren als fixen Effekten und Ausgangswert des HbA_{1c} als Kovariate analysiert. Durch Verwendung einer starr fortlaufenden Testsequenz wurde der Typ I Fehler streng bei 5% kontrolliert.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Die primären Safety Analysen für alle und spezifische unerwünschte Ereignisse schlossen Daten nach Initiierung einer Notfall Therapie aus. Sekundäre Safety Analysen für alle und spezifische unerwünschte Ereignisse wurden mit allen Daten durchgeführt, unabhängig von Initiierung einer Notfall Therapie. Für die anderen Sicherheitsparameter wurden prädefinierte Grenzen für Veränderung und deskriptive Statistik vorgesehen. Die Notfall Medikationen, die in der Studie verwendet wurden, wurden pro Gruppe zusammengefasst. Die Zusammenfassungen für alle unerwünschten Ereignisse, Exposition und begleitende Medikationen inklusive der Daten nach Initiierung einer Notfall Therapie wurden bereitgestellt. In der Analyse gab es keine Imputation für fehlende Werte für klinische Laborwerte, vitale Lebenszeichen sowie EKG-Befunde.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen bezügl. der Knochen:</u></p> <p>Die primäre Stelle für die Beurteilung der Knochenmineraldichte unter Canagliflozinbehandlung im Vergleich zu Placebo war die Veränderung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule in Prozent vom Ausgangswert zu Woche 26, 52 und 104 (beurteilt vom zentralen Radiologen). Für die</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Analyse wurde ein ANCOVA Model mit Behandlung, Studienzentrum und anderen im SAP definierten Ausgangscharakteristika als fixen Effekten und Ausgangs-Knochenmineraldichte als Kovariate verwendet. die Behandlungsdifferenz (Gruppe Canagliflozin-dosierung minus Placebogruppe) in den Mittelwerten der kleinsten Quadrate und ihre beidseitigen 95%igen Konfidenzintervalle wurden basierend auf diesem Model geschätzt. Die dem ANCOVA Model zugrunde liegende Normalverteilung wurde untersucht, wenn die Verteilung als zu groß verletzt erschien, dann wurde eine angemessene Datentransformation für die Analysevariable durchgeführt (z. B. log-Transformation). Die primären Behandlungsvergleiche waren die Gruppe Canagliflozin 300 mg gegenüber Placebo und Canagliflozin 100 mg gegenüber Placebo.</p> <p>Die anderen Messungen zur Knochensicherheit (Knochenmineraldichte an anderen Stellen, Knochenumsatz Marker und quantitative Computertomografie (nur zur Woche 52)) wurden mit einem gleichen ANCOVA Model analysiert. Die Behandlungsdifferenzen zwischen Canagliflozin (100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) und Placebo in Mittelwerten der kleinsten Quadrate und ihre beidseitigen 95% Konfidenzintervalle wurden bereitgestellt.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | nicht zutreffend |
| - | 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 | <p>a) insgesamt 716 Patienten Placebo: 239 Patienten Canagliflozin 100 mg: 241 Patienten Canagliflozin 300 mg: 236 Patienten b) und c) insg. 714 Patienten Placebo: 237 Patienten Canagliflozin 100 mg: 241 Patienten Canagliflozin 300 mg: 236 Patienten</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | siehe Flowchart (Abbildung 4) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der | Studiendauer: 12.04.2010 - |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|---|--|
| | Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | laufende Studie, Data cutoff für den Studienbericht: 18.11.2011 Nachbehandlungsphase: 30 Tage follow-up Kontakt telefonisch oder optional Untersuchung nach Ermessen des Prüfarztes nach Einnahme der letzten Studienmedikation |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | nicht zutreffend |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

AHA: antihyperglycemic agent, ANCOVA: analysis of covariance, BMI: body mass index, CTx: serum collagen type I carboxy-telopeptide), DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4, DXA: dual-energy X-ray absorptiometry, eGFR: estimated glomerular filtration rate, EKG: Elektrokardiogramm, FPG: fasting plasma glucose, GLP-1: Glucagon-like-peptide-1, HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, HDL-C: high-density-lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low-density-lipoprotein-cholesterol, P1NP: propeptide amino terminal of type I procollagen, PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor, SAP: statistical analysis plan, SBP: systolic blood pressure, SERM: selective estrogen receptor modulator, SMBG: self-monitored blood glucose

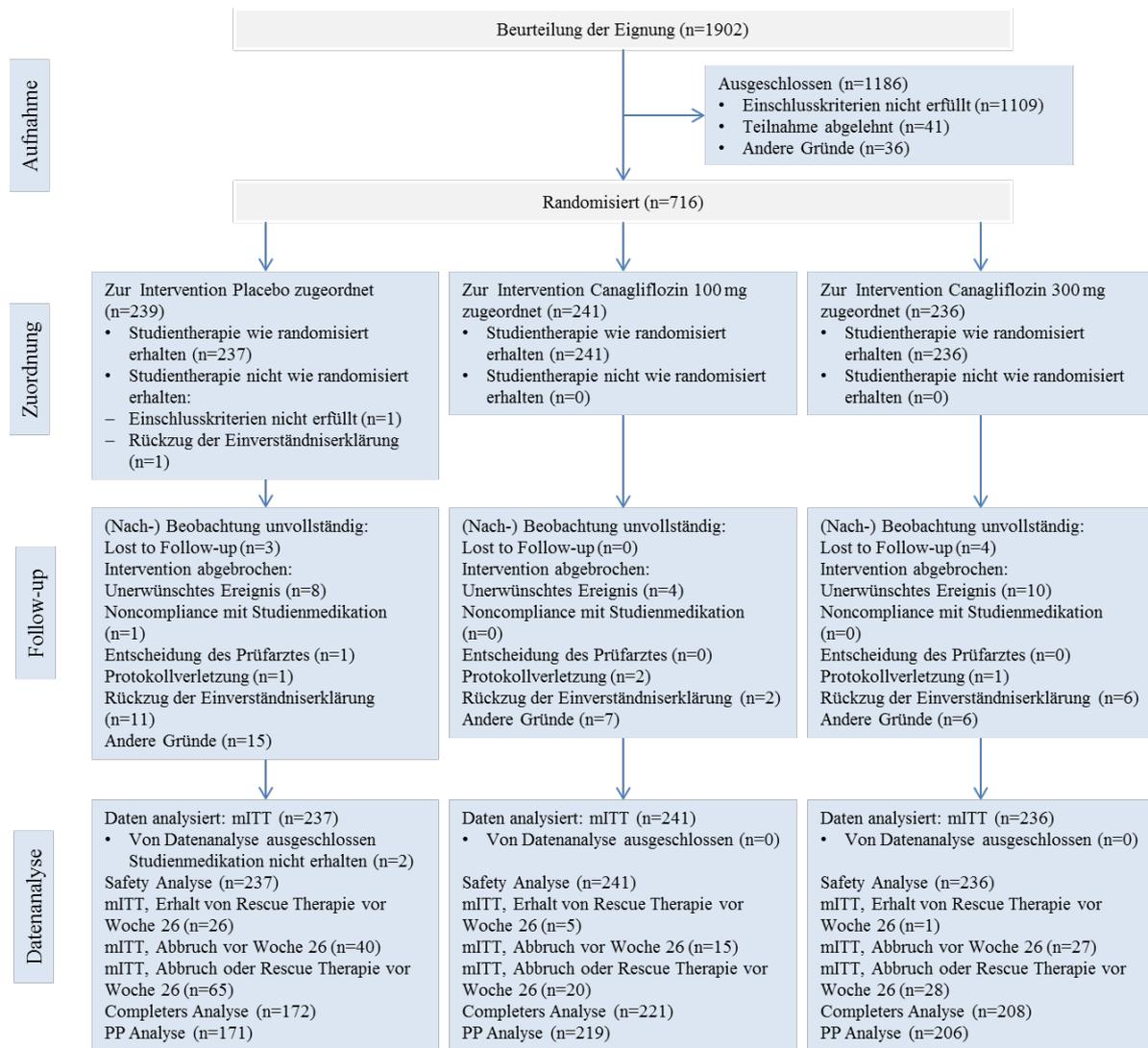


Abbildung 4: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für DIA3010

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 4-32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: DIA3010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| 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 | CSR |
| | |

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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: nicht zutreffend, da keine Endpunktergebnisse präsentiert werden

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
