

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet[®])
(Vokanamet[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten,
Vokanamet[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten,
Vokanamet[®] 150 mg/850 mg Filmtabletten,
Vokanamet[®] 150 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 C

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, zusätzlich zu Diät und Bewegung, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	7
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	8
4.2 Methodik	17
4.2.1 Fragestellung	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	40
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	42
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	44
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	46
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	47
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	47
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	50
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	51
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	51
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	51

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	51
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	52
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	56
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	58
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	60
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	60
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	60
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	60
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	68
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	69
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	69
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	69
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.....	72
4.7	Referenzliste.....	72
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	77
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	82
	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	99
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Insulin.....	11
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	26
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
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	43
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	52
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	53
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	54
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	54
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	56

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	59
Tabelle 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	68
Tabelle 4-25 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014	79
Tabelle 4-26 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 15	79
Tabelle 4-27 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1, 2014	80
Tabelle 4-28 (Anhang): Ausgeschlossene nicht relevante Registereinträge für das zu bewertende Arzneimittel	87
Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	100
Tabelle 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	50
Abbildung 4-4: Veränderung des HbA _{1c} -Wertes vom Ausgangswert bis Woche 52 (Neal et al., 2013a).....	66
Abbildung 4-5: Prozentuale Gewichtsveränderung (last observation carried forward, LOCF) vom Ausgangswert bis Woche 52 (Neal et al., 2013a).....	67

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCL	Kreatininclearance
CTR	Clinical Trials Register
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EQ-5D	EuroQol-5D
FDC	Fixed Dose Combination (Fixkombination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like-peptide-1
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDF	International Diabetes Federation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWQoL	Impact of Weight on Quality of Life-Lite
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
OAD	Orale Antidiabetika
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT)
SF-36	Short Form Health Survey-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose co-transporter)-2
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
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/Metformin Fixkombination (FDC) in Kombination mit Insulin gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Metformin in Kombination mit Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus. Die Fragestellung lautet:

Ist für Canagliflozin/Metformin FDC in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter, die unter einer Insulin Monotherapie oder unter einer Kombinationstherapie von Insulin mit Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nachweisbar?

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

- Mortalität (Gesamtrate)
- Morbidität
 - Auftreten von Hypoglykämien (alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, symptomatische Hypoglykämien, dokumentierte und symptomatische Hypoglykämien)
 - Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (glykiertes Hämoglobin, HbA_{1c})
 - Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien, Ausbleiben von Hypoglykämien bei Patienten:
 - die einen HbA_{1c} von <6,5% erreichten,
 - mit einem Ausgangswert des HbA_{1c} von $\geq 7,0\%$ zu Studieneinschluss, die unter der Therapie einen HbA_{1c} von <7,0% erreichten,
 - mit einem Ausgangswert des HbA_{1c} von $\geq 7,5\%$ zu Studieneinschluss, die unter der Therapie einen HbA_{1c} von <7,5% 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:
 - Genitalmykosen
 - Harnwegsinfektionen
 - in Zusammenhang mit reduziertem intravaskulärem Volumen stehende UE
 - osmotische Diurese
- Lebensqualität
 - gemessen anhand des Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQoL-Lite)
 - gemessen anhand des EuroQol-5D (EQ-5D)
 - gemessen anhand des Short Form Health Survey-36 (SF-36) v2

Datenquellen

Die Darstellung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet[®]) erfolgt anhand von Studien aus dem Entwicklungsprogramm von Canagliflozin (Invokana[®]). Die Bioäquivalenz des Kombinationspräparates (Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg) und der freien Kombination von Canagliflozin und Metformin wurde in Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden im Rahmen der Zulassung der Canagliflozin/Metformin FDC nachgewiesen.

Die mit der freien Kombination durchgeführten Studien können für den Nachweis des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC verwendet werden. Auch wurde die

Bioäquivalenz der zweimal täglichen Einnahme des Kombinationspräparates und der einmal täglichen Einnahme der Einzelsubstanz nachgewiesen.

Eine Meta-Analyse aus Beobachtungsstudien mit Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus zeigte, dass der Einsatz einer fixen Kombinationstherapie aus blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich zu einer Zweifachtherapie in Form zweier Einzeltabletten, mit einer verbesserten Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}-Senkung) und einer höheren Adhärenz (Therapie-treue) des Patienten assoziiert ist.

Die in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebene Informationsbeschaffung konnte keine RCT mit Canagliflozin und Metformin entweder als freie Kombination oder als Canagliflozin/Metformin FDC, im Anwendungsgebiet C identifizieren, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte.

Dennoch sei auf die derzeit laufende Studie DIA3008 (CANVAS [DIA3008, NCT01032629]) hingewiesen, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis, unter Beibehaltung der vorangegangenen Diabetes-Therapie, untersucht. Neben einer Auswertung der Gesamtpopulation werden in dieser Studie drei prä-spezifizierte Subpopulationen ausgewertet von denen die Subpopulation 3 die relevante Gruppe für dieses Anwendungsgebiet ist, da sie die Behandlungsschemata Insulin + Metformin + Canagliflozin/Placebo untersucht. Von dieser Subpopulation liegt bereits ein Zwischenbericht nach 18 Wochen vor, der jedoch für die Nutzenbewertung aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer (≤ 24 Wochen) und der nichtzulassungskonformen fixen Insulindosis bis einschließlich Woche 18 nicht herangezogen werden kann.

Erste Zwischenergebnisse der Gesamtpopulation nach 52 Wochen wurden im Dezember 2013 auf dem Kongress der International Diabetes Federation (IDF) vorgestellt (siehe Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und Abschnitt 4.4.2).

Zusätzlich führt Janssen-Cilag zwei weitere Studien (CANVAS-R [DIA4003, NCT01989754] und CREDENCE [DNE3001, NCT02065791]) durch, in denen der Einfluss von Canagliflozin auf kardiovaskuläre bzw. nephrologische Risiken untersucht werden soll (siehe Abschnitt 4.4.2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Insulin

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker mit einer Therapie bestehend aus Humaninsulin mit oder ohne Metformin, zusätzlich zu 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 täglich) / Metformin als FDC oder Canagliflozin in freier Kombination mit Metformin zusammen mit Insulin	
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA _{1c} -Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, FDC: Fixed Dose Combination (Fixkombination), HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, OAD: orales Antidiabetikum, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

*Es werden nur Patienten mit HbA_{1c}>7% eingeschlossen.

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Insulin 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+Metformin+Insulin gegenüber Insulin±OAD+Placebo 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

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das Anwendungsgebiet C bestimmte zVT ist Metformin in Kombination mit Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich). Im vorliegenden Anwendungsgebiet C werden Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit manifestem Typ-2-Diabetes-mellitus betrachtet, die bei einer Insulin Monotherapie oder unter einer Kombinationstherapie von Insulin mit Metformin einen nicht ausreichend kontrollierten HbA_{1c} aufweisen.

Laut Therapieschemata der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinien richtet sich die Entscheidung zur Auswahl einer Insulin Mono- oder Kombinationstherapie der nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht und der Heterogenität der Erkrankung. Beide Therapieformen sind häufig zeitlich begrenzt und bedürfen einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollten stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen.

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, wie z. B. bei Sulfonylharnstoffen oder Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, kommen. Das Anwendungsgebiet C bezieht sich primär auf Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, häufig mit entsprechend eingeschränkter Inselzellfunktion, da sowohl eine Insulin Monotherapie als auch eine Kombinationstherapie aus Insulin und einem OAD laut Therapieempfehlung der aktuellen Nationalen

Versorgungsleitlinien erst nach Versagen einer OAD Monotherapie und anschließend einer OAD Kombinationstherapie zu verordnen sind.

Daher besteht ein therapeutischer Bedarf für neue insulinunabhängige Behandlungsstrategien, welche trotz nachlassender beta-Zellfunktion wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer verbleibender körpereigener Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können. Canagliflozin/Metformin FDC ist eine solche neue Behandlungsoption, die eine effektive *insulinunabhängige* Kontrolle des Blutzuckers ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko erlaubt und gleichzeitig eine therapeutische Gewichtsabnahme, sowie eine moderate Reduktion des Blutdrucks 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 Glucosерückresorption 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 [3,9-4,4 mmol/l]) unterschreiten, wird keine Glucose ausgeschieden, so dass eine Unterzuckerung praktisch nicht auftreten kann. Darüber hinaus werden unter Canagliflozin günstige pleiotrope Effekte wie eine Gewichtsabnahme und eine moderate Reduktion der Blutdruckwerte beobachtet. Die Gewichtsreduktion ist in erster Linie auf den Energieverlust durch die erhöhte Glucoseausscheidung über den Harn zurückzuführen. Hierbei ist hervorzuheben, dass zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin-Behandlung auf eine Reduktion des Fettgewebes zurückzuführen sind und nur etwa ein Drittel auf den Verlust von fettfreier Masse. Der Verlust an Fettmasse verteilt sich dabei in etwa zu gleichen Teilen auf das viszerale und das subkutane Fettgewebe. Der Body-Mass-Index (BMI) und das Taille-Hüft-Verhältnis werden verbessert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Gewichtsverlust über einen Zeitraum von zwei 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 der SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin grundsätzlich in allen Stadien der Typ-2-Diabetes-Erkrankung bei Patienten eingesetzt werden, die durch andere 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 (z. B. Überexpression von SGLT-2) des Typ-2-Diabetes-mellitus ein.

Metformin ist ein Biguanid, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Die blutzuckersenkende Wirkung beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen:

- Reduktion der Glucoseproduktion durch Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber
- Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption

Beim Menschen wirkt sich Metformin, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel. Metformin stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien oder zu einer Gewichtszunahme. Metformin ist laut der Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) das Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des T2DM und wird auch von den Leitlinien als erste Stufe der Pharmakotherapie empfohlen. Für Metformin liegen Daten aus der United Kingdom Prospective Diabetes-Studie vor, die bei einer Subgruppe von 342 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern darauf hinweisen, dass diese Substanz prospektiv das kardiovaskuläre Risiko senken könnte. Eine Monotherapie mit Metformin wird bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes nach Versagen lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Plasmaglucosesenkung und zur Senkung des kardiovaskulären Risikos als Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Eine Meta-Analyse aus Beobachtungsstudien mit Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus zeigte, dass der Einsatz einer fixen Kombinationstherapie aus blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich zu einer Zweifachtherapie in Form zweier Einzeltabletten, mit einer verbesserten Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}-Senkung) und einer höheren Adhärenz (Therapie-treue) des Patienten assoziiert ist.

Im Anwendungsgebiet C liegen keine relevanten Studien für einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der vom G-BA festgelegten zVT (Metformin+Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) vor.

Für Canagliflozin/Metformin FDC wurde aber bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis in diesem Anwendungsgebiet auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt.

Aus der laufenden Studie DIA3008 liegt ein Zwischenbericht nach 18 Wochen vor, der jedoch für die Nutzenbewertung aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer (≤ 24 Wochen) und der nicht zulassungskonformen fixen Insulindosis bis einschließlich Woche 18 nicht herangezogen werden kann. Weiterhin liegen erste Auswertungen nach 52 Wochen vor, die den medizinischen Nutzen bestätigen und im Nachfolgenden dargestellt werden:

Die Studie des pharmazeutischen Unternehmers DIA3008 (CANVAS [NCT01032629]) untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin in Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis, unter Beibehaltung der vorangegangenen Diabetes-Therapie. Es handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie. Ein substantieller Anteil der teilnehmenden Patienten wurde mit Insulin vorthesapiert. Die Untersuchungen begannen am 17.11.2009 und werden größtenteils in Europa und Nordamerika durchgeführt (zehn Zentren in Deutschland). Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie (inkl. Insuline) in die Behandlungsarme Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg oder Placebo randomisiert (Canagliflozin (100 mg)+Insulin: 566 Patienten; Canagliflozin (300 mg)+Insulin: 587 Patienten; Placebo+Insulin: 565 Patienten). Am 2.-6. Dezember 2013 sind 52-Wochen Daten zur Kombinationstherapie mit Insulin auf dem IDF-Kongress 2013 präsentiert worden. Analog zu anderen Anwendungsgebieten (AWG), zeigte Canagliflozin auch hier in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium sein sehr effektives Profil in Bezug auf die Blutzuckerkontrolle, die Gewichtsreduktion und die Blutdrucksenkung. Die 52-Wochen Daten demonstrieren eine signifikante Reduktion des HbA_{1c} von 0,70% (Canagliflozin 100 mg) und 0,81% (Canagliflozin 300 mg) gegenüber Placebo. Der Gewichtsverlust unter der Behandlung mit Canagliflozin betrug trotz dem Kombinationspartner Insulin 2,5 kg (100 mg), bzw. 3,2 kg (300 mg) gegenüber Placebo. Im Gegensatz zu den anderen Canagliflozin-Studien, erreicht der Gewichtsverlust kein Maximum bzw. keine Sättigung nach 52 Wochen. Zudem zeigte Canagliflozin eine sehr starke Reduktion des Blutdrucks. Die Canagliflozin-Behandlung war mit einer geringfügig höheren Hypoglykämierate im Vergleich zu Placebo verbunden, das Vorkommen schwerer Hypoglykämien war in allen Behandlungsarmen gering. In der Zusammenschau zeigen diese 52-Wochen Ergebnisse der Studie DIA3008 die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie von Canagliflozin in Kombination mit Insulin bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder einem vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis.

Die Subpopulation 3 der CANVAS Studie (DIA3008, NCT01032629) hätte für einen Vergleich mit der zVT (Metformin+Humaninsulin ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) herangezogen werden können. Die Studie ist jedoch noch nicht abgeschlossen und zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt kein Ergebnisbericht mit Daten über eine ausreichend lange Beobachtungsdauer (≥ 24 Wochen) vor.

Neben dieser bereits laufenden Studie DIA3008 führt Janssen-Cilag zwei weitere Studien durch, in denen der Einfluss von Canagliflozin auf kardiovaskuläre bzw. nephrologische Risiken untersucht werden soll:

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis rekrutiert Patienten. Die CANVAS-R Studie (DIA4003, NCT01989754) wird den Einfluss von Canagliflozin versus Placebo zusätzlich zu einer blutzuckersenkenden und einer kardiovaskulären Therapie auf den Verlauf einer Albuminurie untersuchen. Canagliflozin wird als 100 mg-Dosis verabreicht, wobei die Dosis bei Bedarf und guter Verträglichkeit labelkonform auf 300 mg gesteigert werden kann. Albuminurie stellt einen wichtigen Risikomarker für das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie und für das Auftreten einer Nierenschädigung dar.

Ferner wird eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische Studie (CREDENCE [DNE3001, NCT02065791]) zu den Effekten von Canagliflozin in Bezug auf nephrologische und kardiovaskuläre Faktoren durchgeführt. Die Studie wird an Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus mit einer der chronischen Nierenerkrankung (CKD) (Stufe 2 oder 3) und Makroalbuminurie, die mit dem derzeitigen Therapiestandard behandelt wurden, durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie ist, den Nieren- bzw. Gefäßprotektiven Effekt von Canagliflozin zu beurteilen. Der kombinierte primäre Endpunkt dieser Studie ist die Vermeidung des Endstadiums einer Nierenerkrankung (ESKD), der Verdoppelung der Serum-Kreatinin-Werte sowie das Eintreten eines Nieren- oder Herz-Kreislauf bedingten Todes.

Die Studie CANVAS-R (DIA4003, NCT01989754) könnte für einen Vergleich mit der zVT (Metformin+Humaninsulin ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) herangezogen werden, ist jedoch noch nicht abgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers ist daher aufgrund fehlender Daten im Anwendungsgebiet C kein Zusatznutzen 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.

Patientenpopulation

Canagliflozin ist ein SGLT-2-Inhibitor, der die Ausscheidung von Glucose über den Urin fördert. Die Canagliflozin/Metformin Fixkombination (FDC, Vokanamet[®]) wird zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert und bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, angewendet (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Für das Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Insulin, umfasst die Zielpopulation Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die bei einer Insulin Monotherapie oder unter einer Kombinationstherapie von Insulin mit Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten HbA_{1c} aufweisen. Die betrachtete Population umfasst Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min, da Canagliflozin/Metformin FDC bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 60 ml/min) nicht angewendet werden darf. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen (siehe

Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Intervention

Die Canagliflozin/Metformin FDC liegt in vier verschiedenen Darreichungsformen vor:

- Canagliflozin 50 mg / Metformin 850 mg
- Canagliflozin 50 mg / Metformin 1000 mg
- Canagliflozin 150 mg / Metformin 850 mg
- Canagliflozin 150 mg / Metformin 1000 mg

Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat), entsprechend 50 mg bzw. 150 mg Canagliflozin.

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin/Metformin FDC eine Canagliflozin-Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt. Bei Patienten, die eine Dosis Canagliflozin/Metformin FDC mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Canagliflozin/Metformin FDC mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden. Die Canagliflozin/Metformin FDC wird zweimal täglich jeweils zu einer Mahlzeit eingenommen, um gastrointestinale Nebenwirkungen durch Metformin zu verringern (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

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/Metformin FDC-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden, sollte die Anfangsdosis Canagliflozin/Metformin FDC der bereits eingenommenen Gesamttagesdosis von Canagliflozin und Metformin oder der therapeutisch geeigneten Dosis Metformin, die dieser am nächsten kommt, entsprechen (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens für Vokanamet[®] wurde in der englischen Fachinformation, die die Grundlage für die deutsche Fachinformation darstellt, der folgende Hinweis im Abschnitt 4.2 Dosierung aufgenommen:

The dose of glucose lowering therapy with Vokanamet[®] should be individualised on the basis of the patient's current regimen, effectiveness, and tolerability, while not exceeding the maximum recommended daily dose of 300 mg of canagliflozin and 2000 mg of metformin orally.

Dieser Textabschnitt mit seiner Angabe zu einer Höchstdosis für die Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin könnte potentiell dahingehend interpretiert werden, dass bei einer Therapie mit Vokanamet[®] eine Tagesgesamtdosis von 2000 mg Metformin nicht überschritten werden sollte. In Deutschland ist Metformin jedoch in einer täglichen Höchstdosis bis 3000 mg zugelassen (z. B. (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2011)).

Janssen-Cilag möchte daher klarstellen, dass die Angabe von 2000 mg Metformin sich allein auf das kombinierte Fertigarzneimittel Vokanamet[®] mit seiner fixen Wirkstoffzusammensetzung bezieht, welches gemäß Zulassung zweimal täglich eingenommen werden darf. Die Höchstdosis von Canagliflozin und Metformin ergibt sich damit aus der zweimal täglichen Einnahme von Vokanamet[®] 150/1000 mg Filmtabletten, entsprechend 300 mg Canagliflozin bzw. 2000 mg Metformin pro Tag. Dieser Wortlaut wurde im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens in die Fachinformation aufgenommen, um eine Überdosierung, das heißt, eine Dosierung des Wirkstoffes Canagliflozin über 300 mg pro Tag hinaus zu vermeiden.

Hieraus folgt keine Beschränkung der Gesamt-Metformindosis auf 2000 mg pro Tag. Zur Aufhebung bzw. Klarstellung des potentiell interpretierbaren Wortlauts zur Metformin-Dosisbeschränkung in der Fachinformation von Vokanamet[®] wurde am 6. August 2014 bei der EMA eine Typ-II-Variation mit einem eindeutigen Wortlaut eingereicht.

Canagliflozin/Metformin FDC kann allein oder als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet C stellt den medizinischen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC in der Kombinationstherapie mit Insulin dar.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) entspricht der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten Therapie mit Metformin+Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) (G-BA, 2012). Die zVT wird der Behandlung mit Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Insulin gegenübergestellt.

Endpunkte

Im vorliegenden Dossier sollen Endpunkte betrachtet werden, die Rückschlüsse auf den metabolischen Zustand, das Vorliegen bzw. den Schweregrad von Folgeerkrankungen, Nebenwirkungen, unerwünschte Ereignisse (UE), sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zulassen. Es handelt sich hierbei um die folgenden Endpunkte:

Mortalität, Morbidität (Hypoglykämien, Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen sowie UE) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die relevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.4.2 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 glykierten Hämoglobin (HbA_{1c}), dargestellt. Mit Hilfe des HbA_{1c}-Wertes 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 Nutzens und Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC anhand der in Abschnitt 4.4.2 aufgeführten Endpunkte sollen bevorzugt Ergebnisse aus RCT verwendet werden, da diese die zuverlässigsten Ergebnisse liefern und die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen.

Die Darstellung des Zusatznutzens der Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet®) erfolgt anhand von Studien aus dem Entwicklungsprogramm von Canagliflozin (Invokana®). Die Bioäquivalenz des Kombinationspräparates (Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg) und der freien Kombination von Canagliflozin und Metformin wurde in Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden im Rahmen der Zulassung der Canagliflozin/Metformin FDC nachgewiesen (EMA, 2014a).

Die mit der freien Kombination durchgeführten Studien können für den Nachweis des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin FDC verwendet werden. Auch wurde die Bioäquivalenz der zweimal täglichen Einnahme des Kombinationspräparates und der einmal täglichen Einnahme der Einzelsubstanz nachgewiesen.

Fragestellung

Ist für Canagliflozin/Metformin FDC in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter, die bei einer Insulin Monotherapie oder unter einer Kombinationstherapie von Insulin mit Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) 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.

Patientenpopulation

Für das Anwendungsgebiet C, Canagliflozin/Metformin FDC in Kombinationstherapie mit Insulin, umfasst die Patientenpopulation Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, zusätzlich zu Diät und Bewegung, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die betrachtete Population umfasst Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min, da Canagliflozin/Metformin FDC bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 60 ml/min) nicht angewendet werden darf. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Intervention

Die Canagliflozin/Metformin FDC liegt in vier verschiedenen Darreichungsformen vor:

- Canagliflozin 50 mg / Metformin 850 mg
- Canagliflozin 50 mg / Metformin 1000 mg
- Canagliflozin 150 mg / Metformin 850 mg
- Canagliflozin 150 mg / Metformin 1000 mg

Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat), entsprechend 50 mg bzw. 150 mg Canagliflozin.

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin/Metformin FDC eine Canagliflozin-Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch

geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt. Bei Patienten, die eine Dosis Canagliflozin/Metformin FDC mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Vokanamet[®] mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden. Die Canagliflozin/Metformin FDC wird zweimal täglich jeweils zu einer Mahlzeit eingenommen, um gastrointestinale Nebenwirkungen durch Metformin zu verringern (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

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/Metformin FDC-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen. (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden, sollte die Anfangsdosis Canagliflozin/Metformin FDC der bereits eingenommenen Gesamttagesdosis von Canagliflozin und Metformin oder der therapeutisch geeigneten Dosis Metformin, die dieser am nächsten kommt, entsprechen (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens für Vokanamet[®] wurde in der englischen Fachinformation, die die Grundlage für die deutsche Fachinformation darstellt, der folgende Hinweis im Abschnitt 4.2 Dosierung aufgenommen:

The dose of glucose lowering therapy with Vokanamet[®] should be individualised on the basis of the patient's current regimen, effectiveness, and tolerability, while not exceeding the maximum recommended daily dose of 300 mg of canagliflozin and 2000 mg of metformin orally.

Dieser Textabschnitt mit seiner Angabe zu einer Höchstdosis für die Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin könnte potentiell dahingehend interpretiert werden, dass bei einer Therapie mit Vokanamet[®] eine Tagesgesamtdosis von 2000 mg Metformin nicht überschritten werden sollte. In Deutschland ist Metformin jedoch in einer täglichen Höchstdosis bis 3000 mg zugelassen (z. B. (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2011)).

Janssen-Cilag möchte daher klarstellen, dass die Angabe von 2000 mg Metformin sich allein auf das kombinierte Fertigarzneimittel Vokanamet[®] mit seiner fixen Wirkstoffzusammensetzung bezieht, welches gemäß Zulassung zweimal täglich eingenommen werden darf. Die Höchstdosis von Canagliflozin und Metformin ergibt sich damit aus der zweimal täglichen Einnahme von Vokanamet[®] 150/1000 mg Filmtabletten, entsprechend 300 mg Canagliflozin bzw. 2000 mg Metformin pro Tag. Dieser Wortlaut wurde im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens in die Fachinformation aufgenommen,

um eine Überdosierung, das heißt, eine Dosierung des Wirkstoffes Canagliflozin über 300 mg pro Tag hinaus zu vermeiden.

Hieraus folgt keine Beschränkung der Gesamt-Metformindosis auf 2000 mg pro Tag. Zur Aufhebung bzw. Klarstellung des potentiell interpretierbaren Wortlauts zur Metformin-Dosisbeschränkung in der Fachinformation von Vokanamet[®] wurde am 6. August 2014 bei der EMA eine Typ-II-Variation mit einem eindeutigen Wortlaut eingereicht.

Canagliflozin/Metformin FDC kann allein oder als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet C stellt den medizinischen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC in der Kombinationstherapie mit Insulin dar.

Vergleichstherapie

Die zVT entspricht der vom G-BA bestimmten Therapie mit Metformin+Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) (G-BA, 2012). Die zVT wird der Behandlung mit Canagliflozin/ Metformin FDC in Kombination mit Insulin gegenübergestellt.

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 symptomatischen Hypoglykämien, die schweren Hypoglykämien, alle Hypoglykämien und die dokumentierten symptomatischen 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., 2014). 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 bzw. in Kombination mit

Metformin. Die Angaben zur HbA_{1c}-Senkung sollen zur Interpretation der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, 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., 2014). Einige Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe und Insulin, bewirken jedoch eine Gewichtszunahme, was neben den mit Übergewicht und Adipositas einhergehenden zunehmenden vaskulären Risiken eine mögliche Demotivation der Patienten bewirken und damit zu mangelnder Therapietreue und Unzufriedenheit bei den Patienten führen kann. Eine therapeutische Gewichtsabnahme hingegen könnte die Patienten motivieren (Pi-Sunyer, 2009) und zu einem verbesserten Gesundheitszustand sowie zur Abnahme der Insulinresistenz beitragen. Deshalb wird im vorliegenden Dossier die Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Zum einen soll die Gewichtsveränderung der gesamten Zielpopulation, zum anderen soll der Patientenanteil, mit einem Gewichtsverlust von mindestens 5% bzw. 10%, dargestellt werden.

Blutdrucksenkung:

Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks: Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck assoziiert (Chen et al., 2011). Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender prognostischer Faktor für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und erhöhtem Blutdruck (Mancia, 2007). Auch in Bezug auf mikrovaskuläre Ereignisse besteht eine direkte Korrelation zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie und der Retinopathie (Klein et al., 1989; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; Adler et al., 2000). Das ohnehin schon durch den Typ-2-Diabetes-mellitus sowie möglicherweise Übergewicht und fettreiche Ernährung bei vielen Typ-2-Diabetikern erhöhte kardiovaskuläre Risiko wird durch hohen Blutdruck noch weiter verstärkt (Orchard, 1998; Adler et al., 2000; Mancia, 2007). Eine Senkung des Blutdrucks wird daher auch in den Leitlinien empfohlen (empfohlene NVL Zielwerte: systolisch ≤ 140 mmHg, diastolisch ≤ 80 mmHg (BÄK et al., 2014)). Die durch die Wirkweise von Canagliflozin bedingte moderate Blutdrucksenkung soll deshalb als Surrogatendpunkt für mikro- und makrovaskuläre Folge- und Begleiterkrankungen in diesem Dossier 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 (Genitalmykosen 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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Im vorliegenden Dossier sollen die Fragebögen SF-36v2, 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 RCTs herangezogen, da RCTs, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die Endpunkte können im Rahmen von RCTs 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 Therapie bestehend aus Humaninsulin mit oder ohne Metformin, zusätzlich zu 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 täglich) / Metformin als FDC oder Canagliflozin in freier Kombination mit Metformin zusammen mit Insulin	
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA _{1c} -Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, FDC: Fixed Dose Combination (Fixkombination), HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, OAD: orales Antidiabetikum, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

*Es werden nur Patienten mit HbA_{1c} ≥7,0% eingeschlossen.

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 den Wirkstoff Canagliflozin, welcher als Canagliflozin/Metformin FDC oder als freie Kombination aus Canagliflozin mit Metformin verabreicht wird, durchgeführt und im Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Literaturrecherche zur Durchführung eines Vergleiches mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Gegenüberstellung von Canagliflozin/Metformin FDC mit der zVT im Anwendungsgebiet C, Kombinationstherapie mit Insulin, lag keine Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel vor. Deshalb wurde keine Literaturrecherche zur zVT Metformin in Kombination mit Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) durchgeführt.

Beschreibung der Suchen

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

Bei allen Recherchen wurden ausschließlich 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 Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die über die Studienregistersuche und die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Studien unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 4.4.2 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

Im Anwendungsgebiet C liegen keine passenden Studien zu dem Wirkstoff Canagliflozin vor, welcher als Canagliflozin/Metformin FDC oder als freie Kombination aus Canagliflozin mit Metformin verabreicht wird. Aus diesem Grund können keine Nachweise zum Nutzen oder Zusatznutzen vorgelegt werden. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wird somit nicht durchgeführt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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.

Nicht zutreffend.

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 liegen keine passenden Studien zu dem Wirkstoff Canagliflozin vor, welcher als Canagliflozin/Metformin FDC oder als freie Kombination aus Canagliflozin mit Metformin verabreicht wird. Aus diesem Grund wird 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

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

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 liegen keine passenden Studien zu dem Wirkstoff Canagliflozin vor, welcher als Canagliflozin/Metformin FDC oder als freie Kombination aus Canagliflozin mit Metformin verabreicht wird. Demensprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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.

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 liegen keine passenden Studien zu dem Wirkstoff Canagliflozin vor, welcher als Canagliflozin/Metformin FDC oder als freie Kombination aus Canagliflozin mit Metformin verabreicht wird. Demensprechend wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Im Anwendungsgebiet C liegen keine passenden Studien zu dem Wirkstoff Canagliflozin vor, welcher als Canagliflozin/Metformin FDC oder als freie Kombination aus Canagliflozin mit Metformin verabreicht wird. Demensprechend wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide 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 „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.

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

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

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

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

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, 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.

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

Im Anwendungsgebiet C liegen keine passenden Studien zu dem Wirkstoff Canagliflozin vor, welcher als Canagliflozin/Metformin FDC oder als freie Kombination aus Canagliflozin mit Metformin verabreicht wird. Demensprechend 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	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3004 Verlängerungsphase	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Canagliflozin 100 mg +Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg +Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3008	ja	ja	laufend	ca. 4 Jahre	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3010	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA1045	nein	ja	Abgeschlossen	16 Wochen	Metformin+Canagliflozin 300 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg/Canagliflozin 150 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg/Placebo Metformin+Placebo (jeweils ±andere OAD)
DIA4002	nein	ja	laufend	13 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
DIA4003 CANVAS-R	nein	ja	laufend	156 Wochen	Canagliflozin 100 mg (Dosiserhöhung auf 300 mg nach Woche 13 möglich)+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
DNE3001 CREDENCE	nein	ja	laufend	Bis zu 66 Monate	Canagliflozin 100 mg + Vorbehandlung Placebo +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					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 19.05.2014.

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, zu Woche 2). Canagliflozin ist für Patienten mit einer geschätzten eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation.
DIA3004 Verlängerungsphase	Falsche Patientenpopulation. Die Patienten waren moderat niereninsuffizient (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73m, zu Woche 2). Canagliflozin ist für Patienten mit einer geschätzten eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation.
DIA3008	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar. Es liegt kein Studienbericht vor, dessen Beobachtungszeitraum mindestens 24 Wochen einschließt. Es liegt ein Studienbericht nach 18 Wochen vor, der jedoch zur Nutzenbewertung aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer nicht herangezogen werden kann.
DIA3010	Falsche Intervention. Die Patienten konnten die Insulindosis nicht anpassen, d. h. Insulin wurde nicht zulassungskonform eingesetzt.
DIA1045	Die Studiendauer war zu kurz (12 Wochen). Es lag kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.
DIA4002	Studiendauer mit 13 Wochen zu kurz
DIA4003 CANVAS R	Keine Ergebnisse verfügbar
DNE3001 CREDENCE	Keine Ergebnisse verfügbar

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

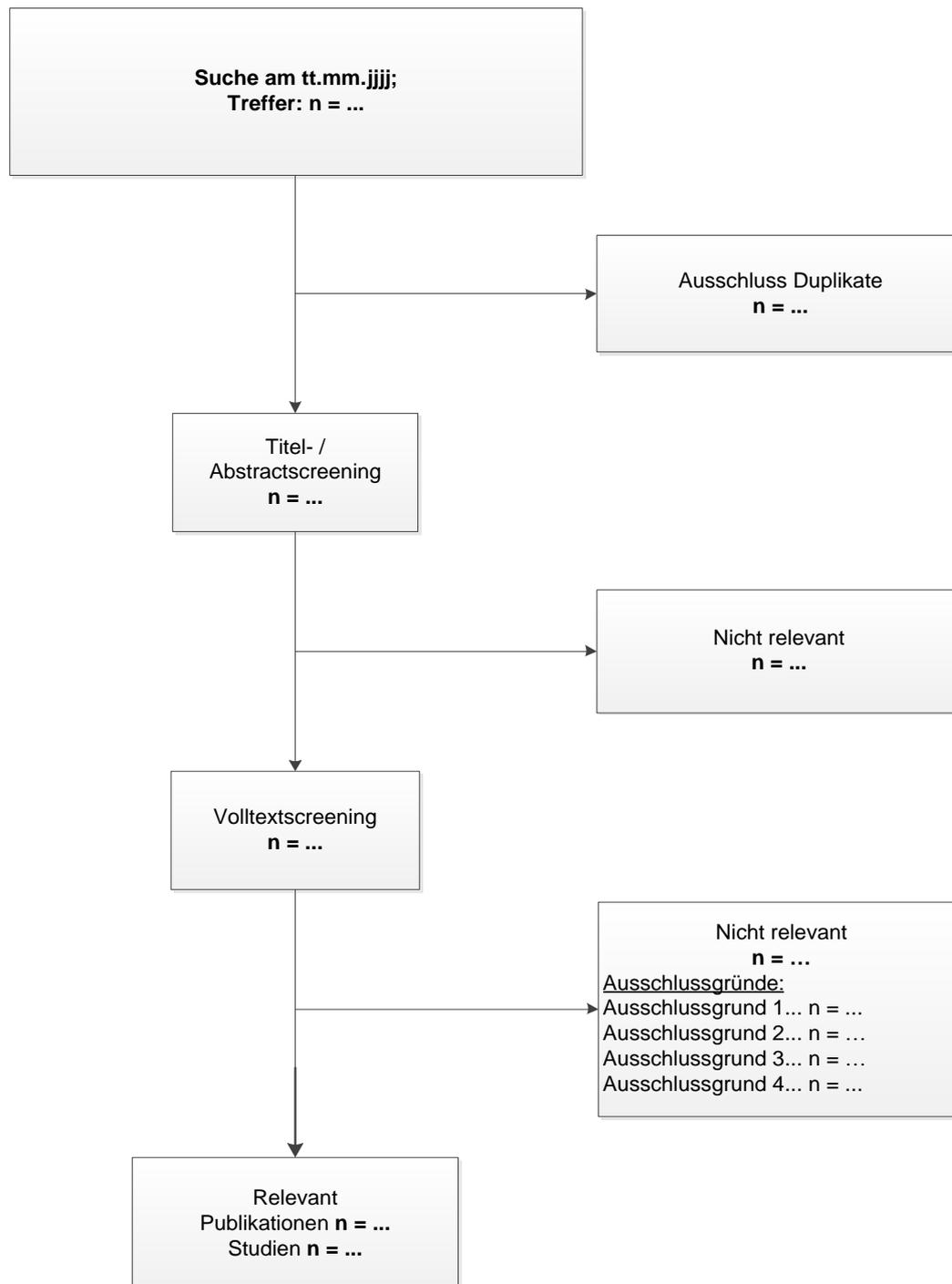


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 16.05.2014 durchgeführte systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit Canagliflozin ergab insgesamt 384 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=67) wurden die verbleibenden 317 Artikel nach den in Abschnitt 4.4.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander beurteilt. Basierend auf den

Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 317 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte somit keine für das Anwendungsgebiet C relevante Studie.

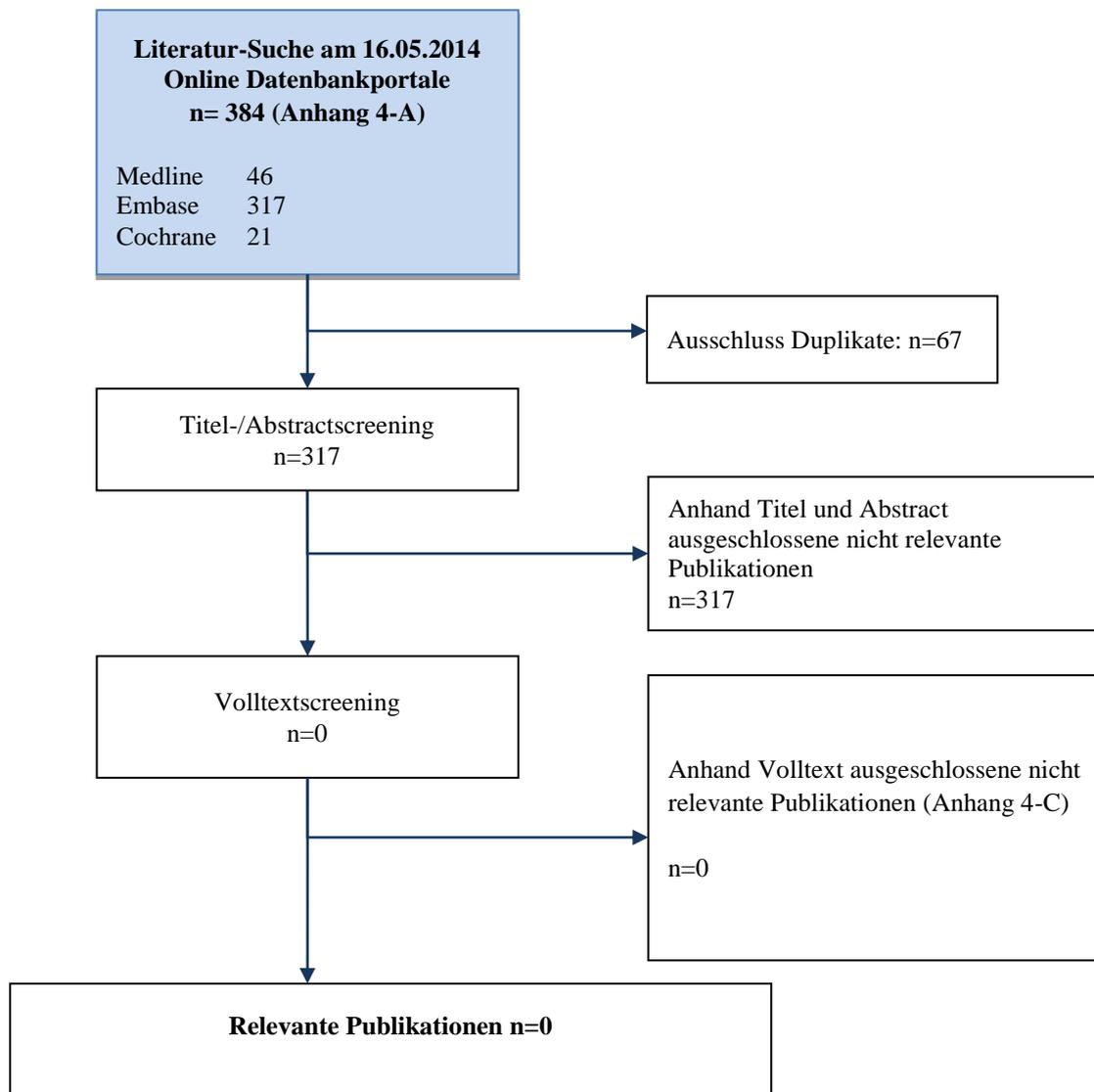


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

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

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

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

Die Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 16.05.2014.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
-			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
-				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-					

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

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 4-3: 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.

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-					

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

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

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

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 der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
-						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	

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

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

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

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
-				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Studie	Operationalisierung
-	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für das Anwendungsgebiet C liegen keine passenden Studien vor. Aus diesem Grund konnten keine Nachweise zum Nutzen oder Zusatznutzen vorgelegt werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *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 oder älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus betrachtet, die bei einer Insulin Monotherapie oder unter einer Kombinationstherapie von Insulin mit Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert sind.

Laut Therapieschemata der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinien richtet sich die Entscheidung zur Auswahl einer Kombinationstherapie oder der Insulin Monotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht und der Heterogenität der Erkrankung. Beide Therapieformen sind häufig zeitlich begrenzt und bedürfen einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen (BÄK et al., 2014).

Die Sicherstellung einer adäquaten metabolischen Kontrolle durch Insulin ist mit Schulungsaufwand, hohem Ressourcenverbrauch (Blutzuckermessungen) und deutlichen Einschränkungen für einen flexiblen, selbstbestimmten Lebensstil der Patienten sowie entscheidenden Nebenwirkungen assoziiert. Eine Kombination von Insulin mit OADs kann einige dieser negativen Aspekte der Insulintherapie ausgleichen:

- ⇒ Das Therapieregime ist weniger komplex und je nach Kombination müssen keine festen Zeiten für die Nahrungsaufnahme eingehalten werden.
- ⇒ Sowohl postprandiale Hyperglykämien als auch erhöhte Nüchternblutzuckerwerte können durch individuelle Therapieanpassungen ausgeglichen werden (BÄK et al., 2014).
- ⇒ Das Hypoglykämierisiko kann unter einer Kombinationstherapie mit OADs reduziert werden und einige Antidiabetika wirken der Gewichtszunahme unter Insulintherapie entgegen (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009; BÄK et al., 2014).
- ⇒ Im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Insulin ist eine Insulineinsparung durch die Kombination aus Insulin mit OAD möglich (AkdÄ, 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, wie z. B. bei Sulfonylharnstoffen oder Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, kommen (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b; Viberti et al., 2002). Das Anwendungsgebiet C bezieht sich primär auf Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, häufig mit entsprechend eingeschränkter Inselzellfunktion, da sowohl eine Insulin Monotherapie als auch eine Kombinationstherapie aus Insulin und einem OAD laut Therapieempfehlung der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinien erst nach Versagen einer OAD Monotherapie und anschließend einer OAD Kombinationstherapie zu verordnen sind.

Einige OAD sind in späten Stadien der Erkrankung aufgrund der nachlassenden beta-Zellfunktion des Pankreas nicht mehr ausreichend wirksam und können auch in Kombination mit Insulin keine zufriedenstellende Blutzuckerkontrolle erreichen. Es handelt sich dabei z. B. um Sulfonylharnstoff und Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren. Diese Substanzen könnten allerdings zu weiteren Gewichtszunahmen (Sulfonylharnstoffe; (Cefalu et al., 2013b)) führen oder zeigen nur einen geringen Gewichtsverlust (DPP-4-Inhibitoren; (Ahrén, 2007; Lavallo-González et al., 2013)). Da aber dennoch eine Kombinationstherapie von Insulin und OAD aus den oben genannten Gründen für die Patienten von Vorteil sein kann, besteht ein therapeutischer Bedarf für Wirkstoffe, die auch im späten Stadium der Erkrankung als Add-on zu Insulin gegeben werden können.

Daher besteht ein therapeutischer Bedarf für neue insulinunabhängige Behandlungsstrategien, welche trotz nachlassender beta-Zellfunktion wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer verbleibender körpereigener Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können. Canagliflozin/Metformin FDC ist eine solche neue Behandlungsoption, die eine effektive insulinunabhängige Kontrolle des Blutzuckers ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko erlaubt und gleichzeitig eine therapeutische Gewichtsabnahme, sowie eine moderate Reduktion des Blutdrucks mit sich bringt.

Canagliflozin gehört zur Gruppe der SGLT-2-Inhibitoren, welche spezifisch Glucose-Transportproteine in der Niere hemmen (Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). 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 Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). 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 (Stenlöf et al., 2013; Fachinformation Vokanamet[®]

(Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). 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 Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). 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, 2012a). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Gewichtsverlust über einen Zeitraum von zwei 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., 2012; 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 Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Durch seinen innovativen Wirkmechanismus greift Canagliflozin somit an mehreren Stellen in die Pathophysiologie (z. B. Überexpression von Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose cotransporter, SGLT)-2-Inhibitoren) des Typ-2-Diabetes-mellitus ein.

Metformin ist ein Biguanid, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Die blutzuckersenkende Wirkung beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen:

- Reduktion der Glucoseproduktion durch Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber
- Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption

Beim Menschen wirkt es sich, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, LDL-

Cholesterin- und Triglyzeridspiegel (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2011).

Metformin stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien oder zu einer Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009; BÄK et al., 2014). Metformin ist laut der Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) das Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des T2DM (G-BA, 2008) und wird auch von den Leitlinien als erste Stufe der Pharmakotherapie empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014).

Für Metformin liegen Daten aus der United Kingdom Prospective Diabetes-Studie vor, die bei einer Subgruppe von 342 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern darauf hinweisen, dass diese Substanz prospektiv das kardiovaskuläre Risiko senken könnte (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a).

Eine Monotherapie mit Metformin wird bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes nach Versagen lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Plasmaglucoosesenkung und zur Senkung des kardiovaskulären Risikos als Therapie der ersten Wahl empfohlen (BÄK et al., 2014).

Eine Meta-Analyse aus Beobachtungsstudien mit Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus zeigte, dass der Einsatz einer fixen Kombinationstherapie aus blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich zu einer Zweifachtherapie in Form zweier Einzeltabletten, mit einer verbesserten Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}-Senkung) und einer höheren Adhärenz (Therapietreue) des Patienten assoziiert ist (Han et al., 2012).

Canagliflozin/Metformin FDC kann daher in Kombination mit Insulin eingesetzt werden, um den Nachteilen von Insulin entgegen zu wirken und die Blutzucker-senkende Therapie für die Patienten zu optimieren.

Die Vorteile sind:

- sinnvoller Einsatz auch bei einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium von Typ-2-Diabetes-mellitus aufgrund des insulinunabhängigen Wirkmechanismus,
- geringere Hypoglykämierate als unter alleiniger Insulintherapie,
- klinisch relevante glykämische Kontrolle auch in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium,
- Vermeidung der weiteren Gewichtszunahme unter Insulintherapie und gleichzeitig zusätzlich therapeutischer Gewichtsverlust selbst in der Kombinationstherapie mit Insulin,
- moderate Blutdrucksenkung.

Im Anwendungsgebiet C liegen keine relevanten Studien für einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin/Metformin FDC und der vom G-BA festgelegten zVT (Metformin+Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) vor.

Für Canagliflozin/Metformin FDC wurde aber bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auch in diesem Anwendungsgebiet auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt (EMA, 2014b).

In der laufenden Studie DIA3008 (CANVAS [NCT01032629]) werden die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis, unter Beibehaltung der vorangegangenen Diabetes-Therapie, untersucht. Neben einer Auswertung der Gesamtpopulation werden in dieser Studie drei prä-spezifizierte Subpopulationen ausgewertet von denen die Subpopulation 3 die relevante Gruppe für dieses Anwendungsgebiet ist, da sie die Behandlungsschemata Insulin + Metformin + Canagliflozin/Placebo untersucht.

Eine Gesamtzahl von 432 Patienten in der Subpopulation 3 wurden zu Studienbeginn mit Insulin und Metformin behandelt, von denen 145, 139, und 148 Patienten für eine zusätzliche Therapie mit Placebo, Canagliflozin 100 mg oder Canagliflozin 300 mg randomisiert worden sind. Diese Daten könnten somit für die Bestimmung des Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin Fixkombination (FDC) in Kombination mit Insulin gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Metformin in Kombination mit Humaninsulin ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit T2DM, verwendet werden.

Von dieser Studie liegt bereits ein Zwischenbericht nach 18 Wochen vor, der jedoch für die Nutzenbewertung aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer (≤ 24 Wochen) und der nichtzulassungskonformen fixen Insulindosis bis einschließlich Woche 18 nicht herangezogen werden kann. Weiterhin liegen erste Auswertungen für die Gesamtpopulation nach 52 Wochen vor, die den medizinischen Nutzen bestätigen und im Nachfolgenden dargestellt werden.

Um die „Nicht-Unterlegenheit“ von Canagliflozin versus Placebo zusätzlich zu einer stabilen Blutzucker-senkenden Therapie zu prüfen, wird gegenwärtig eine prospektive kardiovaskuläre Verträglichkeitsstudie (CANVAS, DIA3008 [NCT01032629]) mit insgesamt 4.330 Typ-2-Dabetikern mit einem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis durchgeführt (Janssen Research & Development, 2012b; Neal et al., 2013a; Neal et al., 2013b). Die Studie untersucht den Einfluss von Canagliflozin auf einen kombinierten primären Endpunkt mit folgenden Ereignissen: kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris. Die CANVAS-Studie wurde im Dezember 2009 gestartet und läuft voraussichtlich bis 2017.

Es handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallelgruppierte, multizentrische Studie. Ein substanzieller Anteil von 1.718 Patienten wurde mit Insulin vortherapiert. Die Untersuchungen werden größtenteils in Europa und Nordamerika durchgeführt (10 Zentren in Deutschland). Die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen Diabetes-Therapie (inkl. Insuline) in die Behandlungsarme Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg oder Placebo randomisiert (Canagliflozin (100 mg)+Insulin: 566 Patienten; Canagliflozin (300 mg)+Insulin: 587 Patienten; Placebo+Insulin: 565 Patienten). Am 2.-6. Dezember 2013 sind 52-Wochen Daten zu der Kombinationstherapie mit Insulin auf dem Kongress der International Diabetes Federation (IDF) 2013 präsentiert worden (Neal et al., 2013a). Analog zu anderen Anwendungsgebieten, zeigte Canagliflozin+Insulin auch hier in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium sein sehr effektives Profil in Bezug auf die Blutzuckerkontrolle, die Gewichtsreduktion und die Blutdrucksenkung. Die 52-Wochen Daten demonstrieren eine signifikante Reduktion des HbA_{1c} von 0,70% (Canagliflozin 100 mg) und 0,81% (Canagliflozin 300 mg) gegenüber Placebo (Abbildung 4-4).

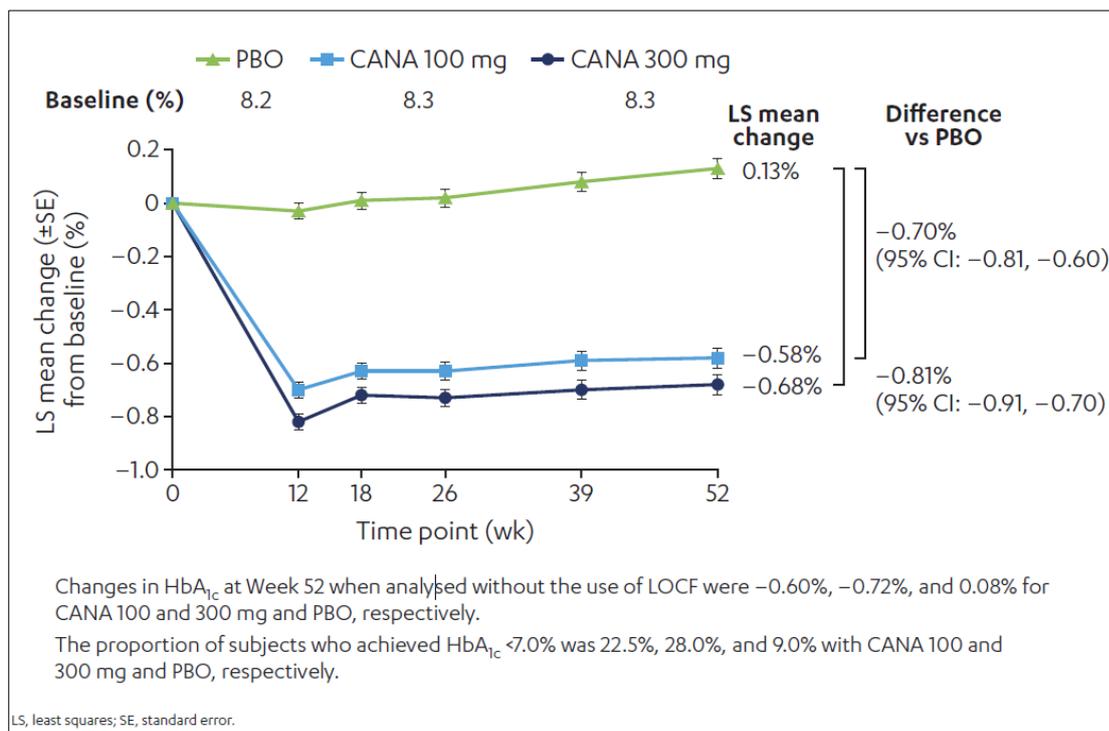


Abbildung 4-4: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 52 (Neal et al., 2013a)

LS: least squares (Kleinstquadrate), SE: standard error (Standardfehler); PBO: Placebo; CANA: Canagliflozin, 95% CI: 95% confidence interval (95% Konfidenzintervall), wk: week (Woche)

Der Gewichtsverlust unter der Behandlung mit Canagliflozin betrug trotz dem Kombinationspartner Insulin 2,5 kg (100 mg), bzw. 3,2 kg (300 mg) gegenüber Placebo (Abbildung 4-5). Zudem zeigte Canagliflozin eine Reduktion des Blutdrucks. Die

Canagliflozin-Behandlung war mit einer geringfügig höheren Hypoglykämierate im Vergleich zu Placebo verbunden, das Vorkommen schwerer Hypoglykämien war in allen Behandlungsarmen gering. In der Zusammenschau zeigen diese 52-Wochen Ergebnisse der Studie DIA3008 die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit Insulin bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder einem vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis.

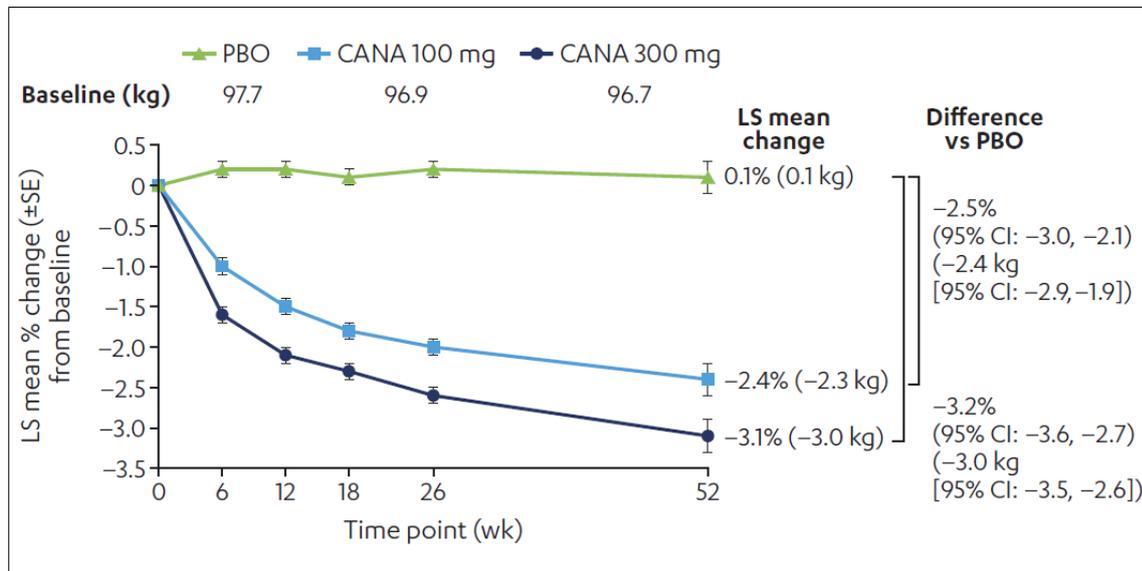


Abbildung 4-5: Prozentuale Gewichtsveränderung (last observation carried forward, LOCF) vom Ausgangswert bis Woche 52 (Neal et al., 2013a)

LS: least squares (Kleinstquadrate), SE: standard error (Standardfehler); PBO: Placebo; CANA: Canagliflozin, 95% CI: 95% confidence interval (95% Konfidenzintervall), wk: week (Woche)

Die Studie hätte für einen Vergleich mit der zVT (Metformin+Humaninsulin ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) herangezogen werden können. Die Studie ist jedoch noch nicht abgeschlossen und zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt kein Ergebnisbericht mit Daten über eine ausreichend lange Beobachtungsdauer (≥ 24 Wochen) vor.

Neben der bereits laufenden Studie DIA3008 führt Janssen-Cilag zwei weitere Studien durch, in denen der Einfluss von Canagliflozin auf kardiovaskuläre bzw. nephrologische Risiken untersucht werden soll:

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥ 2 Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis rekrutiert Patienten (Janssen Research & Development, 2013b). Die CANVAS R-Studie wird den Einfluss von Canagliflozin vs. Placebo zusätzlich zu einer Blutzucker-senkenden und einer kardiovaskulären Therapie auf den Verlauf einer Albuminurie untersuchen. Albuminurie stellt einen wichtigen Risikomarker

für das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie und für das Auftreten einer Nierenschädigung dar.

Ferner wird eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische Studie (CREDENCE [NCT02065791]) zu den Effekten von Canagliflozin in Bezug auf nephrologische und kardiovaskuläre Faktoren durchgeführt. Die Studie wird an Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus mit einer der chronischen Nierenerkrankung (CKD) (Stufe 2 oder 3) und Makroalbuminurie, die mit dem derzeitigen Therapiestandard behandelt wurden, durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie ist, den Nieren- bzw. Gefäß-protectiven Effekt von Canagliflozin zu beurteilen. Der kombinierte primäre Endpunkt dieser Studie ist die Vermeidung des Endstadiums einer Nierenerkrankung (ESKD), der Verdoppelung der Serum-Kreatinin-Werte sowie das Eintreten eines Nieren- oder Herz-Kreislauf bedingten Todes (Janssen Research & Development, 2013a).

Die Studie CANVAS-R könnte für einen Vergleich mit der zVT (Metformin+Humaninsulin ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) herangezogen, sind jedoch noch nicht abgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers ist daher aufgrund fehlender Daten, im Anwendungsgebiet C kein Zusatznutzen belegbar.

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

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

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker mit einer Insulin Monotherapie oder unter einer Kombinationstherapie von Insulin mit Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert werden kann (gesamte GKV-Zielpopulation).	Kein Zusatznutzen belegbar.

Nicht zutreffend.

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 nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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:

- 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.

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.

Bedeutung des Blutdrucks

Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck (arterieller Hypertonie) assoziiert (Chen et al., 2011; Basile, 2013; Wilke et al., 2013). Bei 60-80% der Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten in Deutschland treten beide Erkrankungen gemeinsam auf (Standl et al., 2000; Wittchen et al., 2007; Bramlage et al., 2010). Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender prognostischer Faktor für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und erhöhtem Blutdruck (Mancia, 2007). Eine direkte Korrelation existiert ebenfalls zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie und der Retinopathie (Klein et al., 1989; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; Adler et al., 2000). Eine begleitende Behandlung der Hypertonie wird in den deutschen Leitlinien zur Therapie von Typ-2-Diabetes-mellitus daher explizit empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014). 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., 2014). 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). 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.

Der blutdruckreduzierende Effekt von Canagliflozin/Metformin FDC beruht auf der Wirkung von Canagliflozin.

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

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

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

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Nicht zutreffend.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A., et al. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 321, 412-9.
- [2] Ahrén, B. O. 2007. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Diabetes Care*, 30, 1344-1350.
- [3] AkdÄ. 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) März 2009* [Online], 2. Auflage. Verfügbar: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf> [Aufgerufen am 07.07.2014].

- [4] BÄK, KBV & AWMF. 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 3, zuletzt geändert: April. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [5] 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*.
- [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. *Cardiovasc Diabetol*, 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 glycemc 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 07.07.2014].
- [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] 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 Obes Metab*, 14, 5-14.
- [13] 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. *J Clin Pharmacol*, 53, 601-10.
- [14] EMA. 2014a. European Public Assessment Report (EPAR) Canagliflozin/Metformin FDC , EMA/119828/2014, (Stand: 05-2014). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002656/WC500166672.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [15] EMA. 2014b. CHMP Summary of Opinion (initial authorisation) Vokanamet (Canagliflozin/metformin). Stand: 20. Februar 2014. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002656/WC500161964.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

- [16] Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2011. Heumann Pharma GmbH. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 30.06.2014].
- [17] Fachinformation Vokanamet[®] (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April. 2014. Janssen-Cilag International NV.
- [18] G-BA. 2008. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
- [19] 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.
- [20] Han, S., Iglay, K., Davies, M. J., et al. 2012. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Current medical research and opinion*, 28, 969-77.
- [21] 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 07.07.2014].
- [22] 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 07.07.2014].
- [23] Janssen Research & Development. 2012a. 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.
- [24] Janssen Research & Development. 2012b. Interim General Safety Report DIA3008: A Randomized, multicenter, double-blind, parallel, placebo-controlled study of the effects of JNJ-28431754 on cardiovascular outcomes in adult subjects with type 2 diabetes mellitus. CANVAS. Stand: 22.04.2012.
- [25] Janssen Research & Development. 2013a. A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. The CREDENCE Trial (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial) Stand: 10. Dezember 2013.
- [26] Janssen Research & Development 2013b. Clinical Protocol DIA4003: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of

- Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. The “CANVAS-R” Trial. Stand: 16.10.2013.
- [27] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., et al. 1989. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med*, 149, 2427-32.
- [28] 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.
- [29] Lavalle-González, F., Januszewicz, A., Davidson, J., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*, 56, 2582-2592.
- [30] Mancia, G. 2007. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *Am J Cardiol*, 100, 3J-9J.
- [31] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*, 4, 32-64.
- [32] 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.
- [33] Neal, B., Matthews, D., Fulcher, G., et al. 2013a. 52-week Effects of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium Glucose Co-transporter 2, Added to Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. Poster. *World Diabetes Congress of the International Diabetes Federation 2013*.
- [34] Neal, B., Perkovic, V., de Zeeuw, D., et al. 2013b. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—A randomized placebo-controlled trial. *American heart journal*, 166, 217-223. e11.
- [35] 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.
- [36] Pi-Sunyer, F. X. 2009. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*, 121, 94-107.
- [37] Polidori, D., Vercryse, F. & Ferrannini, E. 2012. 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.
- [38] 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.
- [39] 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
- [40] 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 Obes Metab*, 13, 669-72.
- [41] 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 07.07.2014].

- [42] 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 Obes Metab*, 15, 372-82.
- [43] 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*.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Weir, M., Januszewicz, A., Gilbert, R., et al. 2013. Blood Pressure Lowering With Canagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ADA 2013 Poster.
- [48] 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*, 288, 1882-8.
- [49] 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]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 138, 69-75.
- [50] 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

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 dargestellt.

Tabelle 4-25 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.05.2014
Zeitsegment	Bis Ende April 2014
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	diabetes mellitus.mp. or exp Diabetes Mellitus/	19302
2	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	2313
3	Diabetes mellitus type 2.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/	7876
4	T2D*.mp.	897
5	NIDDM.mp.	947
6	diabetes*.mp.	22389
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	23534
8	canagliflozin.mp.	21
9	Invokana	0
10	8 or 9	21
11	7 and 10	21

Tabelle 4-26 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 May 15

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.05.2014
Zeitsegment	1947 bis 2014, 15. Mai
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	diabetes mellitus.mp. or exp Diabetes Mellitus/	642490
2	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	140258
3	Diabetes mellitus type 2.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/	139269

#	Suchbegriffe	Ergebnis
4	T2D*.mp.	17199
5	NIDDM.mp.	7931
6	diabetes*.mp.	672681
7	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	138868
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	709256
9	canagliflozin.mp. or exp canagliflozin/	317
10	invokana.mp.	26
11	JNJ-28431754.mp.	30
12	JNJ28431754.mp.	0
13	JNJ 28431754.mp.	30
14	TA-7284.mp.	30
15	TA7284.mp.	0
16	TA 7284.mp.	30
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 Or 14 or 15 or 16	333
18	8 and 17	317

Tabelle 4-27 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to May Week 1, 2014

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.05.2014
Zeitsegment	1946 bis 2014, Mai, Woche 1
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	diabetes mellitus.mp. or exp Diabetes Mellitus/	334721
2	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	6546
3	Diabetes mellitus type 2.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/	82645
4	T2D*.mp.	6969
5	NIDDM.mp.	6657
6	diabetes*.mp.	377180

#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	403530
8	canagliflozin.mp.	50
9	Invokana	2
10	8 or 9	50
11	7 and 10	46

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.05.2014
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Canagliflozin OR JNJ-28431754 OR TA-7284 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	24

Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab 24 Treffer.

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.05.2014
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Canagliflozin OR JNJ-28431754 OR TA-7284 [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	34

Die Datenbankabfrage über die International Clinical Trials Registry Platform der WHO ergab 34 Treffer.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.05.2014
Suchstrategie	Diabetes AND (Canagliflozin OR JNJ-28431754 OR TA-7284) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	14

Die Datenbankabfrage über das EU Clinical Trials Register ergab 14 Treffer.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.05.2014
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 21.05.2014
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 21.05.2014
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 4-28 (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 Glimepiride. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. 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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106625	Falsche Intervention
3	NCT01106651	A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106651	Falsche Intervention
4	NCT01032629	CANVAS - CANagliflozin cardioVascular Assessment Study. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032629	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar
5	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Studiendauer 12 Wochen
6	NCT00650806	A Study of the Safety and Effectiveness of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Promoting Weight Loss in Overweight and Obese Patients Who do Not Have Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00650806	Falsche Patientenpopulation

7	NCT00707954	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TA-7284 in Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707954	Studiendauer 15 Tage
8	NCT01022112	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study for TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022112	Studiendauer 12 Wochen
9	NCT01064414	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064414	Falsche Patientenpopulation
10	NCT01081834	The CANTATA-M (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081834	Falsche Intervention
11	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Falsche Intervention
12	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Falsche Intervention
13	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Falsche Intervention
14	NCT01340664	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340664	Studiendauer 18 Wochen; falsche Dosierung
15	NCT01381900	A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381900	Studiendauer 18 Wochen

16	NCT01387737	Long-Term Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387737	Falsche Vergleichstherapie
17	NCT01413204	Efficacy and Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413204	Falsche Intervention
18	NCT01809327	A Study to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809327	keine Ergebnisse verfügbar
19	NCT01939496	Evaluation of Blood Pressure Reduction, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Doses of Anti-hyperglycemic and Anti-hypertensive Agents. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939496	Studiendauer 13 Wochen
20	NCT01989754	A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989754	keine Ergebnisse verfügbar
21	NCT02025907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	keine Ergebnisse verfügbar
22	NCT02053116	A 6-Week Study To Determine The Safety And Effect Of An Investigational Drug Given With Canagliflozin In Adults With Type 2 Diabetes Mellitus Taking Metformin. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053116	Studiendauer 8 Wochen
23	NCT02065791	Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065791	keine Ergebnisse verfügbar
24	NCT02139943	A Study of Effects of Canagliflozin as Add-on Therapy to Insulin in the Treatment of Participants With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139943	Falsche Patientenpopulation

EU-CTR			
25	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Falsche Intervention
26	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36	Falsche Intervention
27	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006693-28	Studiendauer 12 Wochen
28	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012140-16	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar
29	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Falsche Intervention
30	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Falsche Intervention
31	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:19.05.2014]. Verfügbar unter:	Studiendauer 18 Wochen, falsche Dosierung

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024256-28	
32	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000400-17	Keine Ergebnisse verfügbar
33	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017136-40	Falsche Patientenpopulation
34	2010-018411-15	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Compared With Placebo in the Treatment of Older.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018411-15	Falsche Intervention
35	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	Falsche Intervention
36	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88	Falsche Intervention
37	2013-003050-25	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003050-25	Keine Ergebnisse verfügbar

38	2013-004494-28	A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Di.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004494-28	Keine Ergebnisse verfügbar
WHO ICTRP			
39	EUCTR2009-009320-36-NO	A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared With Glimepiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy The CANTATA-SU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Sulfonylurea) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-009320-36-NO	Falsche Intervention
40	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Falsche Intervention
41	NCT01106625	The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and Sulphonylurea) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106625	Falsche Intervention
42	NCT01106651	A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106651	Falsche Intervention
43	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006693-28-GB	Studiendauer 12 Wochen

44	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012140-16-GB	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar
45	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015883-32-LT	Falsche Intervention
46	NCT01413204	Efficacy and Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01413204	Falsche Intervention
47	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00642278	Studiendauer 12 Wochen
48	NCT00707954	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TA-7284 in Type 2 Diabetic Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00707954	Studiendauer 15 Tage
49	NCT01022112	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study for TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01022112	Studiendauer 12 Wochen
50	NCT01064414	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01064414	Falsche Patientenpopulation
51	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106677	Falsche Intervention

52	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106690	Falsche Intervention
53	NCT01128985	A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study to Determine Blood Levels of JNJ-28431754 (Canagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01128985	Studiendauer 7 Tage
54	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01137812	Falsche Intervention
55	NCT01273558	A Study of Two Methods for Determining the Renal Threshold for Glucose in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01273558	Studiendauer 8 Tage, kein RCT
56	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01340664	Studiendauer 18 Wochen; falsche Dosierung
57	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381887	Studiendauer 16 Wochen
58	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381900	Studiendauer 18 Wochen
59	NCT01483781	A Study of the Effects of Canagliflozin on Plasma Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01483781	Studiendauer 12 Wochen

60	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: 19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01512849	Studiendauer 2 Wochen
61	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: 19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01809327	keine Ergebnisse verfügbar
62	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: 19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01939496	Studiendauer 13 Wochen
63	NCT01989754	A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01989754	keine Ergebnisse verfügbar
64	NCT02009488	Treatment Differences Between Canagliflozin and Placebo in Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02009488	keine Ergebnisse verfügbar
65	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: 19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02025907	keine Ergebnisse verfügbar
66	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: 19.05.2014]. Verfügbar unter:	Falsche Intervention

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	
67	EUCTR2010-018411-15-FR	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Compared With Placebo in the Treatment of Older Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Glucose Lowering Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-018411-15-FR	Falsche Intervention
68	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016366-88-BE	Falsche Intervention
69	NCT01387737	Long-Term Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01387737	Falsche Vergleichstherapie
70	EUCTR2013-005455-32-Outside-EU/EEA	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Canagliflozin in Older Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005455-32-Outside-EU/EEA	keine RCT
71	NCT02000700	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Canagliflozin in Older Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02000700	falsche Patientenpopulation
72	NCT02065791	Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02065791	keine Ergebnisse verfügbar
PharmNet.Bund - Clinical Trials (CT)			
73	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 -	Falsche Patientenpopulation

		2009-017136-40 - 4036074 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
74	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Intervention
75	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar
76	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Intervention
77	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:19.05.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Intervention
78	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:19.05.2014]. 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 4-29 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 4-29 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Nicht zutreffend.

Studie: Nicht zutreffend.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

2.

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

- ja** **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung 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:
