

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

*Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup> 5 mg/10 mg Filmtabletten)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und  
AstraZeneca GmbH

### **Modul 4 D**

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Add-on-Kombination mit Insulin allein oder mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	38
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	43
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	63
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT.....	78
4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	79
4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien - RCT.....	94
4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien.....	101
4.3.1.3.1.4 Gewichtsveränderung – RCT.....	104

4.3.1.3.1.5	Blutdrucksenkung– RCT .....	119
4.3.1.3.1.6	Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT .....	137
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse - RCT .....	150
4.3.1.3.1.8	Kardiale Ereignisse - RCT.....	159
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	164
4.3.1.3.2.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach dem Geschlecht– RCT.....	167
4.3.1.3.2.2	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach dem Alter– RCT .....	173
4.3.1.3.2.3	Hypoglykämien stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT .....	180
4.3.1.3.2.4	Hypoglykämien stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	182
4.3.1.3.2.5	Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Geschlecht– RCT....	183
4.3.1.3.2.6	Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Alter– RCT .....	189
4.3.1.3.2.7	Blutdrucksenkung stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT .....	195
4.3.1.3.2.8	Blutdrucksenkung stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	203
4.3.1.3.2.9	Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT.....	211
4.3.1.3.2.10	Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	215
4.3.1.3.2.11	Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT .....	220
4.3.1.3.2.12	Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	223
4.3.1.3.2.13	Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT .....	227
4.3.1.3.2.14	Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT .....	228
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	230
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	241
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	241
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	241
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	241
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	242
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	242
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	244
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	245
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	245
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	245
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	246
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	246
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	247
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	247
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	247
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	248
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	248
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	248
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	249

4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	249
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	249
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	249
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	252
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	266
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	266
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	267
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	267
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	267
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	268
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	268
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	270
4.7	Referenzliste.....	271
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>276</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>278</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>		<b>280</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>		<b>281</b>
<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>		<b>282</b>
<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>		<b>285</b>
<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>338</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Zusatznutzen.....	18
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit (Insulin+OAD+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin).....	33
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit (Insulin+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin) .....	34
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Zusatznutzen.....	40
Tabelle 4-5: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien.....	50
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie bzw. Vorbehandlung Insulin+Metformin) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie bzw. Vorbehandlung Insulin+Metformin) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie bzw. Vorbehandlung Insulin+Metformin) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) .....	80
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation) .....	82
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation) .....	84
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	85
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	88
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	90
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	93
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Hypoglykämien.....	95
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	96
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	98
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	99
Tabelle 4-37: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien .....	102

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-39: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien- und Zielpopulation).....	103
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	105
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	107
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 3\%$ / $\geq 5\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	109
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	111
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 5\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	114
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	115
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 5\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	118
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Blutdrucksenkung.....	120
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdrucksenkung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	123
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	128
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	133
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis.....	138
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der täglichen Insulindosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	140
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	142

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	144
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	146
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	147
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	149
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse .....	151
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	153
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation) .....	154
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	155
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	155
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	157
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	158
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse .....	160
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation).....	161
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	162
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	163
Tabelle 4-74: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) der Studie D1690C00006 .....	165

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	168
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	170
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	171
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	173
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	174
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	176
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	177
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	179
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) ....	180
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	181
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	182
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	183
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	184
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gewichtsreduktion ( $\geq 5\%$ ) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	186
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	187

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Gewichtsreduktion ( $\geq 5\%$ ) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	189
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Gewichtsveränderung stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) ....	190
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Gewichtsreduktion ( $\geq 5\%$ ) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	192
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Gewichtsveränderung stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	193
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Gewichtsreduktion ( $\geq 5\%$ ) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	195
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	196
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	200
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	204
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	208
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	212
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	213
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	214
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	215
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	216

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	217
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	218
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	219
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	220
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	221
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	222
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	223
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	223
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) .....	224
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	225
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	226
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD).....	227
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin) .....	228
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) ....	228

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin).....	229
Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	242
Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	242
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	243
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	243
Tabelle 4-123: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	244
Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	246
Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	246
Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	247
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	248
Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	266
Tabelle 4-129: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	267
Tabelle 4-130 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	281
Tabelle 4-131 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	283
Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00006.....	286
Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00018.....	297
Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00019.....	316
Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00006 .....	339
Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00018 .....	364
Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00019 .....	389

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	94
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	101
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	104
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	119
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	137
Abbildung 7: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00006 .....	296
Abbildung 8: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00018 .....	315
Abbildung 9: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00019 .....	337

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ANCOVA	Analysis of covariance
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
FEM	Fixed Effect Model
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High density lipoprotein
HIV	Human immunodeficiency virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IE	Internationale Einheiten
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low density lipoprotein
LOCF	Last observation carried forward
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Random Effect Model
RR	Relatives Risiko
RSA-ÄndV	Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Glucose Co-Transporter 2
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TZD	Thiazolidinedione
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organization
XR	Extended release

#### 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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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**

Kodierung D stellt den medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin (Forxiga®) in der Kombination mit Insulin mit oder ohne bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika (OAD) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus Insulin und Metformin dar.

Die wissenschaftliche Fragestellung lautet: ist für Dapagliflozin in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, die mit Insulin mit oder ohne bis zu zwei weiteren OAD zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert sind, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte für die gesamte Studienpopulation der in die Studie D1860C00006 eingeschlossenen Patienten (Insulin+Dapagliflozin±OAD).

Ergänzend hierzu wurden, entsprechend dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), dabei jeweils zwei Teilpopulationen (Behandlungssituationen) explizit betrachtet:

1. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD behandelt wurden.
2. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (ohne weitere OAD) behandelt wurden.

Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist in beiden oben beschriebenen Behandlungssituationen die Kombinationsbehandlung aus Insulin und Metformin.

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

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Veränderung der täglichen Insulindosis
- Unerwünschte Ereignisse

- Folgekomplikationen und Mortalität
  - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
  - Gesamtmortalität
  - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
  - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
  - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare Komata
- Stationäre Behandlungen

Darüber hinaus wurden Angaben zum glykierten Hämoglobin-Wert (HbA1c) als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin und der Tatsache, dass die Hypertonie ein zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, wurden die Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

### **Datenquellen**

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Kombination mit Insulin±OAD±Metformin+Placebo basiert zum einen auf der gesamten Studienpopulation der kontrollierten doppelblinden RCT von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca (Studie D1690C00006), welche zwecks Zulassung von Dapagliflozin in der Indikation (in Kombination mit Insulin) durchgeführt wurde. Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin in den beiden Behandlungssituationen Insulin+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin und Insulin+OAD+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin basiert auf den jeweiligen Teilpopulationen dieser Studie sowie auf den gepoolten Daten der entsprechenden Teilpopulationen der Studien D1690C00018 und D1690C00019.

Da eine mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthaltende, direkt vergleichende Studie vorliegt, war die Durchführung eines indirekten Vergleiches nicht von Nöten und damit auch keine systematische Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Dapagliflozin war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da weltweit keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Die erste Zulassung wurde für Forxiga am 12.11.2012 erteilt. Eine Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel entfiel damit.

Für das zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den öffentlich verfügbaren Studienregistern *clinicaltrials.gov*, dem *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal) sowie dem *clinicaltrialsregister.eu*.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zum Beleg des Zusatznutzens der Behandlung mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Zusatznutzen

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Insulin-Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. <sup>1</sup>	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und Behandlungs-naive Patienten bzw. Patienten ohne Insulinbehandlung. Tierexperimentelle Studien
Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin (5 mg oder 10 mg einmal täglich) und Insulin bzw. Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin (5 mg oder 10 mg einmal täglich), Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika.	

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin und Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika.	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien).	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel <i>Case Reports</i>
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen <sup>2</sup>
Publikationstyp	Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. <sup>3</sup>	Kein Bericht verfügbar

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*,

<sup>1</sup>Unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> oder Kreatininclearance  $\geq 60$  mL/min und Patienten, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika vorbehandelt sind (Zielpopulation). Sofern nur eine Teilpopulation der Patienten der RCT die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, so muss es sich um eine zahlenmäßig relevante Teilpopulation handeln (mindestens N=50 randomisierte Patienten pro Behandlungsarm).

<sup>2</sup>Bei geringer Evidenzlage und zwecks Durchführung indirekter Vergleiche können Studien mit einer Studiendauer von  $\geq 18$  Wochen eingeschlossen werden. Bei RCT mit cross-over Design muss jede Periode dieses Kriterium erfüllen.

<sup>3</sup>Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Basis der Bewertung waren Informationen aus klinischen Studienberichten.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Auf Studienebene wurden insbesondere Aspekte wie Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes und ergebnisgesteuerte Berichterstattung extrahiert. Auf Endpunktebene wurden die

Verzerrungsaspekte Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT) Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie Behandlung fehlender Werte und *Drop-outs* berücksichtigt.

Für randomisierte Studien wurde gemäß Verfahrensordnung das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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 Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Mit Ausnahmen des HbA1c-Wertes (Parameter zur Beurteilung der Hypoglykämieunterschiede) sowie der Änderung im systolischen und diastolischen Blutdruck (letzteres ist ein Surrogatparameter für kardiovaskuläres Risiko), wurde jeder der in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte als patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden, entsprechend der vorliegenden Operationalisierung, gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei wurden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet, wie z.B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler bzw. Anteile der Patienten mit Ereignissen in den Behandlungsgruppen. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen oder standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges'  $g$ ) berechnet. Zusätzlich dazu wurde für dichotome Zielvariablen - falls nicht in den Studienberichten angegeben - relative Effektmaße, wie das *Odds Ratio* (OR) als das vom G-BA präferierte Effektmaß berechnet. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder im Falle hoher Ereignisraten, wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z.B. das RR) und für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Kapitel 4.2.5.3). Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab.

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf 3 Studien (D1690C00006 sowie die gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019). Die Studien D1690C00018 und D1690C00019 rekrutierten parallel, unterschieden sich ausschließlich im Einschlußkriterium Hypertonie und wurden gepoolt um die Patientenzahl der Teilpopulationen zu erhöhen. Aufgrund der klinischen Heterogenität der Studie D1690C00006 zu den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Berechnung eines zusammenfassenden Schätzers nicht sinnvoll interpretierbar wäre.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorlagen, Responderanalysen herangezogen. Bei Vorliegen eines

validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgte eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgte die Bewertung des Gruppenunterschieds anhand des OR (bzw. relatives Risiko (RR)) für Response (bzw. Non-Response). Da bei Responderanalysen davon ausgegangen wird, dass die Responsedefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet.

Zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik wurden neben den *Repeated-Measurements*-Analysen für die Population mit einer Insulindosiserhöhung auch die primär geplanten Analysen für die Patienten ohne Insulindosiserhöhung (*Last observation carried forward*, LOCF Methode) bzw. *Repeated-Measurements*-Analysen als Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen den betrachteten Subgruppen (Alter [ $<65$  Jahre und  $\geq 65$  bis  $<75$  Jahre] und Geschlecht) wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

Ein p-Wert  $<0,2$  lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Lag der p-Wert unter 0,05 so konnte von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen**

Zu einigen der vorab definierten Zielgrößen lagen keine relevanten Studien vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden Endpunkte: Erblindung / Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität sowie zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare Komata und gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Therapiezufriedenheit.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der berichteten Zielgrößen zum medizinischen Zusatznutzen zunächst für die Gesamtpopulation der Studie D1690C00006 (Dapagliflozin±OAD) beschrieben.

Eine Quantifizierung des Zusatznutzens wurde lediglich für die im G-BA-Beratungsgespräch festgelegten zwei Behandlungssituationen vorgenommen, welche Teilpopulationen der Studie D1690C00006 sowie der gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 darstellen:

1. Die Teilpopulation der Patienten die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD behandelt wurden.
2. Die Teilpopulation der Patienten die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (ohne weitere OAD) behandelt wurden.

Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie D1690C00006 basieren auf der **Studienpopulation** (Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die trotz Diät und Bewegung sowie einer Behandlung mit Insulin mit oder ohne bis zu zwei weitere OAD einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen), d.h. die Behandlungsgruppen Insulin±OAD+Dapagliflozin gegen Insulin±OAD±Metformin+Placebo. Diese Population wird im Folgenden als Studienpopulation bezeichnet.

Die Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen basieren auf der **Zielpopulation** (Ausschluss von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatininclearance <60 mL/min und Patienten, die ≥75 Jahre alt bzw. mit Schleifendiuretika vorbehandelt sind), für die Dapagliflozin zugelassen ist.

Die Daten für die zugelassene 5 mg Dosierung aus der Studie D1690C00006 können Abschnitt 4.3.1 entnommen werden. Da die 5 mg Dosierung lediglich eine Einstiegs-Dosis bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung darstellt, wird im Folgenden nur noch die 10 mg Dosierung beschrieben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde, stellt die Kombination aus Insulin und Metformin dar. Auch wenn Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert, gilt zu berücksichtigen, dass Dapagliflozin, zumindest zum jetzigen Zeitpunkt, in der Therapiesequenz nach Metformin zu sehen ist (siehe Modul 3D). Metformin ist eine Therapie, für welche es zumindest in der Monotherapie Nachweise für Überlebensvorteile gibt. Primär sehen Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca daher den Einsatz von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin bei Patienten, die bereits mit Insulin+Metformin behandelt werden oder eine Unverträglichkeit für Metformin haben.

#### **Betrachtung des Zusatznutzens für die Studienpopulation (Insulin±OAD+Dapagliflozin gegenüber Insulin±OAD±Metformin)**

Die folgenden Ergebnisse basieren auf der gesamten Studienpopulation einer RCT der Phase III (D1690C00006).

Eine optimierte Blutzuckerkontrolle (und damit die HbA1c-Einstellung) wird von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) empfohlen (Zielvorgabe HbA1c <6,5%, sofern dies ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen erreicht werden kann). Kann dieser Zielwert unter der OAD-Kombinationstherapie nicht erreicht werden, wird die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen. Der aktuelle Entwurf der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes empfiehlt einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten

Therapieziele. Zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen spielt eine normnahe Senkung des HbA1c-Wertes eine entscheidende Rolle. Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar.

Für den Endpunkt „**Ausmaß der Blutzuckerkontrolle**“ (HbA1c) ergaben sich nach 24 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin±OAD+Dapagliflozin im Gegensatz zu Insulin±OAD±Metformin (Mittelwertdifferenz, MWD [95%-KI]: -0,57% [-0,73;-0,40]). Dieser Effekt blieb auch nach 48 und 104 Wochen bestehen. Die Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrachen bzw. die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war in der mit Dapagliflozin behandelten Patientengruppe nach 24, 48 und 104 Wochen signifikant geringer. Hinsichtlich des Auftretens von **Hypoglykämien** gab es keine signifikanten Unterschiede. Kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

Patienten, deren Blutzucker mittels Insulin-Monotherapie oder Insulin in Kombination mit bis zu 2 OAD nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können somit effektiv und sicher weiter behandelt werden. Die erzielte stärkere Blutzuckersenkung stellt zwar einen Nutzen, aber keinen patientenrelevanten Zusatznutzen dar, weil die Gesamtzahl an Hypoglykämien nicht gesenkt werden konnte.

Hinsichtlich der **Gewichtsveränderungen** kam es nach 24 Wochen Studiendauer in der mit Insulin±OAD+Dapagliflozin behandelten Gruppe zu einer signifikant stärkeren Gewichtsreduktion (MWD [95% KI]: -1,95 kg [-2,49;-1,40]) im Vergleich zu Insulin±OAD±Metformin. Dieser Behandlungsunterschied wurde mit längerer Studiendauer größer (MWD [95% KI] nach 104 Wochen: -3,19 [-4,24;-2,14]). Hinzu kommt, dass sowohl nach 48 als auch nach 104 Wochen ein signifikant größerer Anteil an Patienten, die mit Insulin±OAD+Dapagliflozin behandelt wurden, eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% hatte (OR [95%-KI] nach 48 Wochen: 2,46 [1,14;5,32] und nach 104 Wochen: 3,16 [1,44;6,95]).

Nach 24 und 104 Wochen zeigte sich in der Dapagliflozingruppe ein statistisch signifikanter Unterschied in der systolischen **Blutdrucksenkung** zugunsten von Insulin±OAD+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -3,11 mmHg [-5,80;-0,42] / -3,98 mmHg [-7,18;-0,78]). Zur Woche 104 war der Unterschied auch für den diastolischen Blutdruck statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -2,04 mmHg [-3,88;-0,19]).

Während Patienten, die mit Insulin±OAD±Metformin behandelt wurden wesentlich mehr **Insulin** zur Blutzuckereinstellung benötigten (+5,08 IE/Tag, +10,53 IE/Tag und +18,34 IE/Tag nach 24, 48 und 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert [73,96 IE/Tag]), blieb die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin±OAD+Dapagliflozin behandelten Patienten konstant (-1,16 IE/Tag, -0,70 IE/Tag und -0,83 IE/Tag im Vergleich zum Ausgangswert [77,96 IE/Tag]). Diese Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant und wurden mit längerer Studiendauer immer

größer, sodass nach 104 Wochen die Patienten im Dapagliflozinarm -19,17 IE Insulin täglich weniger benötigten als der Vergleichsarm (95%-KI -25,45;-12,89).

Der Anteil der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduzieren konnten war in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe höher als in der Insulin±OAD±Metformin-Gruppe. Der Unterschied war sowohl nach 24, 48 als auch nach 104 Wochen signifikant (OR [95%-KI]: 1,97 [1,11;3,51] / 1,87 [1,04;3,33] / 2,62 [1,35;5,07]).

Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse**, der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** oder der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**, konnte zu keinem der Studienzeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurde die Anzahl der Patienten, bei denen es Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen gab, dargestellt. Unter Insulin±OAD+Dapagliflozin hatten die Patienten signifikant häufiger **Anzeichen einer Genitalinfektion** als in der Insulin±OAD±Metformin-Gruppe (14,3% versus 3,0% nach 104 Wochen). **Anzeichen einer Harnwegsinfektion** traten nach 104 Wochen signifikant häufiger in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe auf (13,8% versus 5,6%). Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen nicht unterscheidet, werden die Ereignisse von besonderem Interesse nicht mit in die Betrachtung des Zusatznutzens / Schadens herangezogen.

Bezüglich **kardialer Ereignisse** gab es keinen Schaden für Insulin±OAD+Dapagliflozin im Vergleich zu Insulin±OAD±Metformin. Die Anzahl der kardialen Ereignisse war ähnlich und in beiden Gruppen gering. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten, deren Blutzucker mit Insulin alleine oder mit bis zu zwei weiteren OAD nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, sicher und wirksam ist. Die Kombination von Insulin±OAD+Dapagliflozin senkt den Blutzucker effektiv und langanhaltend (über 2 Jahre), ohne das Auftreten von Hypoglykämien statistisch signifikant zu erhöhen. Darüber hinaus kommt es zu einer signifikanten Gewichts- und Blutdruckreduktion. Die Patienten im Vergleichsarm benötigten eine höhere tägliche Insulindosis. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die Ergebnisse zeigen damit, dass die Behandlung mit Insulin±OAD+Dapagliflozin einen Zusatznutzen gegenüber Insulin±OAD±Metformin hat.

### **Betrachtung des Zusatznutzens (Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin)**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin in Kombination mit Insulin+OAD gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Insulin anhand einer Teilpopulation der

Studie D1690C00006 sowie der gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 betrachtet.

### ***Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien***

**Studie D1690C00006:** Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin im Gegensatz zur Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) (MWD [95%-KI]: -0,71% [-0,95;-0,47] nach 24 Wochen; -0,65% [-0,90;-0,40] nach 48 Wochen und -0,43% [-0,75;-0,12] nach 104 Wochen). Die Anzahl der Patienten, die die Studie D1690C00006 aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrachen bzw. die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war in der mit Dapagliflozin behandelten Patientengruppe zu allen Erhebungszeitpunkten signifikant geringer. Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gab es zu keinem der berichteten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von **Hypoglykämien**. Kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich analog zur Studie D1690C00006 sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin (MWD [95%-KI] -0,52% [-0,68;-0,36] Zeitpunkt 24 Wochen; -0,51% [-0,69;-0,34] Zeitpunkt 52 Wochen). Sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen gab es in der Insulin+Metformin-Gruppe einen signifikant höheren Anteil an Patienten welche die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten (OR [95%-KI]: 0,21 [0,12;0,36] Woche 24; 0,24 [0,16;0,38] Woche 52). Nach 24 Wochen gab es in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (OR [95%-KI]: 1,64 [1,02;2,63]). Nach 52 Wochen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die leicht erhöhte Gesamtrate an Hypoglykämien kann durch die signifikant erhöhte HbA1c-Senkung erklärt werden. Insgesamt ergibt sich daraus kein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber einer Insulin+Metformin-Therapie.

### ***Gewichtsveränderung***

Die Adipositas (Fettleibigkeit), im Besonderen die viszerale/abdominelle Adipositas, ist einer der wichtigsten Risikofaktoren zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Die Adipositas führt zusammen mit Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie zur Insulinresistenz (unzureichende Insulinwirksamkeit), welche essentiell zur Entstehung und Voranschreiten eines Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt. Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle

wie die Blutzuckereinstellung. Das metabolische Syndrom<sup>1</sup>, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt. Insbesondere der Anteil der Körperfettmasse korreliert positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und es scheint, dass eine Verringerung der Fettmasse vor diesen Risikofaktoren schützen kann.

**Studie D1690C00006:** Beim Endpunkt „Gewichtsveränderung“ kam es bei den Patienten in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe schon nach 24 Wochen zu einer signifikant höheren Reduktion des Körpergewichts im Gegensatz zur mit der Vergleichstherapie behandelten Gruppe (MWD [95%-KI]: -1,78 kg [-2,60;-0,95]). Dieser Gruppenunterschied wurde mit längerer Studiendauer größer (MWD [95%-KI] nach 104 Wochen: -2,69 kg [-4,28;-1,11]). Signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von  $\geq 5\%$  gab es zwischen den Gruppen nicht. Ein Trend zugunsten Insulin+OAD+Dapagliflozin war jedoch erkennbar.

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Analog zur Studie D1690C00006 nahmen die Patienten, die mit Insulin+OAD+Dapagliflozin behandelt wurden Gewicht ab. Sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen konnte das Gewicht statistisch signifikant gesenkt werden (MWD [95%-KI]: -1,95 kg [-2,59;-1,30] Zeitpunkt 24 Wochen; -1,89 kg [-2,69;-1,09] Zeitpunkt 52 Wochen). Nach 24 Wochen gab es in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe auch signifikant mehr Patienten, mit einer Gewichtsreduktion  $\geq 5\%$  (OR [95%-KI]: 3,14 [1,47;6,71]). Dieser Unterschied war nach 52 Wochen nicht mehr signifikant.

Wie oben erwähnt, ist die Gewichtserhöhung eine häufige unerwünschte Begleiterscheinung der Insulintherapie. Bei der Kombination von OAD und Insulin konnte bisher nur für Metformin gezeigt werden, dass es eine Gewichtszunahme verhindern bzw. reduzieren kann. Aufgrund der statistisch signifikanten größeren und anhaltenden Gewichtsreduktion in beiden Studien ist Dapagliflozin gegenüber einer Insulin+Metformin-Therapie überlegen. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Insgesamt ergibt sich dadurch ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

### ***Blutdrucksenkung***

Wie die Adipositas, so ist auch die essentielle Hypertonie mit einer Insulinresistenz assoziiert und begünstigt die Entwicklung der Mikro- und Makroangiopathie. Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren. Darüber hinaus existiert ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse. Weiterhin bestehen direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des

---

<sup>1</sup> Zusammenschluss mehrerer Merkmale bzw. Risikofaktoren wie abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie, Hypertonie, die zur Entstehung des klinischen Krankheitsbildes beitragen (AkdÄ 2009).

Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie und Retinopathie. Vor allem ein hoher systolischer Blutdruck ist mit der Entwicklung einer Mikroalbuminurie und einer Proteinurie assoziiert. Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 sind häufig assoziiert, die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens der beiden Erkrankungen wird in Deutschland mit 60-80% angegeben. Die Therapie einer Hypertonie wird daher in den medizinischen Leitlinien empfohlen und stellt auch eine wichtige Maßnahme zur Erreichung der Therapieziele bei Diabetes mellitus Typ 2 in den gesetzlich verankerten *Disease-Management-Programmen* (DMP) dar (20.RSA-ÄndV).

**Studie D1690C00006:** Der Vergleich von Insulin+OAD+Dapagliflozin mit Insulin+Metformin zum Zeitpunkt 48 Wochen zeigte eine statistisch signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks (MWD [95%-KI]: -5,49 mmHg [-9,87;-1,11] systolisch; -2,92 mmHg [-5,44;-0,41] diastolisch).

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Der systolische Blutdruck in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe konnte zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant stärker gesenkt werden als in der Insulin+Metformin-Gruppe (MWD [95%-KI] -2,89 mmHg [-5,35;-0,44] Zeitpunkt 24 Wochen; -3,74 mmHg [-6,33;-1,16] Zeitpunkt 52 Wochen). Auch der diastolische Blutdruck konnte zum Zeitpunkt 52 Wochen, zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin signifikant stärker gesenkt werden (MWD [95%-KI] nach 52 Wochen: -2,24 mmHg [-4,04;-0,44]).

Basierend auf der Tatsache, dass zum Erreichen des Zielblutdruckes zwei oder mehr Antihypertensiva benötigt werden, kann die durch Insulin+OAD+Dapagliflozin erzielte stärkere Senkung des Blutdrucks einen wertvollen Beitrag leisten. Es kommt zu einer relevanten Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome wodurch sich insgesamt ein Beleg auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

### ***Veränderung der täglichen Insulindosis***

Wie oben beschrieben besteht bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulintherapie indiziert ist, zumeist eine erhöhte periphere Insulinresistenz, die nur durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut überwunden werden kann. Auf Dauer ist häufig eine Erhöhung der täglichen Insulindosis notwendig, wodurch auch das Risiko für das Auftreten der Nebenwirkungen der Insulintherapie steigen kann. Zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen zählen dabei das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Zudem konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass gerade die genannten Nebenwirkungen mit einer geringeren Therapiezufriedenheit assoziiert sind. Auch der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten. Die Senkung der täglichen Insulindosis ist somit patientenrelevant.

**Studie D1690C00006:** Während Patienten, die mit Insulin+Metformin behandelt wurden, wesentlich mehr **Insulin** zur Blutzuckereinstellung benötigten (+2,22 IE/Tag, +5,05 IE/Tag und +13,50 IE/Tag nach 24, 48 und 104 Wochen) im Vergleich zum Ausgangswert

[73,44 IE/Tag]), konnte die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin+OAD+Dapagliflozin behandelten Patienten leicht reduziert werden (-2,38 IE/Tag, -2,15 IE/Tag und -0,14 IE/Tag im Vergleich zum Ausgangswert [76,80 IE/Tag]). Die Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant und wurden mit längerer Studiendauer immer größer, sodass nach 104 Wochen die Patienten im Dapagliflozinarm -13,63 IE Insulin täglich weniger benötigten als der Vergleichsarm (95%-KI: -23,90;-3,37). Hinsichtlich der Anzahl an Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Ein Trend zugunsten Dapagliflozin war aber erkennbar.

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Die gepoolten Ergebnisse bestätigen, dass die Patienten, die ohne Dapagliflozin behandelt werden eine statistisch signifikant höhere Insulindosis zur Blutzuckereinstellung benötigen (MWD [95%-KI] -3,3 IE/Tag [-5,5;-1,2] nach 24 Wochen und -5,3 IE/Tag [-8,9;-1,7] nach 52 Wochen). Bezüglich der Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduzieren konnten, ergaben sich zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome vor und es ergibt sich insgesamt ein Beleg auf einen geringen Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel durch die Insulindosiseinsparung.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

**Studie D1690C00006:** Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse**, der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** oder der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** konnte zu keinem für die 10 mg-Gruppe berichteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach 104 Wochen ergab sich in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an Patienten mit Anzeichen für eine **Genitalinfektion** (14,1% versus 3,0% OR [95%-KI]: 5,26 [1,13;24,39]). Eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Patienten mit Anzeichen für eine **Harnwegsinfektion** in der Dapagliflozin-Gruppe gab es nach 104 Wochen (11,8% versus 1,5% OR [95%-KI]: 8,67 [1,08;69,53]).

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse**, der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** oder der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**. Während es für die Anzahl der Patienten, die Anzeichen für eine Harnwegsinfektion hatten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab, war die Anzahl der Patienten mit Anzeichen einer Genitalinfektion sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe signifikant höher (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 6,56 [1,50;28,69] und nach 52 Wochen: 5,66 [1,67;19,18]). Analog zur Studie D1690C00006, beruhen die Daten auf Angaben der Patienten, die in den Studien gebeten wurden, Anzeichen und Symptome einer möglichen Genital- bzw. Harnwegsinfektion zu melden. Zudem wurden die Anzeichen von den Ärzten

bei den Visiten proaktiv erfragt. Nicht alle dieser vermuteten Infektionen konnten als solche bestätigt werden.

Zu keinem Zeitpunkt und in keiner der betrachteten Studien ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Gesamtrate **kardialer Ereignisse**.

Wie oben dargestellt, kam es unter der Behandlung mit Insulin+OAD+Dapagliflozin zu keiner statistisch signifikanten Erhöhung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur Behandlung mit Insulin+Metformin. Es liegt somit ein Beleg für keinen Schaden vor, denn die Patienten im Vergleichsarm hatten im Vergleich zum Interventionsarm häufiger andere unerwünschte Ereignisse.

**Subgruppenauswertung für Studie D1690C00006:** Für keinen der betrachteten Endpunkte gibt es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Insulin+OAD+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Metformin durch die Faktoren Alter oder Geschlecht. Daher kann man von einem über alle Gruppen hinweg konstanten Behandlungseffekt ausgehen.

#### ***Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens***

Wie die Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin in Kombination mit Insulin+OAD gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Insulin zeigen, ergibt sich für die Endpunkte „Gewichtsveränderungen“, „Blutdrucksenkung“ und „Veränderung der täglichen Insulindosis“ einen Beleg auf einen geringen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignissen liegt ein Beleg für keinen Schaden vor. Insgesamt ergibt sich daraus ein Beleg auf einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD.

#### **Betrachtung des Zusatznutzens (Teilpopulation der Patienten die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin alleine (ohne weitere OAD) behandelt wurden)**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen anhand des Vergleichs von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Insulin betrachtet. Für den Vergleich von Dapagliflozin+Insulin gegen Insulin+Metformin wurden diese beiden Behandlungsarme der Studie D1690C00006 für diese Nutzenbewertung neu berechnet. Zudem wurden die gepoolten Daten aus den Studien D1690C00018 und D1690C00019 zu den beschriebenen Behandlungssituationen für die Zusatznutzenbewertung berücksichtigt.

#### ***Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)***

**Studie D1690C00006:** Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich zu allen Messzeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+Dapagliflozin im Gegensatz zur Vergleichstherapie Insulin+Metformin (MWD [95%-KI]: -0,71% [-0,97;-0,45] nach 24 Wochen; -0,64% [-0,90;-0,37] nach 48 Wochen; -0,45% [-0,78;-0,12] nach 104 Wochen). Die Anzahl der Patienten, die die

Studie aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrechen bzw. die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war in der mit Dapagliflozin behandelten Patientengruppe nach 48 und 104 Wochen signifikant geringer. Zwischen den Behandlungsgruppen (Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin) gab es zu keinem der berichteten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von **Hypoglykämien**.

**Studien D1690C00018 und D1690C00019:** Nach 24 Wochen ergaben sich analog zur Studie D1690C00006 für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,40% [-0,63;-0,17]). Nach der 52-wöchigen Behandlung blieb dieser statistisch signifikante Effekt auch hier erhalten (MWD [95%-KI]: -0,46% [-0,73;-0,20]). Die Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrechen bzw. die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war unter Insulin+Metformin signifikant größer. Bezüglich des Auftretens von **Hypoglykämien** gab es, analog zur Studie D1690C00006, weder nach 24- noch nach 52-wöchiger Studiendauer zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 1,56 [0,84;2,89] und nach 52 Wochen: 1,56 [0,89;2,74]).

In allen Studien konnte zwar eine adäquate und langanhaltende Blutzuckerkontrolle ohne eine statistisch signifikante Erhöhung des Auftretens von Hypoglykämien erreicht werden, dies kann aber insgesamt als Nutzen, nicht als Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber einer Insulin+Metformin-Therapie gewertet werden.

### **Gewichtsveränderungen**

**Studie D1690C00006:** Beim Endpunkt „Gewichtsveränderung“ kam es zu allen Zeitpunkten bei den Patienten in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zu einer statistisch signifikant größeren Gewichtsreduktion (MWD [95%-KI]: -1,37 kg [-2,27;-0,48] zum Zeitpunkt 24 Wochen; -1,63 kg [-2,85;-0,41] zum Zeitpunkt 48 Wochen; -1,67 kg [-3,29;-0,05] zum Zeitpunkt 104 Wochen) im Gegensatz zu der mit Insulin+Metformin behandelten Gruppe. Es ergaben sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von  $\geq 5\%$ .

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Bezüglich des Endpunktes „Gewichtsveränderung“ zeigte sich nach 24 Wochen (analog zur Studie D1690C00006) ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe gegenüber der Insulin+Metformin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -2,16 kg [-3,09;-1,22]). Dieser Effekt blieb hier auch nach 52 Wochen bestehen (MWD [95%-KI]: -2,18 kg [-3,45;-0,90]). Nach 24 als auch nach 52 Wochen gab es in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe signifikant mehr Patienten, mit einer Gewichtsreduktion  $\geq 5\%$  (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 5,33 [2,28;12,45] und nach 52 Wochen 2,66 [1,25;5,66]).

Aufgrund der statistisch signifikant größeren und anhaltenden Gewichtsreduktion ist Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie überlegen. Damit liegt eine Verringerung

nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor, wodurch sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

### ***Blutdrucksenkung***

**Studie D1690C00006:** Die stärkere Blutdrucksenkung zu den Zeitpunkten 48 und 104 Wochen im Insulin+Dapagliflozin-Arm war im Vergleich zum Insulin+Metformin statistisch signifikant für den diastolischen Blutdruck (MWD [95%-KI]: -3,05 mmHg [-5,77, -0,33] zum Zeitpunkt 48 Wochen; -3,67 mmHg [-6,57, -0,76] zum Zeitpunkt 104 Wochen).

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Bezüglich der Blutdrucksenkung zeigte der Vergleich Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo keinen signifikanten Unterschied.

Aufgrund der statistisch signifikanten größeren Blutdrucksenkung von Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie können nicht schwerwiegende Symptome verringert werden. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.

### ***Veränderung der täglichen Insulindosis***

**Studie D1690C00006:** Während Patienten, die mit Insulin+Metformin behandelt wurden wesentlich mehr **Insulin** zur Blutzuckereinstellung benötigten (+2,14 IE/Tag, +5,23 IE/Tag und +13,29 IE/Tag nach 24, 48 und 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert [73,44 IE/Tag]), konnte die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin+Dapagliflozin behandelten Patienten leicht reduziert werden (-1,15 IE/Tag, -2,26 IE/Tag und -5,46 IE/Tag im Vergleich zum Ausgangswert [76,34 IE/Tag]). Diese Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren nach 48 und nach 104 Wochen statistisch signifikant und wurden mit längerer Studiendauer größer, sodass nach 104 Wochen die Patienten im Dapagliflozin-Arm -18,74 IE Insulin täglich weniger benötigten als der Vergleichsarm (95%-KI -30,22;-7,27).

Nach 104 Wochen gab es in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Insulin-Dosisreduzierung von  $\geq 10\%$  (OR [95%-KI]: 3,48 [1,07;11,31]). Zudem stellte sich der o.g. Behandlungsunterschied in Woche 104 nicht nur als statistisch signifikant, sondern auch als klinisch relevant anhand der berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) heraus (SMWD [95%-KI]: -0,69 [-1,13;-0,25]). Das Konfidenzintervall liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2. Anhand der üblichen Einstufung der Effektstärken wird ein moderater Effekt (Punktschätzer) gezeigt.

**Studien D1690C00018 und D1690C00019:** Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für den Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ zeigte analog zur Studie D1690C00006 zu beiden Studienzeitpunkten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Metformin (MWD [95%-KI]: -5,3 IE/Tag [-8,9;-1,7] nach 24 Wochen; -6,6 IE/Tag [-12,2;-1,0] nach 52 Wochen). Bezüglich der Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10%

reduzieren konnten, ergaben sich zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Da es bei Patienten, die mit Insulin+Dapagliflozin behandelt wurden zu einem statistisch signifikant geringeren Anstieg der täglich benötigten Insulindosis kam als bei Patienten in der Insulin+Metformin-Gruppe, ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin aufgrund der Verringerung nicht schwerwiegender Symptome.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

**Studie D1690C00006:** Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** gab es nach 104 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dapagliflozin+Insulin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,39 [0,16;0,93]). Bezüglich der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** und der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** konnte zu keinem für die 10 mg-Gruppe berichteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Lediglich nach 104 Wochen zeigte sich in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe eine signifikante Erhöhung der Anzahl an Patienten mit **Anzeichen einer Harnwegsinfektion** (OR [95%-KI]: 9,75 [1,20;79,27]).

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Die **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** war nach 52 Wochen in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Insulin+Metformin-Gruppe (OR [95%-KI]: 2,15 [1,08;4,27]). Bezüglich der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** und der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. In der Behandlungsgruppe, die Dapagliflozin erhielt, gab es signifikant höhere Raten an Patienten mit **Anzeichen für eine Genitalinfektion**, (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 8,79 [1,82;42,44] und nach 52 Wochen: 6,64 [1,75;25,29]). Eine statistisch signifikant erhöhte Rate an Patienten mit **Anzeichen für eine Harnwegsinfektion** ergab sich in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe nach 52 Wochen (OR [95%-KI]: 3,26 [1,33;8,00]).

Sowohl in der Studie **Studie D1690C00006** als auch in den gepoolten Daten der **Studien D1690C00018 und D1690C00019** ergaben sich zwischen den betrachteten Behandlungsgruppen zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede in der Gesamtrate **kardialer Ereignisse**. Die Anzahl der kardialen Ereignisse war ähnlich und in jeweils beiden Gruppen gering.

Der Vorteil von Dapagliflozin bezüglich dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate), welcher aus der Studie D1690C00006 nach 104 Wochen ersichtlich ist, konnte mit den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 nicht bestätigt werden. Die Studien zeigen damit keine konsistenten Ergebnisse und heben sich gegenseitig auf. Insgesamt ergibt sich damit kein Anhaltspunkt auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsoptionen und ein Anhaltspunkt für keinen Schaden.

**Subgruppenauswertung für Studie D1690C00006:** für keinen der betrachteten Endpunkte gab es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von

Insulin+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Metformin durch die Faktoren Alter oder Geschlecht. Daher kann man von einem über alle Gruppen hinweg konstanten Behandlungseffekt ausgehen.

### **Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens**

Wie die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen anhand des Vergleichs des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Insulin zeigen, ergibt sich für den Endpunkt „Blutdrucksenkung“ ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen und bei den Endpunkten „Veränderung der täglichen Insulindosis“ und „Gewichtsveränderungen“ ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie. Bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien ergibt sich zwar ein Nutzen aber kein Zusatznutzen für Dapagliflozin. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignissen liegt ein Anhaltspunkt für keinen Schaden vor. In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich daraus insgesamt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin für erwachsene Typ-2 Diabetiker, deren Blutzucker mit mindestens 30 IE Insulin täglich in Kombination mit einem oder zwei OAD nicht ausreichend kontrolliert werden kann, wurde anhand der Auswertung von Teilpopulationen der Studie D1690C00006 sowie der Studien D1690C00018 und D1690C00019 bewertet. Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar:

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit (Insulin+OAD+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin)

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	kein Zusatznutzen	Beleg
Gewichtsveränderung	Gering	Beleg
Blutdrucksenkung	Gering	Beleg
Veränderung der täglichen Insulindosis	Gering	Beleg
Unerwünschte Ereignisse*	Kein Schaden	Beleg

\* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschten Ereignisse

Der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin für erwachsene Typ-2 Diabetiker, deren Blutzucker mit mindestens 30 IE Insulin täglich alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann, konnte anhand der Studie D1690C00006 sowie der Studien D1690C00018 und D1690C00019 bewertet werden. Für den Vergleich von

Dapagliflozin+Insulin gegen Insulin+Metformin wurden diese beiden Behandlungsarme der Studie D1690C00006 für diese Nutzenbewertung neu berechnet.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit (Insulin+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin)

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Gewichtsveränderung	Gering	Hinweis
Blutdrucksenkung	Gering	Anhaltspunkt
Veränderung der täglichen Insulindosis	Gering	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse*	Kein Schaden	Anhaltspunkt

\* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschten Ereignisse

Das metabolische Syndrom (Zusammenschluss mehrerer Merkmale bzw. Risikofaktoren wie abdominale Adipositas [Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm], Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie, Hypertonie, die zur Entstehung des klinischen Krankheitsbildes beitragen), dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist unter anderem wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt. Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit, zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität, die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass die Gewichtszunahme eine unter Insulintherapie häufig auftretende unerwünschte Begleiterscheinung ist, welche zur Erhöhung des täglichen Insulinbedarfs führen kann. Bei der Kombinationsbehandlung von Insulin mit OAD konnte bisher nur für Metformin gezeigt werden, dass eine Gewichtszunahme verhindert werden kann. Damit besteht ein Bedarf für andere OAD, welche mit Insulin kombiniert werden können und sich positiv auf das Gewicht auswirken.

Bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulintherapie indiziert ist, besteht zumeist eine erhöhte periphere Insulinresistenz, die nur durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut überwunden werden kann. Dazu ist eine Erhöhung der täglichen Insulindosis notwendig, wodurch auch das Risiko für das Auftreten der Nebenwirkungen der Insulintherapie steigen kann. Durch die Reduktion der täglichen Insulindosis können die für eine Insulintherapie bekannten Nebenwirkungen (wie z. B. Gewichtszunahmen) reduziert werden. Darüber hinaus hat der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität der Patienten.

Die unter Insulin±OAD+Dapagliflozin statistisch signifikant größere Gewichtsreduktion ist unter anderem auf den Wirkmechanismus von Dapagliflozin zurückzuführen. Dapagliflozin hemmt den Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium Glucose Cotransporter 2, SGLT-2) im proximalen Tubulus der Niere selektiv und fördert so die konzentrationsabhängige Ausscheidung von Glukose über den Urin, was nicht nur den Blutzucker senkt, sondern auch zu einem direkten Abtransport von Kalorien führt.

Die unter Insulin+Dapagliflozin (mit oder ohne OAD) signifikant größere Insulineinsparung, welche in Studie D1690C00006 nach 104 Wochen in beiden Behandlungssituationen auch klinisch relevant war, kann damit Nebenwirkungen einer Insulintherapie reduzieren und möglicherweise zu einer besseren Therapiezufriedenheit sowie Lebensqualität beitragen.

Aufgrund dieser Tatsachen ergibt sich für die Behandlungssituationen Insulin+OAD+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin insgesamt ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** und für die Behandlungssituation Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

## 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

*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.*

Diabetes mellitus Typ 2 (früher nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM) ist eine verbreitete chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie, die zu makrovaskulären und mikrovaskuläre Komplikationen führen kann. Diese sind mit Abstand die wichtigste Ursache für Morbidität und Sterblichkeit von Typ-2-Diabetikern. Dem Diabetes mellitus Typ 2 liegt eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde.

### Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Forxiga<sup>®</sup>. Hierbei handelt es sich um Filmtabletten mit dem Wirkstoff Dapagliflozin Propandiol Monohydrat. Dapagliflozin ist der erste zugelassene Vertreter der sogenannten SGLT-2-Inhibitoren und ist als Monopräparat zugelassen. Es kann als restriktive Monotherapie oder in Add-on-Kombination mit anderen OAD und/oder Insulin verabreicht werden. Dapagliflozin wird einmal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg oder 10 mg Dapagliflozin) verabreicht. Die empfohlene Dosierung liegt bei 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. Die Dosierung von 5 mg Dapagliflozin dient als Einstiegs-Dosis bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung und kann bei guter Verträglichkeit auf 10 mg erhöht werden.

Kodierung D stellt den medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>) in der Kombination mit Insulin mit oder ohne bis zu zwei weitere orale Antidiabetika (OAD)

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus Insulin und Metformin, dar.

### **Fragestellung**

Die wissenschaftliche Fragestellung lautet: ist für Dapagliflozin in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, die mit Insulin mit oder ohne bis zu zwei weiteren OAD zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert sind, basierend auf den Daten aus RCT ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte für die gesamte Studienpopulation der in die relevante Studie D1690C00006 eingeschlossenen Patienten (Insulin+Dapagliflozin  $\pm$ OAD; im Folgenden immer **Studienpopulation** genannt).

Ergänzend hierzu werden, entsprechend dem Ergebnis des G-BA-Beratungsgesprächs, jeweils zwei Teilpopulationen (Behandlungssituationen) der Studie D1690C00006 und der gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 explizit betrachtet:

1. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD behandelt wurden.
2. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (ohne weitere OAD) behandelt wurden.

### **Vergleichstherapie**

Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist in beiden oben beschriebenen Behandlungssituationen die Kombinationsbehandlung aus Insulin und Metformin (Hein, 2012).

### **Patientenpopulation**

Die primäre Fragestellung dieses Nutzendossiers betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Dapagliflozin ist in Kombination mit Insulin allein oder mit Insulin bis zu zwei weiteren OAD indiziert für erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die trotz Diät und Bewegung sowie einer Behandlung mit Insulin allein oder mit Insulin und bis zu zwei weiteren OAD einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens ergab sich eine Zielpopulation für Dapagliflozin, die Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. einer Kreatininclearance  $\geq 60$  mL/min, die  $< 75$  Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden, einschließt.

Um den Zulassungsstatus abzubilden, werden (neben den Ergebnissen der per Protokoll geplanten gesamten Studienpopulation der Studie D1690C00006) die Resultate für die oben beschriebenen Teilpopulationen basierend auf der **Zielpopulation** präsentiert.

### **Patientenrelevante Endpunkte in RCT zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens**

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens in der beschriebenen Indikation werden die in Abschnitt 4.2.2 genannten patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt.

Darüber hinaus werden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin und der Tatsache, dass die Hypertonie ein zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist werden die Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

### **Studientypen**

Zu den oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten ist eine Bewertung anhand von RCT möglich. RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Aus diesem Grund basiert die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Dapagliflozin auf den Daten aus RCT.

#### **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.

*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.*

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien werden wie folgt definiert und begründet:

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der Zielpopulation (Kodierung D), für die Dapagliflozin zugelassen ist (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012a): erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die trotz Diät und Bewegung sowie einer Behandlung mit Insulin allein oder mit Insulin und einem oder zwei OAD einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Intervention: Behandlung mit Dapagliflozin in der zugelassenen Wirkstärke (1 x täglich Dapagliflozin 5 mg oder 10 mg) in Kombination mit Insulin allein und in Kombination mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika.

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch am 20.12.2011 festgelegten Therapie: eine Kombinationsbehandlung mit Metformin und Humaninsulin. Es werden Studien in die Nutzenbewertung einbezogen, die die in Deutschland zugelassene und verfügbare Formulierung von Metformin verwenden. Für die Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Modul 3D, Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2.

Endpunkte: Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte muss berichtet sein:

- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Veränderung der täglichen Insulindosis
- Unerwünschte Ereignisse
- Folgekomplikationen und Mortalität
  - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
  - Gesamtmortalität
  - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
  - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
  - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare Komata
- Stationäre Behandlungen

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele.

Darüber hinaus dienen Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Die Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck werden als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

**Studientyp:** Da diese Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium zum Studientyp die Nutzenbewertung auf RCT ein, da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

**Studiendauer:** Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet, werden ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um einen Effekt der Intervention auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Gewichtsreduktion) nachweisen zu können.

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

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Insulin-Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. <sup>1</sup>	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und Behandlungs-naive Patienten bzw. Patienten ohne Insulinbehandlung. Tierexperimentelle Studien
Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin (5 mg oder 10 mg einmal täglich) und Insulin bzw. Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin (5 mg oder 10 mg einmal täglich), Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika.	

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin und Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika.	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien).	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel <i>Case Reports</i>
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen <sup>2</sup>
Publikationstyp	Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. <sup>3</sup>	Kein Bericht verfügbar

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, XR: *Extended release*, CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*,

<sup>1</sup> Unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> oder Kreatininclarence ≥60 mL/min und Patienten, die <75 Jahre alt und nicht mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren (Zielpopulation). Sofern nur eine Teilpopulation der Patienten der RCT die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, so muss es sich um eine zahlenmäßig relevante Teilpopulation handeln (mindestens N=50 randomisierte Patienten pro Behandlungsarm).

<sup>2</sup>Bei geringer Evidenzlage und zwecks Durchführung indirekter Vergleiche können Studien mit einer Studiendauer von ≥18 Wochen eingeschlossen werden. Bei RCT mit cross-over Design, muss jede Periode dieses Kriterium erfüllen.

<sup>3</sup>Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

### 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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

### Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Dapagliflozin wird keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da weltweit keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Die erste Zulassung wurde für Forxiga am 12.11.2012 erteilt. Eine Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel entfällt damit.

### Literaturrecherche für indirekte Vergleiche

Für die in der Fragestellung beschriebenen zwei Behandlungssituationen kann der Zusatznutzen aus den von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca durchgeführten Studien D1690C00006 sowie der gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 bewertet werden. Eine Literaturrecherche zur Durchführung von indirekten Vergleichen ist daher nicht notwendig.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten über Dapagliflozin für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin durchgeführt. Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern *clinicaltrials.gov* und dem *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization, WHO)*. Da das Studienregister

*clinicalstudyresults.org* nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **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 in der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst.

Die selektierten Studien werden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, passende Studien werden in einen Studienpool zusammengeführt.

#### **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-G):

##### 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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht.

#### Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

*Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:*

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

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### *Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:*

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und *Drop-outs*

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem ‚niedrigen‘ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage. Die Berücksichtigung potentiell hoch verzerrter Studienresultate wird im Rahmen von Sensitivitätsanalysen diskutiert (siehe auch 4.2.5.4).

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

## **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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

Für alle für die gegebene Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-F). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren werden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, *Body-Mass-Index* (BMI), HbA1c vor Randomisierung, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung beschrieben, kategorielle Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet, wie z.B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler bzw. Anteile der Patienten mit Ereignissen in den Behandlungsgruppen. Für den Gruppenunterschied werden die berichteten Effektmaße (wie z.B. Mittelwertdifferenzen oder Risikodifferenzen) und die entsprechenden Intervallschätzer angegeben. Zusätzlich dazu werden für dichotome Zielvariablen - falls nicht in den Studienberichten angegeben - relative Effektmaße, wie das Odds Ratio als das vom G-BA präferierte Effektmaß berechnet. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wird für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wird der Standardfehler für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel  $SE_{Dif} = \sqrt{SE_A^2 + SE_B^2}$  berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen normalverteilter, kontinuierlicher Variablen werden übliche Zusammenhänge verwendet, z.B. Standardfehler = Standardabweichung /  $\sqrt{n}$ .

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollten berücksichtigt werden:

- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
- Veränderung der täglichen Insulindosis
- Folgekomplikationen und Mortalität
  - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
  - Gesamtmortalität
  - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
  - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
  - Amputationen
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hyperosmolare Komata
- Stationäre Behandlungen

In Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes werden Hypoglykämien unter der Berücksichtigung der Blutzuckersenkung (HbA1c) betrachtet. Das liegt darin begründet, dass bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel ist (IQWiG, 2009a), dabei aber berücksichtigt werden muss, dass eine intensivierete Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien zur Folge haben kann (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; Patel et al., 2008; Ismail-Beigi et al., 2010). Somit könnte eine geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen möglicherweise allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären sein und wäre nicht zwingend auf einen Effekt der Substanz zurückzuführen.

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Hypoglykämien“ ausschließlich zusammen mit dem Surrogatparameter „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ beurteilt. In der nachfolgenden Tabelle 4-5 ist die für diesen Zweck herangezogene Methodik dargestellt.

Tabelle 4-5: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien

Ergebnis für die Einzelendpunkte		Ergebnis der gemeinsamen Betrachtung  -Bewertung des Zusatznutzens
Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	Hypoglykämie-Rate	
Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen <sup>2</sup>
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen <sup>1</sup>
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen <sup>2</sup>
Nachteil	Nachteil	Schaden

Kein Unterschied: kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Nachteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von FDA (FDA, 2008), auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht Blutglukoseselbstmessung bezieht (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereigniss berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z.B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsschwelle (>0,175%) diskutiert (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereigniss berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

<sup>1</sup>Für diese Konstellationen der Einzelendpunkte muss eine einzelfallbezogene Gesamtbeurteilung durchgeführt werden, da das Ausmaß des Vorteils für Blutzuckersenkung gegenüber dem Ausmaß des Nachteils für Hypoglykämie-Rate abgewogen werden muss.

<sup>2</sup>Auch beim Vorliegen eines Vorteils oder Nachteils beim Endpunkt HbA1c, wird der Endpunkt Blutzuckerkontrolle (HbA1c) lediglich zur Beurteilung der Hypoglykämie-Rate herangezogen; ein klinisch relevanter Unterschied von HbA1c allein rechtfertigt daher noch nicht die Gesamtbeurteilung Zusatznutzen bzw. „weniger Nutzen“, da die Relevanz dieses Endpunkts als Surrogatparameter durchaus in Frage gestellt wird.

Wie Tabelle 4-5 zu entnehmen ist, muss bei der gemeinsamen Betrachtung dieser Endpunkte im Vergleich zum aktiven Komparator (Zusatznutzen) vor allem eine Verbesserung der Therapieverträglichkeit in Bezug auf die Hypoglykämie-Rate bewirkt werden. Der Effekt auf den Parameter HbA1c wird daher im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens als nachrangig gegenüber dem Effekt auf die Hypoglykämie-Rate angesehen, da beide Substanzen ein blutzuckersenkendes Potenzial aufweisen müssen, um eine Zulassung zur Blutzuckerkontrolle zu erlangen, und die Patientenrelevanz der HbA1c-Senkung durchaus in Frage gestellt wird.

Darüber hinaus wird die Änderung im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt. Eine Begründung der Verwendung dieses Surrogatendpunktes und eine Darlegung, warum dieser Endpunkt Aussagen zu dem patientenrelevanten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zulässt findet sich in Abschnitt 4.5.4.

Zur Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und kardiale Ereignisse (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) betrachtet. Da im Verlauf einer Dapagliflozin-Behandlung ein erhöhtes Auftreten von Ereignissen, welche Anzeichen für Genital- / bzw. Harnwegsinfektionen sein können, beobachtet wurde, werden in Ergänzung zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse die Gesamtrate der Genitalinfektionen und die Gesamtrate der Harnwegsinfektionen als unerwünschte Ereignisse vom speziellen Interesse dargestellt.

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 explizit dargestellt (IQWiG, 2009a). Da Diabetes häufig mit den anderen Faktoren des sogenannten metabolischen Syndroms, wie Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert ist und viszerales Übergewicht einen gemeinsamen Risikofaktor für die Grunderkrankung (Diabetes mellitus) und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie in den Leitlinien als vorteilhaft und stellt somit ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Daher werden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet.

Da es unter einer Insulintherapie häufig zu Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahmen kommen kann (AkdÄ, 2009), ist die Einsparung der Insulindosis ein weiteres patientenrelevantes Therapieziel. Es gilt dabei zu berücksichtigen, dass der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten einen Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten haben (Farmer et al., 2011).

Alle in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden sowie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln.

Es werden für alle Endpunkte sowohl die Studienpopulation als auch die Zielpopulation beschrieben. Für die Zielpopulation werden die Ergebnisse getrennt nach der Art der Vorbehandlung (Insulin+OAD, und Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Grundtherapie Insulin+Metformin) dargestellt.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>5</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio 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 verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7</sup> 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.*

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

---

<sup>5</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Sind die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis eines Heterogenitätstests oder des  $I^2$ -Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie etwa Review Manager (RevMan, Version 5), durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Falls vorhanden, werden adjustierte Werte gegenüber „rohen“ Werten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder im Falle hoher Ereignisraten, werden auch andere Effektmaße berechnet (wie z.B. das RR) und für Sensitivitätsanalysen verwendet (siehe Kapitel 4.2.5.4). Diese Effektmaße werden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gibt. Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz werden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorliegen, Responderanalysen herangezogen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgt eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgt die Bewertung des Gruppenunterschiedes anhand des OR (bzw. RR) für Response (bzw. Non-Response). Da bei Responderanalysen davon ausgegangen wird, dass die Responsedefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mit Hilfe eines *Forest-Plots*, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie – im Fall hinreichender Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen werden. Falls nur eine einzelne Studie vorhanden ist, oder die Einzelstudien klinische Heterogenität aufweisen, werden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der  $I^2$  Statistik (Higgins et al., 2003). Um statistische Heterogenität festzustellen, wird ein Signifikanzlevel

von 0,2 verwendet. Für die  $I^2$  Statistik gelten die im Cochrane Handbuch (Higgins und Green, 2008) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h.  $p > 0,2$  (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch im Fall erheblicher Heterogenität werden zusammenfassende Schätzer berechnet (Skipka und Bender, 2010). Die Interpretierbarkeit der Schätzer wird allerdings kritisch diskutiert und mögliche Ursachen der Heterogenität werden mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt:

1. Falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
2. Falls die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erscheinen lassen. Klinische Heterogenität versteht sich dabei als die Variabilität zwischen bzw. die Vielfältigkeit (*diversity*) bezüglich Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoperationalisierungen, Beobachtungsdauer, etc.

In diesen Fällen werden die Resultate der patientenrelevanten Endpunkte, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt.

Insbesondere für quantitative Parameter werden, falls notwendig, die Therapieeffekte zusätzlich hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bewertet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können sich zum einen auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festem Effekt anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit geringerer Qualität). Zum anderen können

sie die Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation, wie z.B. das Ersetzen fehlender Werte untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen.

Folgende Sensitivitätsanalysen werden im Ergebnisteil adressiert: zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik werden neben den *Repeated-Measurements*-Analysen für die Population mit einer Insulindosiserhöhung auch die primär geplanten Analysen für die Patienten ohne Insulindosiserhöhung den primären Analysen (LOCF Methode) auch *Repeated-Measurements*-Analysen dargestellt.

#### 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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.*

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Diese werden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

Ein p-Wert  $<0,2$  liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Liegt der p-Wert unter 0,05 so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Meta-Regressionen werden bei geringer Studienzahl ( $<5$ ) nicht durchgeführt.

Für folgende Subgruppen werden die Ergebnisse für die Subgruppenkategorien separat dargestellt:

- Alter ( $<65$  Jahre und  $\geq 65$  bis  $<75$  Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)

Für die im Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen werden Interaktionstests berichtet. Diese beziehen sich ausschließlich auf den Endpunkt HbA1c und auf zusammenfassende sicherheitsrelevante Endpunkte.

Für alle Subgruppenanalysen werden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Der Trennpunkt für die Subgruppenkategorien bzgl. Alter der Patienten teilt die Patienten in Alterskategorien ein, die den gebräuchlichen Alterseinteilungen in der Indikation entspricht.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>8</sup>. 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-

---

<sup>8</sup> 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.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen<sup>9</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>10</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>11</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>13</sup>.

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik zur Durchführung derselben verzichtet.

---

<sup>9</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>10</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>11</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>12</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.*

*Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

*Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MB102009	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin 10 mg+Insulin+Metformin und/oder ein Glitazon  Dapagliflozin 20 mg+Insulin+Metformin und/oder ein Glitazon  Placebo+Insulin+Metformin und/oder ein Glitazon
MB102029	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen 1. Verlängerungsphase: 28 Wochen 2. Verlängerungsphase: 52 Wochen	Dapagliflozin 5 mg+Vorbehandlung  Dapagliflozin 10 mg+Vorbehandlung  Placebo+Vorbehandlung
D1690C00006	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 80 Wochen	Dapagliflozin 2,5 mg +Insulin±OAD  Dapagliflozin 5 mg +Insulin±OAD  Dapagliflozin 10 mg +Insulin±OAD  Placebo+Insulin±OAD
D1690C00018	nein	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen	Dapagliflozin 10 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
D1690C00018 (LT I)	nein	abgeschlossen	Verlängerungsphase I: bis 52 Wochen	Dapagliflozin 10 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
D1690C00018 (LT II)	nein	laufend	Verlängerungsphase II: bis 104 Wochen	Dapagliflozin 10 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung

Studien- bezeichnung	Zulassungs- studie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D1690C00019	nein	abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen	Dapagliflozin 10 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
D1690C00019 (LT I)	nein	abgeschlossen	Verlängerungsphase I: bis 52 Wochen	Dapagliflozin 10 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
D1690C00019 (LT II)	nein	laufend	Verlängerungsphase II: bis 104 Wochen	Dapagliflozin 10 mg+Vorbehandlung Placebo+Vorbehandlung
MB102054	nein	abgeschlossen*	24 Wochen	Dapagliflozin 5 mg+Vorbehandlung  Dapagliflozin 10 mg+Vorbehandlung  Placebo+Vorbehandlung
MB102055	nein	laufend	24 Wochen	Dapagliflozin 5 mg +Metformin+Vorbehand- lung  Dapagliflozin 10 mg+ Metformin+Vorbehandlung  Placebo+ Metformin+Vorbehandlung
MB102073	nein	laufend	12 Wochen	Dapagliflozin 10 mg +Vorbehandlung  Placebo+Vorbehandlung
MB102077	nein	laufend	12 Wochen	Dapagliflozin 10 mg +Vorbehandlung  Placebo+Vorbehandlung

\* Es ist noch kein Studienbericht verfügbar.

LT: *Long term*;

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Studienstatus in Tabelle 4-6 ist zum 29.10.2012 abgebildet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
MB102009	Die Studiendauer beträgt nur 12 Wochen
MB102029	Die Studie untersucht nur Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 30 mL/min/1,73m <sup>2</sup> und 59 mL/min/1,73m <sup>2</sup> . Für diese Patienten wird eine Behandlung mit Dapagliflozin nicht empfohlen.
D1690C00018 (LT II)	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
D1690C00019 (LT II)	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
MB102054	Die Studie wurde kürzlich abgeschlossen. Es liegen noch keine Ergebnisse vor.
MB102055	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
MB102073	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
MB102077	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.

*Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.*

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.*

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

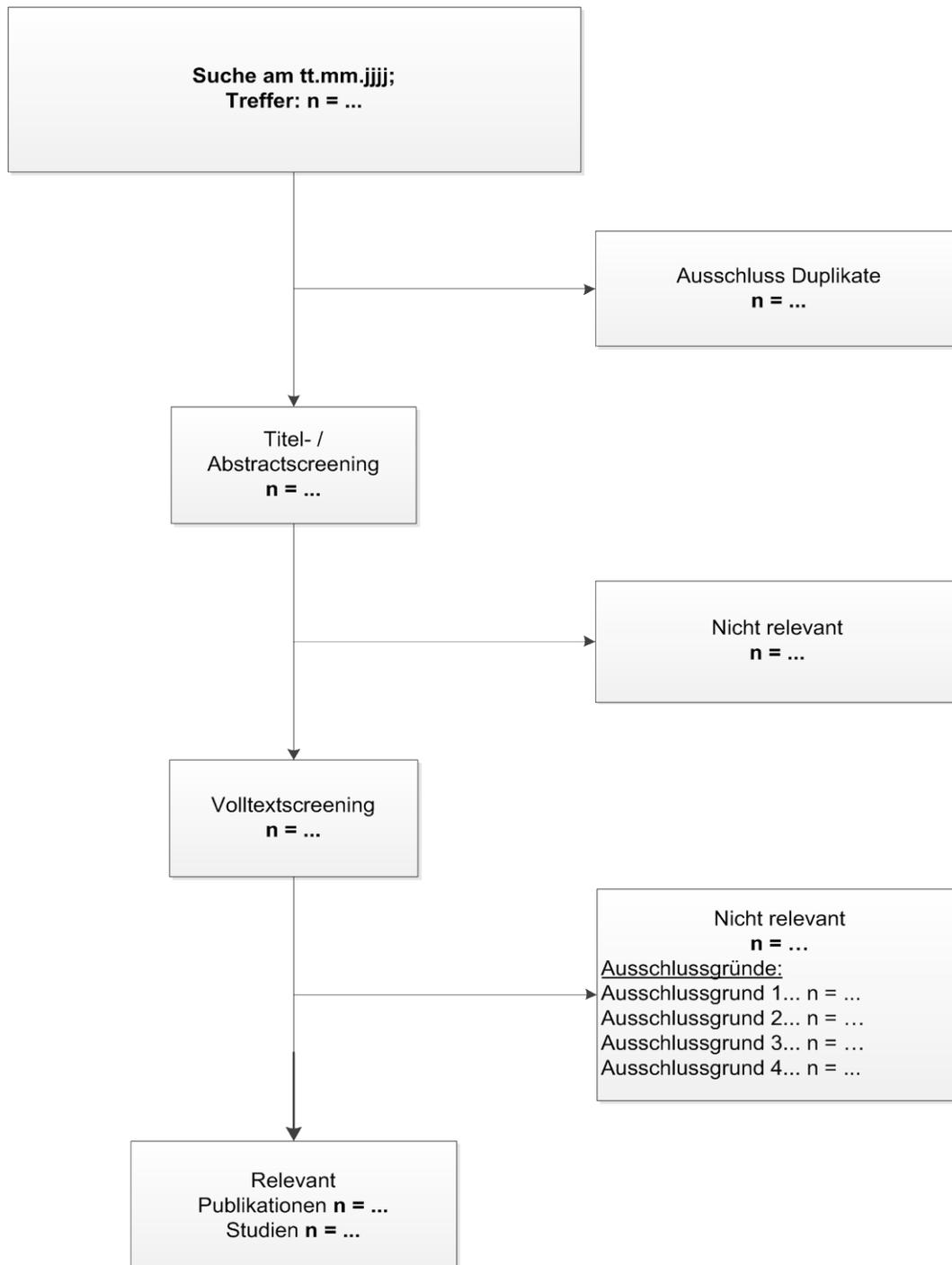


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Wie bereits in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

#### **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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[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 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
D1690C00006	clinicaltrials.gov [NCT00673231] (Clinicaltrials.gov, 2012b)  ICTRP Search Portal [EUCTR2007-007540-10-FI] (ICTRP Search Portal, 2012c)	ja	n. d.
D1690C00018	clinicaltrials.gov [NCT01031680] (Clinicaltrials.gov, 2012c)  ICTRP Search Portal [NCT01031680] (ICTRP Search Portal, 2012a)	ja	n. d.
D1690C00019	clinicaltrials.gov [NCT01042977] (Clinicaltrials.gov, 2012d)  ICTRP Search Portal [NCT01042977] (ICTRP Search Portal, 2012b)	ja	n. d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

#### 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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsorte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
D1690C 00006	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2010a) (AstraZeneca, 2010b) (AstraZeneca, 2011a)	ja [NCT00673231] (Clinicaltrials.gov, 2012b)  [EUCTR2007-007540-10-FI] (ICTRP Search Portal, 2012c)	Ja (Wilding et al., 2012)
D1690C 00018	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2011b) (AstraZeneca, 2012b)	ja [NCT01031680] (Clinicaltrials.gov, 2012c) (ICTRP Search Portal, 2012a)	nein
D1690C 00019	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2011c) (AstraZeneca, 2012a)	ja [NCT01042977] (Clinicaltrials.gov, 2012d) (ICTRP Search Portal, 2012b)	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
--						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Aus dem Studienpool ist ersichtlich, dass drei Studien von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca zur Verfügung stehen. Die gesamte Studienpopulation der Studie D1690C0006 (Insulin±OAD+Dapagliflozin gegen Insulin±OAD, d. h. unabhängig von der Einnahme weiterer OAD) konnte für die Betrachtung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Weiterhin wurden die Ergebnisse zweier Teilpopulationen (Behandlungssituationen) aus der Studie D1690C0006 differenziert betrachtet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen:

1. Die Teilpopulation der Patienten die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und bis zu zwei weiteren OAD behandelt wurden.
2. Die Teilpopulation der Patienten die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (ohne weitere OAD) behandelt wurden.

Für den Vergleich von Dapagliflozin+Insulin gegen Insulin+Metformin wurden diese beiden Behandlungsarme der Studie D1690C0006 für diese Nutzenbewertung neu berechnet.

Zudem wurden für den Zusatznutzen die gepoolten Daten aus den Studien D1690C00018 und D1690C00019 für die beschriebenen beiden Teilpopulationen als weitere Evidenz berücksichtigt.

#### **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-F zu hinterlegen.*

Tabelle 4-10: 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
D1690C00006	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch (122 Zentren in 13 Ländern)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert allein mit Insulin (und bei Bedarf zusätzlich noch bis zu 2 weiterer OAD) nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c $\geq$ 7,5% und $\leq$ 10,5%)	Insulin $\pm$ OAD +Dapagliflozin 2,5 mg (n=154) Insulin $\pm$ OAD +Dapagliflozin 5 mg (n=145) Insulin $\pm$ OAD +Dapagliflozin 10 mg (n=151) Insulin $\pm$ OAD $\pm$ Met- formin+Placebo (n=146)	<i>Enrollment</i> -Phase: 1 Woche Behandlung: 24 Wochen Verlängerungsphase I: 24 Wochen Verlängerungsphase II: 56 Wochen <i>Follow-up</i> -Phase: 3 Wochen	International 4/2008 – 01/2012 (104-wöchige Studie)	<b>Primärer Endpunkt:</b> HbA1c-Änderung in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert <b>Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:</b> HbA1c-Änderung in Woche 48 und 104 im Vergleich zum Ausgangswert Gewichtsveränderung in Woche 24, 48 und 104 im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl der Patienten mit einer Insulinreduktion Anzahl Hypoglykämien Kardiale Ereignisse Unerwünschte Ereignisse

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

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
D1690C00018*	RCT doppelblind, parallel, altersstratifiziert, placebokontrolliert multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer kardiovaskulären Erkrankung und Hypertonie, deren Blutzuckerwert mit ihrer antidiabetischen Medikation nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c $\geq$ 7,5% und $\leq$ 10,5%)	Antidiabetische Medikation+Placebo (n=459)  Antidiabetische Medikation+Dapaglifl ozin 10 mg (n=455 )	<i>Lead-in</i> Placebo: 2 Wochen  Behandlungsphase: 24 Wochen  Verlängerungsphase: 28 Wochen  <i>Safety Follow-up</i> : 3 Wochen	International  2/2010 – 12/2011	<b>Primärer Endpunkt:</b> HbA1c-Änderung in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert  <b>Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:</b> HbA1c-Änderung in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert  Gewichtsveränderung in Woche 24 und 52 im Vergleich zum Ausgangswert  Anzahl der Patienten mit einer Insulinreduktion  Anzahl Hypoglykämien  Kardiale Ereignisse  Unerwünschte Ereignisse

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
D1690C00019*	RCT doppelblind, parallel, altersstratifiziert, placebokontrolliert multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer kardiovaskulären Erkrankung, deren Blutzuckerwert mit ihrer antidiabetischen Medikation nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c $\geq$ 7,5% und $\leq$ 10,5%)	Antidiabetische Medikation+Placebo (n=482) Antidiabetische Medikation+Dapagliflozin 10 mg (n=480)	<i>Lead-in</i> Placebo: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase 28 Wochen <i>Safety Follow-up:</i> 3 Wochen	International 3/2010 – 12/2011	<b>Primärer Endpunkt:</b> HbA1c-Änderung in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert <b>Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:</b> HbA1c-Änderung in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert Gewichtsveränderung in Woche 24 und 52 im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl der Patienten mit einer Insulinreduktion Anzahl Hypoglykämien Kardiale Ereignisse Unerwünschte Ereignisse

\* Diese 2 Studien wurden post-hoc gepoolt und anhand der vom G-BA vorgegebenen Vergleichstherapie analysiert (D1690C00018/19)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zu bewertende Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
D1690C00006	Insulin ( $\geq 30$ IE) mit oder ohne 1-2 OAD* + Dapagliflozin (2,5, 5 oder 10 mg)	Insulin ( $\geq 30$ IE) mit oder ohne 1-2 OAD* + Placebo	Patienten mussten für mindestens 8 Wochen eine gleichbleibende Dosis von Insulin und den bis zu 2 oralen Antidiabetika einnehmen. <i>Enrollment-Phase:</i> 1 Woche <i>Behandlung:</i> 24 Wochen <i>Verlängerungsphase I :</i> 24 Wochen (danach wechselten die Patienten mit Dapagliflozin 5 mg zu der Gruppe mit Dapagliflozin 10 mg) <i>Verlängerungsphase II :</i> 56 Wochen <i>Follow-up-Phase:</i> 3 Wochen
D1690C00018/19	Antidiabetische Medikation** + Dapagliflozin 10 mg	Antidiabetische Medikation** + Placebo	<i>Lead-in Placebo:</i> 2 Wochen <i>Behandlungsphase:</i> 24 Wochen <i>Verlängerungsphase:</i> 28 Wochen <i>Safety Follow-up:</i> 3 Wochen

\* 39,9% der Patienten erhielten in Kombination zu Insulin Metformin alleine, 5,8% Metformin+SU; 0,5% Metformin+ TZD, 0,6% Metformin+andere OAD und 3,2% andere OAD

\*\* 56,4% der gesamten Studienpopulation erhielt Insulin als antidiabetische Medikation; 25,5% der Patienten in Kombination zu Insulin erhielten Metformin, 6,9% Metformin+SU; 0,7% Metformin+ TZD, 1,9% Metformin+andere OAD und 2,7% andere OAD

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1690C00006					
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	211	59,3 (7,91)	52,6 / 47,4	32,97 (5,261)	93,32 (17,434)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	194	59,3 (8,75)	55,2 / 44,8	33,41 (5,061)	94,52 (16,790)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	193	58,8 (8,61)	50,8 / 49,2	33,14 (5,862)	94,48 (19,823)
D1690C00018					
Antidiabetische Medikation+ Dapagliflozin 10mg	455	62,8 (6,97)	32,1 / 67,9	32,60 (5,854)	92,63 (20,504)
Antidiabetische Medikation + Placebo	459	63,0 (7,66)	31,4 / 68,6	32,88 (6,054)	93,59 (19,467)
D1690C00019					
Antidiabetische Medikation+ Dapagliflozin 10mg	480	63,9 (7,60)	33,1 / 66,9	32,98 (5,349)	94,53 (17,804)
Antidiabetische Medikation + Placebo	482	63,6 (7,02)	33,0 / 67,0	32,70 (5,706)	93,23 (16,842)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetes- dauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Dauer der Insulin- behandlung (Jahre) Mittelwert (SD)	Anteil der Patienten mit OAD / keine OAD (%)
D1690C00006					
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	211	8,62 (0,892)	13,13 (7,841)	5,79 (5,149)	50,7 / 49,3
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	194	8,53 (0,819)	14,15 (7,315)	6,34 (5,650)	50,5 / 49,5
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	193	8,47 (0,768)	13,54 (7,277)	5,90 (5,908)	50,3 / 49,7
D1690C00018					
Antidiabetische Medikation+ Dapagliflozin 10 mg	455	8,18 (0,841)	12,55 (8,665)	3,10 (4,281)	83,3* / 16,7
Antidiabetische Medikation + Placebo	459	8,08 (0,802)	12,32 (8,165)	3,01 (4,110)	83,2* / 16,8
D1690C00019					
Antidiabetische Medikation+ Dapagliflozin 10mg	480	8,04 (0,759)	13,49 (8,187)	3,18 (4,078)	81,5*/18,5
Antidiabetische Medikation + Placebo	482	8,08 (0,795)	12,98 (8,367)	3,06 (3,911)	79,2* / 20,8

\*OAD und OAD+Insulin

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

Studie Gruppe	N	Anzahl der Studienabbrecher n (%)		
D1690C00006		Nach 24 Wochen	Nach 48 Wochen	Nach 104 Wochen
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	212	26 (12,3)	38 (19,4)	59 (27,8)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	18 (9,2)	25 (11,8)	31 (15,8)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	29 (14,7)	40 (20,3)	54 (27,4)
D1690C00018		Nach 24 Wochen	Nach 52 Wochen:	--
Antidiabetische Medikation+ Dapagliflozin 10mg	462	57 (12,4)	112 (24,2)	
Antidiabetische Medikation + Placebo	460	58 (12,6)	103 (22,3)	
D1690C00019*		Nach 24 Wochen	--	--
Antidiabetische Medikation+ Dapagliflozin 10mg	482	41 (8,4)		
Antidiabetische Medikation + Placebo	483	55 (11,4)		

\*Langzeitbericht der Studie D1690C00019 liegt noch nicht vor

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

Die Studie D1690C00006 war eine 24-wöchige internationale, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 2 Verlängerungsphasen (mit einer

Dauer von 24 und 56 Wochen), um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin als *Add-on* zu einer Insulintherapie (mit zusätzlicher Einnahme von bis zu 2 oralen Antidiabetika) zu untersuchen. Eingeschlossen in die Studie wurden Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ( $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$  und  $\leq 10,5\%$ ), die bereits eine Insulintherapie ( $\geq 30$  IE / Tag für  $\geq 8$  Wochen vor Studienbeginn) erhielten. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand ihrer vorhergehenden Einnahme von weiteren OAD. Während der Enrollment-Phase der Studie wurde darauf geachtet, dass maximal 60% der Studienpopulation aus Patienten bestand, die bereits mindestens ein OAD einnahmen. Dieses Vorgehen sollte sicherstellen, dass eine adäquate Anzahl an Patienten mit Insulinmonotherapie eingeschlossen wurde, wie von der EMA vorgegeben. Nach der ersten Verlängerungsphase (48 Wochen) wechselten die Patienten der Insulin+Dapagliflozin 5 mg-Gruppe in die Insulin+Dapagliflozin 10 mg-Gruppe. Der Anteil der Patienten mit OAD betrug in jeder Behandlungsgruppe ungefähr 50%. Von diesen Patienten erhielten 93,5% Metformin alleine (80%) oder in Kombination mit einer weiteren OAD (14%).

Die Charakteristika der Patienten in der Studie unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht. Die Patienten waren im Durchschnitt 60 Jahre alt, der Anteil beider Geschlechter war in jeder Gruppe nahezu gleich und das mittlere Gewicht lag zwischen 93 und 95 kg. Die Krankheitsdauer der Patienten lag im Mittel bei 13,13 bis 14,15 Jahren, wobei Patienten im Mittel zwischen 5,79 und 6,34 Jahre mit Insulin behandelt wurden. Der HbA1c-Ausgangswert der Patienten lag zwischen 8,47% und 8,62%.

Die Studien D1690C00018 und D1690C00019 haben beide das gleiche Studiendesign (doppelblind, parallel, placebokontrolliert und multizentrisch), die gleiche Studiendauer (24 Wochen mit einer Verlängerungsphase von 28 Wochen) und schließen dieselbe Patientenpopulation ein bis auf den Unterschied, dass in der Studie D1690C00018 Patienten zusätzlich eine Hypertonie haben mussten. Weiterhin haben sie dieselben primären und sekundären Endpunkte.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Baseline Charakteristika der Studien D1690C00018 und D1690C00019 sind homogen. Daher wurden diese beiden Studien gepoolt und zusätzlich, extra für dieses Dossier, eine Post-Hoc Analyse berechnet.

Im Folgenden werden die Charakteristika der beiden Teilpopulationen (Behandlungssituationen) aus den Studien D1690C0006 sowie D1690C00018 und D1690C00019 basierend auf den Datenauswertungen zur Zielpopulation dargestellt.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Ge- schlecht w / m (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1690C00006					
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	82	57,5 (7,51)	47,6 / 52,4	34,49 (5,159)	99,86 (18,055)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	83	57,5 (6,75)	51,8 / 48,2	33,58 (5,109)	96,44 (17,447)
Insulin+Metformin+Placebo	64	57,6 (7,82)	50,0 / 50,0	34,09 (5,399)	96,69 (16,202)
D1690C00018/19					
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	231	61,4 (6,06)	36,4 / 63,6	32,83 (4,721)	93,63 (17,852)
Insulin+Metformin+Placebo	158	61,7 (6,22)	41,1 / 58,9	33,02 (5,030)	93,03 (15,719)

OAD: Orales Antidiabetikum

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Dauer der Insulin- behandlung (Jahre) Mittelwert (SD)
D1690C00006				
Insulin+OAD <sup>1</sup> +Dapagliflozin 5 mg	82	8,67 (0,851)	12,37 (6,545)	4,20 (3,437) <sup>°</sup>
Insulin+OAD <sup>2</sup> +Dapagliflozin 10 mg	83	8,51 (0,781)	13,92 (7,025)	4,77 (4,454)
Insulin+Metformin+Placebo	64	8,49 (0,725)	13,68 (7,022)	5,85 (5,156) <sup>°°</sup>
D1690C00018/19				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	231	8,19 (0,778)	14,99 (8,119)	2,61 (3,638)
Insulin+Metformin+Placebo	158	8,20 (0,750)	15,75 (7,968)	2,74 (3,700)

<sup>°</sup>N: 81 <sup>°°</sup>N: 61<sup>1</sup>Metformin: 73,2%, Metformin+Sulfonylharnstoff: 11,0%, Metformin+Glitazone: 2,4%, Metformin+andere OAD: 1,2%, andere Arzneimittel oder Kombinationen: 12,2%<sup>2</sup>Metformin: 84,3%, Metformin+Sulfonylharnstoff: 8,4%, Metformin+andere OAD: 1,2%, andere Arzneimittel oder Kombinationen: 6,0%

OAD: Orales Antidiabetikum

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anzahl der Studienabbrecher n (%)		
		Nach 24 Wochen	Nach 48 Wochen	Nach 104 Wochen
1690C00006				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	83	9 (10,8)	23 (27,7)	31 (37,3)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	85	7 (8,2)	20 (23,5)	22 (25,9)
Insulin+Metformin+Placebo	66	5 (7,6)	26 (39,4)	27 (40,9)
D1690C00018/19				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	232	20 (8,6)	40 (17,2)	--
Insulin+Metformin+Placebo	158	18 (11,4)	34 (21,5)	

OAD: Orales Antidiabetikum

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie bzw. Vorbehandlung Insulin+Metformin) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Ge- schlecht w / m (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Gewicht (kg)
				Mittelwert (SD)	
D1690C00006					
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	56,9 (7,04)	57,1 / 42,9	31,42 (4,699)	87,42 (16,445)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	58,1 (9,56)	60,9 / 39,1	33,08 (5,436)	92,01 (16,792)
Insulin+Metformin +Placebo	64	57,6 (7,82)	50,0 / 50,0	34,09 (5,399)	96,69 (16,202)
D1690C00018/19					
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	78	62,8 (7,21)	25,6 / 74,4	32,20 (6,088)	92,28 (21,266)
Insulin+Metformin +Placebo	158	61,7 (6,22)	41,1 / 58,9	33,02 (5,030)	93,03 (15,719)

BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie bzw. Vorbehandlung Insulin+Metformin) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c	Diabetesdauer	Dauer der
		(%)	(Jahre)	Insulin- behandlung
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	(Jahre)
				Mittelwert (SD)
D1690C00006				
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	8,52 (0,948)	12,71 (8,703)	6,94 (6,237) <sup>°</sup>
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	8,66 (0,817)	12,97 (7,088)	6,32 (4,628) <sup>°°</sup>
Insulin+Metformin+Placebo	64	8,49 (0,725)	13,68 (7,022)	5,85 (5,156) <sup>°°°</sup>

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c	Diabetesdauer	Dauer der
		(%) Mittelwert (SD)	(Jahre) Mittelwert (SD)	Insulin- behandlung (Jahre) Mittelwert (SD)
D1690C00018/19				
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	78	8,38 (0,775)	15,56 (8,017)	2,87 (3,355)
Insulin+Metformin +Placebo	158	8,20 (0,750)	15,75 (7,968)	2,74 (3,700)

°N: 69 °°N: 67 °°° N: 61

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Teilpopulation (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie bzw. Vorbehandlung Insulin+Metformin) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anzahl der Studienabbrecher n (%)		
		Nach 24 Wochen	Nach 48 Wochen	Nach 104 Wochen
D1690C00006				
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	9 (12,9)	17 (24,3)	22 (31,4)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	9 (13,0)	17 (24,6)	19 (27,5)
Insulin+Metformin+Placebo	66	5 (7,6)	26 (39,4)	27 (40,9)
D1690C00018/19		Nach 24 Wochen	Nach 52 Wochen	--
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	79	4 (5,1)	13 (16,5)	
Insulin+Metformin +Placebo	158	18 (11,4)	34 (21,5)	

Im Gegensatz zu Studie D1690C00018/19 in der gemäß Einschlusskriterien alle Patienten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung haben mussten, wiesen nur 37% der Patienten in der Studie D1690C00006 eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf. Die Patienten in der Studie D1690C00018/19 waren bis zu 5 Jahren älter, hatten eine längere Diabetesdauer, aber eine kürzere Behandlungsdauer mit Insulin und in der Teilpopulation Insulinmonotherapie deutlich mehr Männer als Patienten der Studie D1690C00006. Diese Charakteristika waren auch zu erwarten, da alle Patienten der Studie D1690C00018/19 eine kardiovaskuläre Vorerkrankung zusätzlich zu deren Diabetes haben mussten, also in deren Erkrankungsstadium fortgeschrittener waren. Die kürzere Behandlungsdauer mit Insulin mag daran liegen, dass ein kardiovaskuläres Ereignis häufig zur Intensivierung der antidiabetischen Therapie führt. Zudem fällt auf, dass Patienten mit OAD Vorbehandlung im Mittel ein höheres Gewicht und eine kürzere Behandlungsdauer mit Insulin hatten, was der häufiger zu erwartenden Therapiesequenz - erst OAD dann Insulin dazu - entspricht. Andere bedeutende Unterschiede in den Charakteristika der Teilpopulationen fanden sich nicht.

Auch in den gepoolten Analysen gab es innerhalb der Behandlungsoptionen (weder in den Studienpopulation noch in den gepoolten Teilpopulation) keine auffälligen Unterschiede, so dass die post-hoc Vergleiche vertretbar sind.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
D1690C00006	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1690C00018	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1690C00019	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

D1690C00006: Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt. Die Patienten und Behandler waren verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Auch nach den ersten Auswertungen der Studienergebnisse verblieben die Ärzte sowie die Patienten weiterhin verblindet. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Studien D1690C00018 und D1690C00019 sind beide doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studien. Die Protokolle der beiden Studien sind gleich aufgebaut, das heißt beide Studien untersuchen die gleichen Endpunkte mit den gleichen statistischen Methoden zu jeweils den gleichen Zeitpunkten. Die Randomisierung wurde in beiden Studien gleichermaßen adäquat mittels IVRS/IWRS durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte gemäß Protokoll (für die Studie D1690C00019 liegt der Langzeitbericht noch nicht vor). Sowohl Patient als auch die Behandler waren verblindet. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung der Studien.

#### 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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypo- glykämien	Gewichts- veränderung	Un- erwünschte Ereignisse	Folge- komplika- tionen	Gesamt- mortalität	Systolischer und diastolischer Blutdruck
D1690C00006	ja	ja	ja	ja*	nein**	ja
D1690C00018/19 (inkl. LT I)	ja	ja	ja	ja*	nein	ja

\*Kardiale Ereignisse werden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet. Andere Folgekomplikationen werden nicht berücksichtigt.

\*\*Mortalität war nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht adäquat im Rahmen von einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Insgesamt gab es zwei Todesfälle in der Insulin+Dapagliflozin (5 mg)-Gruppe und einen Todesfall in der Insulin+Dapagliflozin (10 mg)-Gruppe nach 104 Wochen (keinen Todesfall in der Placebo-Gruppe).

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Stationäre Behand- lungen	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Therapie- zufriedenheit	Ausmaß der Blutzucker- kontrolle (HbA1c)
D1690C00006	nein	nein	nein	nein	ja*
D1690C00018/19 (inkl. LT I)	nein	nein	nein	nein	Ja*

\*Inklusive Studienabbrüche wegen unzureichender Blutzuckerkontrolle oder Insulindosiserhöhung aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle

### Nicht berichtete Zielgrößen

Zu einigen der vorab definierten Zielgrößen lagen keine relevanten Studien vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden Endpunkte: Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität sowie zerebrovaskuläre Morbidität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare Komata und gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Therapiezufriedenheit.

### Verwendete Daten

Zunächst wurde die gesamte **Studienpopulation** der Studie D1690C00006 (d. h. alle Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die trotz Diät und Bewegung sowie einer Behandlung mit Insulin mit oder ohne bis zu zwei weitere OAD einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen) für die Betrachtung des Zusatznutzens dargestellt, d.h. die Behandlungsgruppen Insulin±OAD+Dapagliflozin gegen Insulin±OAD±Metformin +Placebo. Bei dieser Betrachtung spielte also die Gabe von weiteren OAD keine Rolle.

Auf die Darstellung der Studienpopulation der Studie D1690C00018/19 wurde verzichtet, da große Teile der Studienpopulation außerhalb der Zulassungspopulation für das betrachtete Anwendungsgebiet Add-on zu einer Insulintherapie liegen.

Weiterhin wurden die Ergebnisse zweier Teilpopulationen (Behandlungssituationen) aus der Studie D1690C00006 sowie den gepoolten Daten aus den Studien D1690C00018 und D1690C00019 differenziert betrachtet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen:

1. Die Teilpopulation der Patienten die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD behandelt wurden (innerhalb des Behandlungsstratums „Insulin+OAD“).
2. Die Teilpopulation der Patienten die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin alleine (ohne weitere OAD) behandelt wurden (post-hoc Neuberechnung der Behandlungsarme Insulin+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin).

Die Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen basieren jeweils auf der **Zielpopulation** (Ausschluss von Patienten mit einer eGFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatininclearance  $<60$  mL/min und Patienten, die  $\geq 75$  Jahre alt sind bzw. mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren) für die Dapagliflozin zugelassen ist. Die Daten für die Zielpopulation wurden post-hoc analysiert (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012c; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012b; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012d).

Dargestellt werden primär die Daten für die Population **mit einer Insulindosiserhöhung** (*Repeated-Measurements-Analysen*) und in Ergänzung hierzu auch die primär geplanten Analysen für die Patienten **ohne Insulindosisanpassung** (*Last observation carried forward, LOCF Methode bzw. Repeated-Measurements-Analysen*).

Während für die gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 nur die 10 mg Dosisgruppe beschrieben wurde, wurde für die Studie D1690C00006 jeweils die 5 mg Dosis (zum Zeitpunkt 24 und 48 Wochen), sowie die 10 mg Dosis (zum Zeitpunkt 24, 48 und 104 Wochen) von Dapagliflozin tabellarisch dargestellt. Für die Zielpopulation gilt dabei folgendes zu berücksichtigen:

- Die Patientengruppe, die nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg Dapagliflozin umgestellt wurde (5 mg→10 mg) ist zum Zeitpunkt nach 104 Wochen nicht dargestellt.
- Nach 48 Wochen wurde bei den stetigen Variablen kein Wert für die 10 mg-Gruppe erhoben.

#### 4.3.1.3.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, muss für die Beurteilung der Hypoglykämierate das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c-Wert) bekannt sein und kann nur gemeinsam betrachtet werden.

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 wurden daher zunächst das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c) und dann das Auftreten von Hypoglykämien getrennt voneinander operationalisiert und beschrieben. Im Anschluss wurden diese Endpunkte gemeinsam betrachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Die Methodik anhand welcher die gemeinsame Betrachtung vorgenommen wurde kann Tabelle 4-5 entnommen werden.

#### **4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Anhand der absoluten Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet). Änderungen bis Woche 48 und 104 wurden anhand eines <i>Repeated-Measurement</i> -Modell untersucht.  Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder eine Insulindosiserhöhung erhielten aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle.
D1690C00018 /19	Anhand der absoluten Veränderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet). Änderungen bis Woche 52 wurde anhand eines <i>Repeated-Measurements</i> -Modell untersucht.

LOCF: *Last Observation Carried Forward*

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des HbA1c)- LOCF“ war der primäre Endpunkt sowohl der Studie D1690C00006 wie auch der Studien D1690C00018/19 und wurde anhand der Differenz der HbA1c-Werte zu Woche 24 zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte. Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Als weitere Operationalisierung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle wurden Studienabbrüche oder eine Erhöhung der Insulindosis aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle in beiden Behandlungsgruppen dargestellt.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden (*Full Analysis Set*). Fehlende Werte (auch die Werte nach einer Insulindosiserhöhung) wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit kann das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ unabhängig von der verwendeten Operationalisierung mit niedrig bewertet werden. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Änderung des HbA1c-Wertes zusätzlich mit einem *Repeated-Measurements*-Modell untersucht und zwar für die Population mit wie auch für die ohne eine Insulinerhöhung

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichtserstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen, wurden nicht entdeckt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

Für diese Nutzenbewertung werden primär die Werte nach Insulinerhöhung im *Repeated-Measurements*-Modell betrachtet.

*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.*

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]	
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)		
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>					
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>										
	5 mg: 185	7,65 ( 0,825)	-0,89 ( 0,0536)	166	8,07 (0,987)	-0,40 (0,0558)	-0,50 (0,0768) [-0,65;-0,35]			
	10 mg: 173	7,58 ( 0,775)	-0,97 ( 0,0552)				-0,57 (0,0779) [-0,73;-0,40]			
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>										
	5 mg: 173	7,55 ( 0,834)	-0,96 ( 0,0563)	157	7,97 (0,983)	-0,47 (0,0587)	-0,49 (0,0813) [-0,65;-0,33]			
	10 mg: 164	7,52 ( 0,702)	-1,01 ( 0,0577)				-0,54 (0,0823) [-0,70;-0,38]			
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>										
	5 mg → 10 mg: 128	7,59 ( 0,876)	-0,82 ( 0,0703)	107	7,99 (1,135)	-0,43 (0,0757)	-0,39 (0,1034) [-0,59;-0,18]			
	10 mg: 139	7,73 ( 0,781)	-0,79 ( 0,0698)				-0,35 (0,1030) [-0,56;-0,15]			
<b>24 Wochen*</b>										
	5 mg: 210	8,61 (0,893)	7,76 (0,898)	-0,82 (0,0493)	188	8,46 (0,764)	8,19 (0,972)	-0,30 (0,0521)	-0,52 (0,0718) [-0,66;-0,38]	
	10 mg:	8,58	7,66	-0,90					-0,60 (0,0733)	

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>				
	192	(0,818)	(0,823)	(0,0515)					[-0,74;-0,45]
<b>24 Wochen**</b>									
	5 mg: 165		7,59 (0,823)	-0,88 (0,0524)	122	7,90 (0,844)	-0,36 (0,0594)		-0,51 (0,0793) [-0,67;-0,36]
	10 mg: 158		7,58 (0,787)	-0,91 (0,0537)					-0,55 (0,0802) [-0,71;-0,40]
<b>48 Wochen**</b>									
	5 mg: 147		7,49 (0,816)	-0,94 (0,0568)	89	7,71 (0,840)	-0,43 (0,0689)		-0,51 (0,0894) [-0,69;-0,34]
	10 mg: 139		7,53 (0,729)	-0,92 (0,0582)					-0,49 (0,0904) [-0,67;-0,31]
<b>104 Wochen**</b>									
	5 mg → 10 mg: 89		7,56 (0,928)	-0,71 (0,0763)	50	7,97 (1,067)	-0,06 (0,0986)		-0,65 (0,1246) [-0,90;-0,41]
	10 mg: 100		7,65 (0,770)	-0,71 (0,0753)					-0,65 (0,1242) [-0,90;-0,41]

\*LOCF - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben.

\*\*Repeated-Measurements-Analyse - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben.

<sup>o</sup>adjustiert bezüglich des HbA1c Ausgangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurde nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Als unterstützende Wirksamkeitsmessung wurde die Anzahl der Patienten erhoben, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder deren Insulindosis aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle erhöht werden musste.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten n (%*) SE
<b>D1690C000006</b>		
Nach 24 Wochen		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	211	24 (10,6) 2,161
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	194	19 (9,7) 2,126
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	193	54 (29,2) 3,117
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,33 [0,19;0,56]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,28 [0,16;0,49]
Nach 48 Wochen		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	211	35 (15,4) 2,490
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	194	30 (15,3) 2,581
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	193	80 (42,8) 3,400
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,28 [0,18;0,45]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,26 [0,16;0,42]
Nach 104 Wochen		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg→10 mg	211	58 (26,5) 3,022
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	194	50 (25,5) 3,117
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	193	95 (50,4) 3,470
5 mg→10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,39 [0,26;0,59]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,36 [0,23;0,55]

\*adjustiert nach Baseline HbA1c und Stratum, falls vorhanden mit SE

SE: Standardfehler; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

OAD: orale Antidiabetika

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurde nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Betrachtet man die gesamte Studienpopulation Dapagliflozin in Kombination mit Insulin mit/ohne OAD, zeigte sich nach 24, 48 und 104 Wochen eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle zugunsten der Behandlung mit Insulin±OAD+Dapagliflozin im Vergleich zu der Behandlung mit Insulin±OAD±Metformin+Placebo unabhängig ob eine Insulindosiserhöhung erfolgte oder nicht. Studienabbrüche aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle oder eine Insulindosiserhöhung aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle waren statistisch signifikant seltener unter der Dapagliflozin-Behandlung.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) 95%-KI
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg: 74		7,65 (0,712)	-0,95 (0,0830)	60		8,21 (1,002)	-0,30 (0,0911)	-0,65 (0,1215) [-0,88;-0,41]
	10 mg: 77		7,52 (0,843)	-1,02 (0,0808)					-0,31 (0,0909)
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg: 69		7,51 (0,784)	-1,09 (0,0869)	53		8,07 (0,989)	-0,39 (0,0969)	-0,70 (0,1299) [-0,95;-0,44]
	10 mg: 72		7,51 (0,811)	-1,04 (0,0843)					
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 61		7,74 (0,813)	-0,82 (0,1025)	38		8,11 (0,997)	-0,39 (0,1247)	-0,43 (0,1614) [-0,75;-0,12]
<b>24 Wochen*</b>									
	5 mg: 81	8,67 (0,854)	7,70 (0,795)	-0,92 (0,0757)	64	8,49 (0,725)	8,19 (0,917)	-0,32 (0,0850)	-0,60 (0,1139) [-0,82;-0,37]
	10 mg: 83	8,51 (0,781)	7,54 (0,859)	-0,99 (0,0746)					

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

		Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) 95%-KI
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)
<b>24 Wochen**</b>								
	5 mg: 68		7,57 (0,660)	-0,96 (0,0790)	47			-0,36 (0,0923)
	10 mg: 72		7,52 (0,851)	-0,99 (0,0762)		8,00 (0,8887)		
-0,60 (0,1217) [-0,84;-0,36]								
-0,63 (0,1197) [-0,86;-0,39]								
<b>48 Wochen**</b>								
	5 mg: 58		7,42 (0,686)	-1,10 (0,0884)	31			-0,35 (0,1123)
	10 mg: 64		7,46 (0,828)	-0,98 (0,0845)		7,92 (0,895)		
-0,75 (0,1432) [-1,04;-0,47]								
-0,63 (0,1405) [-0,91;-0,36]								
<b>104 Wochen**</b>								
	10 mg: 43		7,57 (0,750)	-0,80 (0,1102)	19		8,16 (1,014)	-0,02 (0,1573)
-0,78 (0,1922) [-1,15;-0,40]								

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) 95%-KI
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	
<b>D1690C00018</b> <b>/19</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 209	7,79 (0,811)	-0,39 (0,0533)		134	8,35 (1,015)	0,13 (0,0633)		-0,52 (0,0818) [-0,68;-0,36]
<b>52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 189	7,65 (0,795)	-0,50 (0,0566)		120	8,16 (0,981)	0,02 (0,0701)		-0,51 (0,0903) [-0,69;-0,34]
<b>24 Wochen*</b>									
	10 mg: 227	8,19 (0,776)	7,85 (0,822)	-0,33 (0,0505)	152	8,21 (0,753)	8,45 (1,064)	0,25 (0,0617)	-0,58 (0,0773) [-0,73;-0,43]
<b>24 Wochen**</b>									
	10 mg: 190	7,75 (0,819)	-0,34 (0,0550)		86	8,14 (1,009)	0,09 (0,0905)		-0,65 (0,0930) [-0,84;-0,47]
<b>52 Wochen**</b>									
	10 mg: 140	7,49 (0,723)	-0,41 (0,0638)		46	7,90 (1,200)	0,330 (0,1013)		-0,75 (0,1188) [-0,98;-0,51]

\*LOCF - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben.

\*\*Repeated-Measurements-Analyse- Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben.

<sup>o</sup>adjustiert bezüglich des HbA1c Ausgangswertes; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

Auch für den Vergleich Insulin+OAD+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo wurde eine unterstützende Wirksamkeitsmessung durchgeführt. Dazu wurde die Anzahl der Patienten erhoben, welche die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder deren Insulindosis aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle erhöht werden musste.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten n (%*) SE
<b>D1690C00006</b>		
Nach 24 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	82	8 (8,3) 3,162
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	83	5 (6,1) 2,606
Insulin+Metformin+Placebo	64	14 (22,8) 5,063
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,39 [0,15;0,99]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,23 [0,08;0,67]
Nach 48 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	82	15 (16,2) 4,064
Insulin +Metformin+Placebo	64	24 (38,5) 5,904
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,37 [0,18;0,79]
Nach 104 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	83	22 (26,6) 4,841
Insulin+Metformin+Placebo	64	27 (43,3) 5,965
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,49 [0,25;0,99]
<b>D1690C00018/19</b>		
Nach 24 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	231	24 (10,4) 2,004
Insulin+Metformin+Placebo	158	56 (35,4) 3,726
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,21 [0,12;0,36]
Nach 52 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	232	59 (25,5) 2,802
Insulin +Metformin+Placebo	158	92 (58,1) 3,828
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,24 [0,16;0,38]

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben.

\*adjustiert nach Baseline HbA1c, falls vorhanden mit SE

SE: Standardfehler; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

OAD: orale Antidiabetika

Der Vergleich von Insulin+OAD+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin+Placebo (inklusive Insulindosiserhöhung) innerhalb der Zielpopulation der Studie D1690C00006 sowie der gepoolten Daten der D1690C00018 und D1690C00019 zeigte nach 24 sowie nach 48/52 bzw. 104 Wochen eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle zugunsten der

Insulin+OAD+Dapagliflozin-Behandlung. Auch nach Ausschluß der Patienten mit einer Insulindosiserhöhung in der LOCF (24 Wochen) bzw. der Langzeitbetrachtung bis zu 48/52 bzw. 104 Wochen änderte sich das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin nicht (*Repeated-Measurements-Analyse*). Studienabbrüche aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle oder eine Insulindosiserhöhung aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle waren zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant seltener unter einer Insulin+OAD+Dapagliflozin-Behandlung im Gegensatz zu einer Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert° % (SE)	
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg: 60	7,45 (0,786)	-0,98 (0,0936)	60	8,21 (1,002)	-0,29 (0,0943)	-0,70 (0,1312) [-0,95;-0,44]		
	10 mg: 59	7,55 (0,646)	-1,02 (0,0946)				-0,30 (0,0944)	-0,71 (0,1326) [-0,97;-0,45]	
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg: 59	7,47 (0,776)	-0,97 (0,0950)	53	8,07 (0,989)	-0,39 (0,0968)	-0,58 (0,1350) [-0,85;-0,32]		
	10 mg: 54	7,50 (0,512)	-1,03 (0,0966)				-0,39 (0,0966)	-0,64 (0,1364) [-0,90;-0,37]	
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 49	7,70 (0,758)	-0,84 (0,1135)	38	8,11 (0,997)	-0,39 (0,1225)	-0,45 (0,1671) [-0,78;-0,12]		
<b>24 Wochen*</b>									
	5 mg: 70	8,52 (0,948)	7,60 (0,877)	64	8,49 (0,725)	8,19 (0,917)	-0,33 (0,0890)	-0,61 (0,1230) [-0,85;-0,37]	
	10 mg: 67	8,69 (0,809)	7,69 (0,749)					-0,94 (0,0871)	-0,61 (0,1247) [-0,85;-0,36]

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert° % (SE)	
<b>24 Wochen**</b>									
	5 mg: 52		7,39 (0,817)	-1,03 (0,0900)	47		8,00 (0,887)	-0,37 (0,0953)	-0,66 (0,1309) [-0,91;-0,40]
	10 mg: 53		7,57 (0,659)	-0,96 (0,0915)					-0,36 (0,0953)
<b>48 Wochen**</b>									
	5 mg: 51		7,44 (0,814)	-0,98 (0,0961)	31		7,92 (0,895)	-0,36 (0,1117)	-0,62 (0,1470) [-0,91;-0,33]
	10 mg: 47		7,55 (0,526)	-0,94 (0,0979)					-0,35 (0,1113)
<b>104 Wochen**</b>									
	10 mg: 37		7,70 (0,786)	-0,75 (0,1259)	19		8,16 (1,014)	-0,04 (0,1616)	-0,71 (0,2051) [-1,11;-0,31]
<b>D1690C00018 /19</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin +Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 73		8,10 (0,939)	-0,30 (0,0957)	134		8,35 (1,015)	0,10 (0,0678)	-0,40 (0,1168) [-0,63;-0,17]

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

		Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> % (SE)	
<b>52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 63		7,84 (0,907)	-0,48 (0,1079)	120		8,16 (0,981)	-0,02 (0,0785)	-0,46 (0,1340) [-0,73;-0,20]
<b>24 Wochen*</b>									
	10 mg: 76	8,39 (0,779)	8,07 (0,962)	-0,30 (0,0866)	152	8,21 (0,753)	8,45 (1,064)	0,28 (0,0643)	-0,58 (0,1068) [-0,79;-0,37]
<b>24 Wochen**</b>									
	10 mg: 63		8,07 (0,982)	-0,33 (0,1039)	86		8,14 (1,009)	0,32 (0,0808)	-0,65 (0,1323) [-0,91;-0,39]
<b>52 Wochen**</b>									
	10 mg: 43		7,55 (0,683)	-0,57 (0,1305)	46		7,90 (1,200)	0,26 (0,1171)	-0,82 (0,1761) [-1,17;-0,47]

\*LOCF - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*\*Repeated-Measurement-Analyse; - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

<sup>o</sup>adjustiert bezüglich des HbA1c Ausgangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Für den Vergleich Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo wurde ebenfalls eine unterstützende Wirksamkeitsmessung durchgeführt. Dazu wurde die Anzahl der Patienten erhoben, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder deren Insulindosis aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle erhöht werden musste.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten n (%*) SE
<b>D1690C000006</b>		
Nach 24 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	9 (12,5) 3,918
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	8 (11,3) 3,851
Insulin+Metformin+Placebo	64	14 (22,8) 5,067
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,53 [0,21;1,12]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,47 [0,18;1,21]
Nach 48 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	9 (12,5) 3,918
Insulin+Metformin+Placebo	64	24 (38,5) 5,908
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,25 [0,10;0,58]
Nach 104 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	15 (20,5) 4,876
Insulin+Metformin+Placebo	64	27 (43,3) 5,971
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,38 [0,18;0,81]
<b>D1690C000018/19</b>		
Nach 24 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	78	9 (12,1) 3,609
Insulin+Metformin+Placebo	158	56 (36,7) 3,765
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,24 [0,11;0,51]
Nach 52 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	78	24 (29,6) 5,194
Insulin+Metformin+Placebo	158	92 (59,4) 3,868
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,32 [0,18;0,57]

\*adjustiert nach Baseline HbA1c, falls vorhanden mit SE

SE: Standardfehler; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Der Vergleich in Studie D1690C000006 sowie den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 zwischen Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo zeigte eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle, sowohl nach 24 Wochen als auch nach 48 / 52 und 104 Wochen zugunsten der

Insulin+Dapagliflozin-Behandlung unabhängig von einer Insulindosiserhöhung oder der Analysenart (LOCF; *Repeated-Measurement-Analyse*). In der Studie D1690C000006 zeigten sich nach 48 und 104 Wochen statistisch signifikant weniger Studienabbrüche aufgrund unzureichender Wirksamkeit zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Die gepoolten Daten der Studien D1690C000018/19 zeigten zu allen Erhebungszeitpunkten statistisch signifikant weniger Studienabbrüche.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C000006 und D1690C000018/19 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### **4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien - RCT**

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	<p>Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24/48/104 Wochen (mittels <i>diary review</i>).</p> <p>Hypoglykämien wurden noch unterteilt in:</p> <p><b>Schwere Hypoglykämien:</b> Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe von Nöten war oder der Blutzuckerwert &lt;54 mg/dL war und schnell auf eine Glukose bzw. Glukagonadministration ansprachen.</p> <p><b>Leichte Hypoglykämie:</b> Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen oder asymptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert von &lt;63 mg./dL.</p> <p><b>Andere Hypoglykämien:</b> Anzahl der Patienten mit einer symptomatischen Hypoglykämie (patientenberichtet), ohne dass ein Blutzuckerwert gemessen wurde.</p>
D1690C00018 /19	<p>Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24/52 Wochen (mittels <i>diary review</i>).</p> <p>Hypoglykämien wurden noch unterteilt in:</p> <p><b>Schwere Hypoglykämien:</b> Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe von Nöten war oder der Blutzuckerwert &lt;54 mg/dL war und schnell auf eine Glukose bzw. Glukagonadministration ansprachen.</p> <p><b>Leichte Hypoglykämie:</b> Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen oder asymptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert von &lt;63 mg./dL.</p> <p><b>Andere Hypoglykämien:</b> Anzahl der Patienten mit einer symptomatischen Hypoglykämie (patientenberichtet), ohne dass ein Blutzuckerwert gemessen wurde.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1690C00018/ 19	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Auftreten einer Hypoglykämie war in den Studien D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019 ein vordefinierter Sicherheitsendpunkt. Es wurde die Anzahl der Patienten bei denen mindestens eine Hypoglykämie berichtet wurde (mittels eines von den Patienten geführten Tagebuchs) erhoben. Der Prüfarzt entschied, ob die in den Tagebüchern berichteten Symptome der klinischen Definition einer Hypoglykämie entsprachen. Die Analyse wurde mittels *Safety Analysis Set* (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten) ausgewertet, inklusive der Patienten, deren Insulindosis erhöht wurde. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet werden.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie D1690C00006	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	5 mg: 212	101 (47,6)	197	83 (42,1)	1,25 [0,85;1,85]
	10 mg:196	88 (44,9)			1,12 [0,75;1,67]
schwere	5 mg: 212	1 (0,5)	197	2 (1,0)	0,46 [0,04;5,14]
	10 mg:196	2 (1,0)			1,01 [0,14;7,21]
leichte	5 mg: 212	95 (44,8)	197	81 (41,1)	1,16 [0,79;1,72]
	10 mg:196	84 (42,9)			1,07 [0,72;1,60]

Studie D1690C00006	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
	andere	5 mg: 212	17 (8,0)	197	
	10 mg:196	14 (7,1)	1,61 [0,68;3,80]		
<b>48 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	5 mg: 212	118 (55,7)	197	102 (51,8)	1,17 [0,79;1,73]
	10 mg:196	105 (53,6)			1,07 [0,72;1,60]
schwere	5 mg: 212	2 (0,9)	197	2 (1,0)	0,93 [0,13;6,66]
	10 mg:196	3 (1,5)			1,52 [0,25;9,17]
leichte	5 mg: 212	113 (53,3)	197	99 (50,3)	1,13 [0,77;1,67]
	10 mg:196	99 (50,5)			1,01 [0,68;1,50]
andere	5 mg: 212	24 (11,3)	197	11 (5,6)	2,16 [1,03;4,53]
	10 mg:196	21 (10,7)			2,03 [0,95;4,33]
<b>104 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	5 mg→10 mg 212	130 (61,3)	197	122 (61,9)	0,97 [0,65;1,45]
	10 mg:196	119 (60,7)			0,95 [0,63;1,43]
schwere	5 mg→10 mg 212	3 (1,4)	197	2 (1,0)	1,40 [0,23;8,46]
	10 mg:196	3 (1,5)			1,52 [0,25;9,17]
leichte	5 mg→10 mg 212	125 (59,0)	197	119 (60,4)	0,94 [0,63;1,40]
	10 mg:196	116 (59,2)			0,95 [0,63;1,42]
andere	5 mg→10 mg 212	25 (11,8)	197	13 (6,6)	1,89 [0,94;3,81]
	10 mg:196	22 (11,2)			1,79 [0,87;3,66]

Daten sind exklusive der Patienten, die ihre Insulindosis erhöhen mussten.

OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurden nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Die Gesamtrate der Hypoglykämien war zwischen den Behandlungsgruppen (Insulin±OAD+Dapagliflozin und Insulin±OAD±Metformin+Placebo) zu allen Zeitpunkten vergleichbar. Bei der Betrachtung der „anderen Hypoglykämien“ zeigte sich nach 48 Wochen ein signifikant höheres Auftreten bei den Patienten, die mit 5 mg Dapagliflozin behandelt wurden. Da es sich um ein Einzelergebnis handelt, kann nicht von einem validen Ergebnis ausgegangen werden. Kein Patient hatte die Studie aufgrund einer Hypoglykämie abgebrochen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Odds Ratio [95%-KI]
	N / n (%)		N / n (%)		
<b>D1690C00006</b> <b>24 Wochen</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	5 mg: 83	32 (38,6)	66	28 (42,4)	0,85[0,44;1,65]
	10 mg: 85	37 (43,5)			1,17 [0,63;2,18]
schwere	5 mg: 83	0	66	0	Nicht berechenbar
	10 mg: 85	1 (1,2)			2,36 [0,09;58,90]
leichte	5 mg: 83	28 (33,7)	66	27 (40,9)	0,74 [0,38;1,44]
	10 mg: 85	34 (40,0)			0,96 [0,50;1,85]
andere	5 mg: 83	6 (7,2)	66	3 (4,5)	1,64 [0,39;6,81]
	10 mg: 85	7 (8,2)			1,88 [0,47;7,59]
<b>48 Wochen</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	5 mg: 83	43 (51,8)	66	33 (50,0)	1,07 [0,56;2,05]
schwere	5 mg: 83	0	66	0	Nicht berechenbar
leichte	5 mg: 83	38 (45,8)	66	32 (48,5)	0,90 [0,47;1,71]
andere	5 mg: 83	10 (12,0)	66	4 (6,1)	2,12 [0,63;7,11]
<b>104 Wochen</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	10 mg: 85	52 (61,2)	66	37 (56,1)	1,24 [0,64;2,37]
schwere	10 mg: 85	1 (1,2)	66	0	2,36 [0,09;58,90]
leichte	10 mg: 85	50 (58,8)	66	36 (54,5)	1,19 [0,62;2,28]
andere	10 mg: 85	12 (14,1)	66	5 (7,6)	2,01 [0,67;6,01]
<b>D1690C00018/19</b>					
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	10 mg: 232	70 (30,2)	158	33 (20,9)	1,64 [1,02;2,63]
schwere	10 mg: 232	0	158	0	nicht berechenbar
leichte	10 mg: 232	63 (27,2)	158	33 (20,9)	1,41 [0,87;2,28]
andere	10 mg: 232	13 (5,6)	158	0	19,50 [1,15;330,40]

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>52 Wochen</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	10 mg: 233	84 (36,1)	158	48 (30,4)	1,30 [0,84;2,00]
schwere	10 mg: 233	0	158	0	nicht berechenbar
leicht	10 mg: 233	80 (34,3)	158	48 (30,4)	1,21 [0,78;1,86]
andere	10 mg: 233	14 (6,0)	158	1 (0,6)	10,08 [1,31;77,47]

OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

D1690C0006: Daten sind inklusive der Patienten, die ihre Insulindosis erhöhen mussten / D1690C00018/19: Daten sind inklusive der Patienten, die eine Notfallmedikation einnehmen mussten

Während es zwischen den Behandlungsgruppen in Studie D1690C00006 (Insulin+OAD+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo) zu keinem Zeitpunkt Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien gab, war in den gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 die Gesamtrate der Hypoglykämien sowie „andere Hypoglykämien“ nach 24 Wochen signifikant höher in der Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg-Gruppe. Nach 52 Wochen war die Gesamtrate an Hypoglykämien in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, die Rate der anderen Hypoglykämien blieb in den gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 signifikant höher in der Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg-Gruppe.

Ein Patient in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie in den gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 innerhalb der 52 Wochen ab.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1690C00006 24 Wochen</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	5 mg: 70	39 (55,7)	66	28 (42,4)	1,71 [0,87;3,37]
	10 mg: 69	29 (42,0)			0,98 [0,50;1,95]
schwere	5 mg: 70	1 (1,4)	66	0	2,87 [0,11;71,72]
	10 mg: 69	0 (0,0)			Nicht berechenbar

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
	leichte	5 mg: 70	39 (55,7)	66	
	10 mg: 69	29 (42,0)	1,05 [0,53;2,08]		
andere	5 mg: 70	4 (5,7)	66	3 (4,5)	1,27 [0,27;5,91]
	10 mg: 69	1 (1,4)			0,31 [0,03;3,05]
<b>48 Wochen</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	5 mg: 70	41 (58,6)	66	33 (50,0)	1,41[0,72;2,78]
schwere	5 mg: 70	2 (2,9)	66	0	4,85 [0,23;103,01]
leichte	5 mg: 70	41 (58,6)	66	32 (48,5)	1,50 [0,76;2,96]
andere	5 mg: 70	7 (10,0)	66	4 (6,1)	1,72 [0,48;6,18]
<b>104 Wochen</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	10 mg: 69	41 (59,4)	66	37 (56,1)	1,15 [0,58;2,27]
schwere	10 mg: 69	0	66	0	Nicht berechenbar
leichte	10 mg: 69	40 (58,0)	66	36 (54,5)	1,15 [0,58;2,27]
andere	10 mg: 69	6 (8,7)	66	5 (7,6)	1,16 [0,34;4,01]
<b>D1690C00018 /19</b>	<b>Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)</b>		<b>Vergleichstherapie N / n (%)</b>		<b>Odds Ratio [95%-KI]</b>
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	10 mg: 79	23 (29,1)	158	33 (20,9)	1,56 [0,84;2,89]
schwere	10 mg: 79	0 (0,0)	158	0 (0,0)	Nicht berechenbar
leichte	10 mg: 79	22 (27,8)	158	33 (20,9)	1,46 [0,78;2,73]
andere	10 mg: 79	3 (3,8)	158	0 (0,0)	14,50[0,74;284,32]
<b>52 Wochen</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>		
Hypoglykämien (gesamt):	10 mg: 79	32 (40,5)	158	48 (30,4)	1,56 [0,89;2,74]
schwere	79	0 (0,0)	158	0 (0,0)	Nicht berechenbar
leichte	79	31 (39,2)	158	48 (30,4)	1,48 [0,84;2,60]
andere	79	3 (3,8)	158	1 (0,6)	6,20 [0,63;60,47]

D1690C0006: Daten sind inklusive der Patienten, die ihre Insulindosis erhöhen mussten / D1690C00018/19: Daten sind inklusive der Patienten, die ein Notfallmedikation einnehmen mussten  
KI: Konfidenzintervall

Zwischen den Behandlungsgruppen in Studie D1690C00006 sowie den gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 (Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo)

gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien. Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien gab es in keiner Studie.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### **4.3.1.3.1.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien**

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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Anhand der Häufigkeit von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung
D1690C00018 /19	Anhand der Häufigkeit von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1690C00018 /19	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die einzelnen Endpunkte in allen Studien „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ das Verzerrungspotenzial niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft werden.

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

Im Folgenden werden die in den vorherigen Abschnitten 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 dargestellten Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilt werden kann.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien- und Zielpopulation)

Zeitpunkt	Studie D1690C00006	Blutzucker- kontrolle	Gesamtrate der Hypoglykämien	Beurteilung
24 Wochen 48 Wochen 104 Wochen	Insulin±OAD+Dapagliflozin vs. Insulin±OAD±Metformin+Placebo (Studienpopulation)	Vorteil Vorteil Kein Unterschied	kein Unterschied kein Unterschied kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
24 Wochen 48 Wochen 104 Wochen	Insulin+OAD+Dapagliflozin vs. Insulin+Metformin+Placebo (Zielpopulation)	Vorteil Vorteil Kein Unterschied	kein Unterschied kein Unterschied kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
24 Wochen 48 Wochen 104 Wochen	Insulin+Dapagliflozin vs. Insulin+Metformin+Placebo (Zielpopulation)	Vorteil Vorteil Kein Unterschied	kein Unterschied kein Unterschied kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
	<b>Studie D1690C00018/19</b>			
24 Wochen 52 Wochen	Insulin+OAD+Dapagliflozin vs. Insulin+Metformin+Placebo (Zielpopulation)	Vorteil Kein Unterschied	Nachteil Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
24 Wochen 52 Wochen	Insulin+Dapagliflozin vs. Insulin+Metformin+Placebo (Zielpopulation)	Kein Unterschied Kein Unterschied	Kein Unterschied Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen

**Kein Unterschied:** kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

**Nachteil:** Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels; Als klinisch relevant wird ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von FDA, auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht Blutzuckerselbstmessung bezieht. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

**Vorteil:** Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c Unterschied von >0,35% angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z.B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsgrenze (>0,175%) diskutiert. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

OAD: orale Antidiabetika

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Wertes wurde bei den Patienten, die eine Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, beobachtet. Beim Auftreten von Hypoglykämien gab es - mit Ausnahme der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe in den Studien D1690C00018/19 zum Zeitpunkt 24 Wochen - keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien“ insgesamt zwar ein Nutzen, aber kein Zusatznutzen vor.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### **4.3.1.3.1.4 Gewichtsveränderung – RCT**

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet) bzw. bis Woche 48 und 104 ( <i>Repeated Measurement</i> Modell). Das Gewicht wurde ohne Schuhe, mit leichter Kleidung und nüchtern („ <i>on a fasting stomach</i> “) gemessen 1. Anhand einer Responder-Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 3% bzw. 5% nach Woche 24, 48 und 104.</li> </ul>
D1690C00018 /19	Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet) bzw. bis Woche 52( <i>Repeated-Measurement-Modell</i> ). 1. Anhand einer Responder-Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 5% nach Woche 24 und 52.</li> </ul>

LOCF: *Last Observation Carried Forward*

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Gewichtsveränderung war in allen drei Studien ein vordefinierter sekundärer Endpunkt, in der D1690C00006 sogar ein hierarchisch getesteter Key-sekundärer Endpunkt. Er wurde anhand der Differenz des Gewichts zu Woche 24 im Verhältnis zum Gewicht zu Studienbeginn beurteilt. Ergänzend wurde die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 3% / 5% in beiden Gruppen untersucht. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der *Full Analysis Set* bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, wurde analysiert. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde der Endpunkt zusätzlich mit einem *Repeated-Measurement-Modell* über einen Zeitraum von 24, 48/52 und 104 Wochen untersucht.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen, wurden nicht entdeckt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

*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.*

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>				
	<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>								
	5 mg: 187	92,45 (17,590)	-0,82 (0,1923)	168	94,51 (19,214)	0,53 (0,2002)	-1,35 (0,2752) [-1,89;-0,81]		
	10 mg: 177	92,97 (16,931)	-1,42 (0,1980)				-1,95 (0,2790) [-2,49;-1,40]		
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg: 174	92,40 (17,753)	-0,85 (0,2589)	157	95,08 (19,707)	0,85 (0,2717)	-1,69 (0,3750) [-2,43;-0,96]		
	10 mg: 166	93,11 (16,453)	-1,45 (0,2654)				-2,29 (0,3794) [-3,04;-1,55]		
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg → 10 mg: 128	91,64 (18,974)	-0,95 (0,3646)	107	93,93 (19,055)	1,79 (0,3929)	-2,74 (0,5361) [-3,80;-1,69]		
	10 mg: 141	92,55 (16,850)	-1,40 (0,3622)				-3,19 (0,5346) [-4,24;-2,14]		
<b>24 Wochen*</b>									
	5 mg: 210	93,20 (17,377)	92,22 (17,201)	-0,98 (0,1734)	188	94,21 (19,491)	94,22 (19,474)	0,02 (0,1833)	-1,00 (0,2523) [-1,50;-0,50]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> kg (SE)	
D1690C00006	10 mg: 192	94,63 (16,829)	94,96 (16,665)	-1,67 (0,1814)					-1,68 (0,2578) [-2,19;-1,18]
	<b>24 Wochen**</b>								
	5 mg: 167		92,53 (17,777)	-1,08 (0,1909)	123		91,24 (17,085)	-0,01 (0,2174)	-1,07 (0,2894) [-1,64;-0,51]
	10 mg: 161		92,40 (17,153)	-1,72 (0,1956)					-1,71 (0,2925) [-2,28;-1,13]
<b>48 Wochen**</b>									
	5 mg: 148		91,90 (17,708)	-1,21 (0,2502)	89		88,53 (16,062)	-0,17 (0,3018)	-1,04 (0,3922) [-1,81;-0,27]
	10 mg: 141		91,89 (16,517)	-1,79 (0,2558)					-1,62 (0,3958) [-2,39;-0,84]
<b>104 Wochen**</b>									
	5 mg → 10 mg: 89		89,94 (17,493)	-1,52 (0,3713)	50		88,17 (14,636)	0,91 (0,4884)	-2,43 (0,6130) [-3,64;-1,23]
	10 mg: 102		90,54 (17,674)	-1,97 (0,3645)					-2,88 (0,6094) [-4,08;-1,68]

\*LOCF - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*\*Repeated-Measurements-Analyse: - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

<sup>o</sup>adjustiert bezüglich des Gewichtsangangswertes und des Stratums; SE: Standardfehler; SD :Standardabweichung OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurde nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 3\%$  /  $\geq 5\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie D1690C00006	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%*) SE	Vergleichstherapie N / n (%*) SE	Odds Ratio [95%-KI]
$\geq 3\%$			
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>	
	5 mg:211 38 (18,0) 2,645	193 20 (10,4) 2,185	1,90 [1,06;3,40]
	10 mg:194 45 (23,2) 3,023		2,61 [1,48;4,62]
<b>48 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>	
	5 mg:211 49 (23,1) 2,871	193 20 (10,4) 2,185	2,62 [1,49;4,59]
	10 mg:194 47 (24,3) 3,058		2,77 [1,57;4,88]
<b>104 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>	
	5 mg→10 mg: 211 39 (18,4) 2,650	193 18 (9,3) 2,093	2,20 [1,21;4,00]
	10 mg:194 41 (21,2) 2,909		2,61 [1,44;4,72]
$\geq 5\%$			
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>	
	5 mg:211 19 (9,0) 1,969	193 6 (3,0) 1,249	3,08 [1,21;7,89]
	10 mg:194 15 (7,9) 1,907		2,61 [0,99;6,88]
<b>48 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>	
	5 mg:211 20 (9,4) 2,004	193 10 (5,2) 1,594	1,92 [0,87;4,20]
	10 mg:194 23 (12,0) 2,310		2,46 [1,14;5,32]
<b>104 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>	
	5 mg→10 mg: 211 18 (8,5) 1,902	193 9 (4,6) 1,506	1,91 [0,84;4,35]
	10 mg:194 26 (13,4) 2,435		3,16 [1,44;6,95]

- Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*adjustiert nach Gewichtsangabswert und Stratum, falls vorhanden mit SE

SE: Standardfehler; OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurde nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Patienten in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe nahmen stetig an Gewicht ab, während Patienten im Vergleichsarm über die Zeit an Gewicht zunahmten. Die Unterschiede in der Gewichtsveränderung waren zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant zum Vorteil von Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe und bei den Patienten, die eine Insulindosiserhöhung erhielten besonders ausgeprägt.

Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 3% / 5% erhoben. Nach 24, 48 und 104 Wochen zeigte sich hierbei, dass ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten in der mit Insulin±OAD+Dapagliflozin behandelten Gruppe eine Gewichtsreduktion von mindestens 3% aufwies.

Eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion  $\geq 5\%$  zeigte sich nicht in allen Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppen. Patienten, die eine Kombinationsbehandlung mit lediglich 5 mg Dapagliflozin erhielten, zeigten nach 48 und 104 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Insulin±OAD±Metformin+Placebo-Gruppe, wohingegen der Unterschied in der 10 mg-Gruppe zu diesen Zeitpunkten statistisch signifikant war. Umgekehrt war der Unterschied zum Zeitpunkt 24 Wochen in der 10 mg Dapagliflozin-Gruppe nicht signifikant, in der 5 mg Dapagliflozin-Gruppe schon.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg: 74	99,24 (18,749)	-1,02 (0,2927)	61	96,65 (16,681)	0,15 (0,3174)	-1,14 (0,4234) [-1,97;-0,31]		
	10 mg: 78	94,17 (17,007)	-1,35 (0,2830)					0,15 (0,3167)	-1,78 (0,4190) [-2,60;-0,95]
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg: 69	98,71 (19,489)	-1,53 (0,3978)	53	97,20 (16,912)	0,33 (0,4439)	-1,86 (0,5940) [-3,03;-0,69]		
	10 mg: 73	93,38 (16,878)	-1,87 (0,3847)					0,33 (0,4438)	-2,21 (0,5860) [-3,36;-1,05]
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 62	91,73 (17,157)	-2,11 (0,5109)	38	96,24 (16,910)	0,58 (0,6231)	-2,69 (0,8056) [-4,28;-1,11]		
<b>24 Wochen*</b>									
	5 mg: 81	99,61 (18,026)	98,37 (18,027)	64	96,69 (16,202)	96,60 (16,512)	-0,09 (0,32968)	-1,12 (0,4378) [-1,98;-0,26]	
	10 mg: 83	96,44 (17,447)	94,57 (16,753)						-1,78 (0,4349) [-2,64;-0,93]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
<b>24 Wochen**</b>									
	5 mg: 68		99,56 (18,396)	-1,27 (0,2961)	48		97,04 (16,213)	-0,10 (0,3413)	-1,17 (0,4509) [-2,05;-0,28]
	10 mg: 73		93,96 (17,261)	-1,92 (0,2830)					-0,10 (0,3414)
<b>48 Wochen**</b>									
	5 mg: 58		98,61 (19,151)	-2,03 (0,4069)	31		94,05 (14,924)	-0,52 (0,5090)	-1,51 (0,6512) [-2,79;-0,23]
	10 mg: 65		92,55 (17,232)	-2,16 (0,3848)					-0,51 (0,5089)
<b>104 Wochen**</b>									
	10 mg: 44		89,45 (18,537)	-2,57 (0,5197)	19		91,48 (12,179)	-0,23 (0,7515)	-2,34 (0,9125) [-4,14;-055]
<b>D1690C00018/ 19</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 211		90,85 (17,121)	-2,60 (0,2125)	137		92,20 (16,117)	-0,65 (0,2532)	-1,95 (0,3271) [-2,59;-1,30]
<b>52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 189		91,12 (16,918)	-2,74 (0,2561)	118		91,96 (16,466)	-0,85 (0,3174)	-1,89 (0,4086) [-2,69;-1,09]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
<b>24 Wochen*</b>									
	10 mg: 231	93,63 (17,852)	91,00 (17,497)	-2,60 (0,2026)	158	93,03 (15,719579)	92,37 (15,724)	-0,65 (0,2447)	-1,95 (0,3071) [-2,55;-1,34]

\*LOCF - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*\**Repeated-Measurements*-Analyse; - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°adjustiert bezüglich des Gewichtsangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 5\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie D1690C00006	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%*) SE	Vergleichstherapie N / n (%*) SE	Odds Ratio [95%-KI]
$\geq 5\%$	Insulin+OAD+Dapagliflozin	Insulin+Metformin+Placebo	
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>			
	5 mg: 82 10 (12,7) 3,607	64 2 (3,2) 2,178	4,31 [0,91;20,40]
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>			
	10 mg: 83 14 (16,9) 4,106	64 4 (6,2) 3,024	3,04 [0,95;9,75]
<b>24 Wochen°</b>			
	5 mg: 81 7 (8,2) 3,118	64 1 (1,6) 1,551	5,96 [0,71;49,75]
	10 mg: 83 6 (7,1) 2,793		4,91 [0,58;41,85]
<b>48 Wochen°</b>			
	5 mg: 82 10 (12,7) 3,607	64 2 (3,2) 2,178	4,31 [0,91;20,40]
<b>104 Wochen°</b>			
	10 mg: 83 11 (13,4) 3,698	64 4 (6,2) 3,024	2,29 [0,69;7,57]
<b>D1690C00018/ 19</b>			
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>			
	10 mg: 232 37 (16,0) 2,403	158 9 (5,9) 1,833	3,14 [1,47;6,71]
<b>52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>			
	10 mg: 232 36 (15,5) 2,370	158 15 (9,6) 2,330	1,75 [0,92;3,32]

\*adjustiert nach Baseline HbA1c, falls vorhanden mit SE

° exklusive Insulindosiserhöhung 2

SE: Standardfehler; OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

Sowohl in der Studie D1690C00006 wie auch in den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 war die Reduktion des Körpergewichts vom Ausgangswert zu allen Zeitpunkten (unabhängig von einer Insulindosiserhöhung oder Analyseart) in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe im Gegensatz zur Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe statistisch signifikant höher. Während es in der Studie D1690C00006 bei der Betrachtung der Patienten mit einer Gewichtsreduktion  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Ergebnisse gab, gab es in den gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 nach 24 Wochen einen signifikanten Unterschied zugunsten der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg: 61	85,98 (16,025)		-0,14 (0,3275)	61	96,65 (16,681)		0,10 (0,3278)	-0,24 (0,4614) [-1,15;0,67]
	10 mg: 60	91,30 (17,477)		-1,25 (0,3245)				0,12 (0,3270)	-1,37 (0,4556) [-2,27;-0,48]
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	5 mg: 60	86,58 (16,579)		0,61 (0,4346)	53	97,20 (16,912)		0,31 (0,4441)	0,30 (0,6254) [-0,93;1,53]
	10 mg: 55	91,81 (15,975)		-1,32 (0,4362)				0,31 (0,4436)	-1,63 (0,6202) [-2,85;-0,41]
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 50	92,52 (17,438)		-1,23 (0,5576)	38	96,24 (16,910)		0,44 (0,6093)	-1,67 (0,8247) [-3,29;-0,05]
<b>24 Wochen*</b>									
	5 mg: 70	87,42 (16,445)	87,13 (16,293)	-0,29 (0,3121)	64	96,69 (16,202)	96,60 (16,512)	-0,09 (0,3251)	-0,19 (0,4539) [-1,09;0,70]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
	10 mg: 67	92,25 (16,945)	90,99 (17,147)	-1,26 (0,3160)					-1,16 (0,4536) [-2,06;-0,27]
<b>24 Wochen**</b>									
	5 mg: 53		85,65 (16,154)	-0,41 (0,3233)	48	97,04 (16,213)		-0,14 (0,3398)	-0,26 (0,4734) [-1,19;0,67]
	10 mg: 54		91,45 (18,218)	-1,35 (0,3233)					-0,15 (0,3404)
<b>48 Wochen**</b>									
	5 mg: 52		86,19 (16,560)	0,22 (0,4417)	31	94,05 (14,924)		-0,56 (0,5107)	0,78 (0,6801) [-0,56;2,12]
	10 mg: 48		91,66 (16,594)	-1,44 (0,4443)					-0,56 ( 0,5113)
<b>104 Wochen**</b>									
	10 mg: 38		91,61 (18,264)	-1,64 (0,5317)	19	91,48 (12,179)		-0,50 (0,7004)	-1,14 (0,8788) [-2,88;0,59]
<b>D1690C00018 /19</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 73		89,82 (20,912)	-2,82 (0,3882)	137	92,20 (16,117)		-0,66 (0,2761)	-2,16 (0,4733) [-3,09;-1,22]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]		
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)		Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> kg (SE)
<b>52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
	10 mg: 63		90,43 (21,595)	-3,13 (0,5240)	118		91,96 (16,466)	-0,96 (0,3797)	-2,18 (0,6476) [-3,45;-0,90]
<b>24 Wochen*</b>									
	10 mg: 78	92,28 (21,266)	89,42 (20,771)	-2,90 (0,3677)	158	93,03 (15,719)	92,37 (15,724)	-0,69 (0,2711)	-2,21 (0,4502) [-3,09;-1,32]
<b>24 Wochen**</b>									
	10 mg: 64		90,83(21,852)	-2,97 (0,3890)	87		90,64 (15,794)	-0,78 (0,3099)	-2,19 (0,4936) [-3,17;-1,21]
<b>52 Wochen**</b>									
	10 mg: 43		91,41(22,169)	-3,69 (0,5719)	45		90,44 (18,720)	-1,28 (0,4955)	-2,41 (0,7569) [-3,90;-0,91]

\*LOCF - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*\*Repeated-Measurements-Analyse; - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

<sup>o</sup>adjustiert bezüglich des Gewichtsangangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 5\%$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie D1690C00006	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%*) SE	Vergleichstherapie N / n (%*) SE	Odds Ratio [95%-KI]
$\geq 5\%$			
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>			
	5 mg: 70 3 (4,6) 2,418	64 2 (2,6) 2,173	1,39 [0,22;8,59]
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>			
	10 mg: 69 7 (10,1) 3,599	64 4 (5,9) 3,023	1,69 [0,47;6,08]
<b>24 Wochen°</b>			
	5 mg: 70 4 (5,9) 2,773	64 1 (1,4) 1,550	3,82 [0,42;35,10]
	10 mg: 69 5 (7,5) 3,188		4,92 [0,56;43,32]
<b>48 Wochen°</b>			
	5 mg: 70 3 (4,6) 2,418	64 2 (2,6) 2,173	1,39 [0,22;8,59]
<b>104 Wochen°</b>			
	10 mg: 69 7 (10,1) 3,599	64 4 (5,9) 3,023	1,69 [0,47;6,08]
<b>D1690C00018/ 19</b>			
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>			
	10 mg: 78 19 (24,6) 5,156	158 9 (5,6) 1,842	5,33 [2,28;12,45]
<b>52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>			
	10 mg: 78 17 (22,8) 4,631	158 15 (9,4) 2,331	2,66 [1,25;5,66]

\*adjustiert bezüglich des Gewichtsangangswertes, falls vorhanden mit SE

SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

° exklusive Insulindosiserhöhung

Während es bei den Patienten, die eine Insulindosiserhöhung erhielten, in der Studie D1690C00006 in der Dapagliflozin 5 mg Gruppe zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede gab, ließen sich in der Dapagliflozin 10 mg Gruppe signifikante Unterschiede feststellen. Bei der Betrachtung der Patienten, deren Insulindosis nicht erhöht werden musste, war der Unterschied nur in der Woche 24 signifikant. Für die gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 gab es zu allen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Es ergaben sich in der Studie D1690C00006 keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von  $\geq 5\%$ ; jedoch ist der Effektschätzer in allen Fällen zugunsten der Behandlung mit Insulin+Dapagliflozin.

In den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 gab es einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Betrachtung der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 24 Wochen und nach 52 Wochen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### **4.3.1.3.1.5 Blutdrucksenkung– 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Blutdrucksenkung

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Anhand der Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes (mmHg) zu Woche 24 relativ zum Wert zu Studienbeginn. Falls der Wert zu Woche 24 nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet. Es wurden an den Visiten 3 Blutdruckmessungen (Mittelwert der 3 Messungen wurde für die Analyse verwendet) vorgenommen. Zwischen den Messungen wurde eine einminütige Pause eingelegt. Vor den Messungen verbrachte der Patient mindestens 5 Minuten in einer ruhenden Position. Es wurden immer das gleiche Blutdruckmessgerät und der gleiche Arm (Referenzarm) für die Messung verwendet. Veränderungen zu Woche 48 und 104 wurden ausschließlich anhand eines <i>Repeated-Measurements</i> Modells untersucht.
D1690C00018 /19	Anhand der Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes (mmHg) zu Woche 24 relativ zum Wert zu Studienbeginn. Falls der Wert zu Woche 24 nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet. Es wurden an den Visiten 3 Blutdruckmessungen (Mittelwert der 3 Messungen wurde für die Analyse verwendet) vorgenommen. Zwischen den Messungen wurde eine zweiminütige Pause eingelegt. Vor den Messungen verbrachte der Patient mindestens 5 Minuten in einer ruhenden Position. Es wurden immer das gleiche Blutdruckmessgerät und der gleiche Arm (Referenzarm) für die Messung verwendet. Veränderungen zu Woche 52 wurden ausschließlich anhand eines <i>Repeated-Measurements-Modells</i> untersucht.

LOCF: Last Observation Carried Forward

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdrucksenkung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00006	niedrig	ja	ja	nein	unklar	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	nein	unklar	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die „Veränderung des Blutdrucks“ war in der Studie D1690C00006 ein vordefinierter sekundärer Wirksamkeitsparameter und wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks zu Woche 24 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (*Full Analysis Set*). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Die antihypertensive Begleittherapie könnte auch einen Einfluss auf den Endpunkt „Blutdrucksenkung“ gehabt haben. Trotz dieser möglichen Einflussnahme wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde der Endpunkt zusätzlich mit einem *Repeated-Measurements*-Modell untersucht.

In Studie D1690C00018 und D1690C00019 war die „Veränderung des Blutdrucks“ zum Zeitpunkt 24 Wochen der Bestandteil eines kombinierten primären Endpunkts sowie zum Zeitpunkt 52 Wochen, ein *Key* sekundärer Endpunkt. Die „Veränderung des Blutdrucks“ wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks zu Woche 24 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet, eine Umsetzung des ITT-Prinzips wurde adäquat durchgeführt, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen, wurden nicht entdeckt. Um den Einfluss einer antihypertensiven Begleittherapie zu minimieren, wurden die Blutdruckwerte der Patienten, welche eine antihypertensiven Rescuetherapie erhalten haben, nicht berücksichtigt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Änderung des Blutdrucks mit LOCF und einem *Repeated-Measurements*-Modell (bis Woche 52) untersucht.

*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.*

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]	
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)		
	Insulin±OAD+Dapagliflozin				Insulin±OAD±Metformin+Placebo					
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>										
systolisch	5 mg: 187		132,28 (15,575)	-5,87 (0,9384)	166		134,03 (15,533)	-3,50 (0,9816)	-2,37 (1,3422) [-5,01;0,26]	
	10 mg:176		133,53 (15,185)	-6,61 (0,9700)					-3,11 (1,3680) [-5,80;-0,42]	
diastolisch	5 mg: 187		77,81 (8,896)	-3,09 (0,5369)				78,31 (9,197)	-1,89 (0,5593)	-1,20 (0,7669) [-2,70;0,31]
	10 mg:176		77,54 (8,392)	-2,75 (0,5528)						-0,86 (0,7776) [-2,38;0,67]
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>										
systolisch	5 mg: 173		133,68 (16,597)	-4,31 (1,0055)	156		136,06 (17,000)	-1,42 (1,0488)	-2,89 (1,4481) [-5,74;-0,05]	
	10 mg: 166		136,33 (15,070)	-4,11 (1,0322)					-2,69 (1,4721) [-5,58;0,20]	
diastolisch	5 mg: 173		78,31 (9,447)	-2,68 (0,5847)				79,07 (9,226)	-1,31 (0,6077)	-1,37 (0,8412) [-3,02;0,28]
	10 mg: 166		77,56 (8,973)	-2,91 (0,5970)						-1,60 (0,8498) [-3,27;0,07]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]	
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)		
<b>D1690C000 06</b>										
	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>					
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>										
systolisch	5 mg → 10 mg: 128		133,61 (15,524)	-4,51 (1,1041)	103		134,62 (13,674)	-2,44 (1,2128)	-2,07 (1,6367) [-5,29;1,14]	
	10 mg: 140		133,50 (15,647)	-6,42 (1,0810)					-3,98 (1,6309) [-7,18;-0,78]	
diastolisch	5 mg→ 10 mg:128		78,41 (9,600)	-2,64 (0,6405)				78,85 (8,792)	-1,90 (0,7014)	-0,74 (0,9505) [-2,61;1,13]
	10 mg:140		76,22 (8,182)	-3,94 (0,6250)						-2,04 (0,9401) [-3,88;-0,19]
<b>24 Wochen*</b>										
systolisch	5 mg: 209	137,8 (16,20)	132,1 (15,12)	-6,0 (0,873)	186	136,1 (17,17)	133,3 (16,13)	-3,9 (0,927)	-2,1 (1,272) [-4,6;0,4]	
	10 mg: 192	140,6 (16,70)	132,8 (15,52)	-6,9 (0,912)						-3,0 (1,304) [-5,5;-0,4]
diastolisch	5 mg: 209	81,1 (8,93)	77,9 (8,63)	-2,8 (0,496)	186	80,0 (9,58)	78,2 (9,36)	-1,9 (0,525)	-0,9 (0,723) [-2,3;0,6]	
	10 mg: 192	79,9 (9,31)	77,0 (8,72)	-3,0 (0,517)						-1,1 (0,737) [-2,5;0,4]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]	
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränder- ung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)		
D1690C000 06	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>					
	<b>24 Wochen**</b>									
	systolisch	5 mg: 167		132,53 (15,530)	-6,02 (0,9516)	122		133,34 (14,880)	-4,16 (1,0996)	-1,86 (1,4529) [-4,71;1,00]
		10 mg: 160		133,42 (15,572)	-6,87 (0,9788)					-2,71 (1,4758) [-5,61;0,19]
	diastolisch	5 mg: 167		78,14 (8,596)	-2,91 (0,5466)	122		77,46 (8,843)	-2,11 (0,6292)	-0,81 (0,8344) [-2,45;0,83]
		10 mg: 160		77,60 (8,576)	-2,76 (0,5583)					-0,65 (0,8413) [-2,30;1,00]
	<b>48 Wochen**</b>									
	systolisch	5 mg: 148		133,33 (16,248)	-4,68 (1,0492)	88		133,87 (16,753)	-3,61 (1,3174)	-1,07 (1,6826) [-4,37;2,24]
		10 mg: 141		135,74 (15,273)	-4,72 (1,0782)					-1,11 (1,7061) [-4,46;2,24]
	diastolisch	5 mg: 148		78,27 (9,373)	-2,67 (0,6104)	88		77,44 (9,118)	-1,86 (0,7653)	-0,81 (0,9799) [-2,73;1,11]
		10 mg: 141		77,93 (9,107)	-2,70 (0,6230)					-0,84 (0,9870) [-2,78;1,10]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)	
<b>D1690C000 06</b>									
	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>				
<b>104 Wochen**</b>									
systolisch	5 mg → 10 mg: 89		132,76 (14,667)	-4,70 (1,2341)	49		135,78 (14,451)	-2,05 (1,6171)	-2,65 (2,0311) [-6,65;1,34]
	10 mg: 102		133,78 (15,315)	-5,92 (1,1783)					-3,87 (2,0032) [-7,81;0,07]
diastolisch	5 mg→ 10 mg: 89		78,71 (8,606)	-2,30 (0,6915)	49		77,28 (9,220)	-2,36 (0,9116)	0,06 (1,1456) [-2,19;2,31]
	10 mg: 102		76,74 (8,056)	-3,74 (0,6600)					-1,38 (1,1255) [-3,59;0,83]

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben.

\*\*Repeated-measurements-Analyse; Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben.

<sup>o</sup> adjustiert bzgl. des Ausgangswertes und des Stratums

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung, OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurden nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Die Blutdrucksenkung war zu allen Zeitpunkten und unabhängig einer Insulindosiserhöhung stärker ausgeprägt im Insulin±OAD+Dapagliflozin-Arm als im Vergleichsarm. Nach 24 Wochen war der Unterschied in der systolischen Blutdrucksenkung zugunsten der Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg-Behandlung, sowohl in der Population mit einer Insulindosiserhöhung, als auch ohne Insulindosiserhöhung (LOCF) statistisch signifikant. Nach 104 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der systolischen wie auch diastolischen Blutdrucksenkung zugunsten der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Behandlung nur in der Population mit einer Insulindosiserhöhung. Nach 48 Wochen waren die Unterschiede nicht signifikant.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]	
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert ° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)		Endwert Mittelwert mmHg (SD)
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>			<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>								
systolisch	5 mg: 74	131,28 (15,023)	-5,74 (1,4605)	61		130,22 (15,797)	-6,70 (1,5872)	-0,96 (2,1121) [-3,20;5,11]
	10 mg: 77	131,71 (15,308)	-6,70 (1,4157)				-6,49(1,5770)	-0,21 (2,0938) [-4,32;3,91]
diastolisch	5 mg: 74	78,77 (8,810)	-3,16 (0,8456)	61		77,19 (9,858)	-3,12 (0,9152)	-0,05 (1,2234) [-2,45;2,36]
	10 mg: 77	78,09 (8,321)	-3,09 (0,8174)				-2,92 (0,9082)	-0,18 (1,2060) [-2,55;2,20]
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>								
systolisch	5 mg: 68	133,07 (17,839)	-4,10 (1,5156)	53		136,14 (17,251)	-0,55 (1,6833)	-3,55 (2,2500) [-7,97;0,88]
	10 mg: 73	133,19 (13,658)	-5,91 (1,4661)				-5,49 (2,2284)	-5,49 (2,2284) [-9,87;-1,11]
diastolisch	5 mg: 68	79,22 (10,422)	-2,59 (0,8735)	53		79,98 (8,100)	-0,61 (0,9664)	-1,98 (1,2971) [-4,53;0,57]
	10 mg: 73	78,22 (8,263)	-3,46 (0,8430)				-0,54 (0,9631)	-2,92 (1,2773) [-5,44;-0,41]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränder- ung Mittelwert ° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
systolisch	10 mg: 62	133,42 (14,394)	-4,95 (1,6125)	37	133,57 (15,197)	-2,41 (2,0247)	-2,54 (2,5890) [-7,64;2,55]		
diastolisch	10 mg: 62	78,37 (7,546)	-2,59 (0,9512)	37	79,07 (8,760)	-1,75 (1,1925)	-0,84 (1,5263) [-3,85;2,16]		
<b>24 Wochen*</b>									
systolisch	5 mg: 81	136,9 (15,68)	131,8 (14,36)	-7,1 (1,693)	64	136,0 (16,60)	130,8 (16,47)	-7,6 (1,834)	0,5 (2,060) [-3,6;4,5]
	10 mg: 83	138,6 (14,45)	131,2 (15,71)	-8,6 (1,681)					-1,0 (2,051) [-5,1;3,0]
diastolisch	5 mg: 81	81,6 (8,97)	78,9 (8,59)	-3,0 (0,981)	64	79,7 (9,83)	77,7 (10,17)	-3,1 (1,063)	0,1 (1,195) [-2,2;2,5]
	10 mg: 83	81,1 (9,05)	77,6 (8,83)	-4,0 (0,973)					-0,9 (1,188) [-3,2;1,4]
<b>24 Wochen**</b>									
systolisch	5 mg: 68	131,49 (14,563)	-5,58 (1,4487)	48	130,26 (16,043)	-6,05 (1,7063)	0,47 (2,2359) [-3,93;4,87]		
	10 mg: 72	131,37 (15,692)	-7,12 (1,4035)				-1,06 (2,2100) [-5,40;3,29]		
diastolisch	5 mg: 68	79,30 (8,243)	-2,40 (0,8410)	48	76,84 (9,718)	-2,36 (0,9220)	-0,05 (1,3010) [-2,61;2,51]		
	10 mg:	78,03 (8,519)	-3,05				76,84 -2,34 (0,9875)	-0,72 (1,2802)	

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert mmHg (SE)	
	72			(0,8116)			(9,718)		[-3,23;1,80]
<b>48 Wochen**</b>									
systolisch	5 mg: 58		132,85 (17,362)	-4,20 (1,5868)	31		136,24 (17,238)	-1,69 (2,0795)	-2,51(2,6142) [-7,65;2,64]
	10 mg: 65		133,07 (14,109)	-6,09 (1,5147)			136,24 (17,238)	-1,70 (2,0853)	-4,39 (2,5790) [-9,46;0,69]
diastolisch	5 mg: 58		79,49 (9,974)	-2,01 (0,9065)	31		79,08 (7,795)	-0,83 (1,1917)	-1,17 (1,4996) [-4,12;1,78]
	10 mg: 65		78, 41 (8,658)	-3,25 (0,8600)			79,08 (7,795)	-0,81(1,1922)	-2,44 (1,4719) [-4,33;0,46]
<b>104 Wochen**</b>									
systolisch	10 mg: 44		133,34 (14,534)	-4,70 (1,7754)	19		136,65 (17,281)	-1,21 (2,5914)	-3,49 (3,1412) [-9,68;2,70]
diastolisch	10 mg: 44		78,35 (8,135)	-2,12 (1,0575)	19		77,95 (9,593)	-1,84 (1,5614)	-0,27 (1,8876) [-3,99;3,45]
<b>D1690C00018/19</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin±OAD+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
systolisch	10 mg: 186		129,71 (12,711)	- 3,57(0,780 3)	110		132,34 (12,208)	-0,68(0,9947)	-2,89 (1,2486) [-5,35;-0,44]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränder- ung Mittelwert ° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	
diastolisch	10 mg: 186		75,62 (8,929)	-1,99 (0,5092)	110		77,68 (8,025)	-0,56 (0,6491)	-1,44 (0,8155) [-3,04;0,17]
<b>52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
systolisch	10 mg: 152		128,88 (11,380)	-4,05 (0,8066)	85		132,57 (12,867)	-0,31 (1,0590) (0,9012)	-3,74 (1,3138) [-6,33;-1,16]
diastolisch	10 mg: 152		74,95 (8,378)	-2,48 (0,5609)	85		77,58 (7,123)	-0,24 (0,7341)	-2,24 (0,9148) [-4,04;-0,44]
<b>24 Wochen*</b>									
systolisch	10 mg: 230	134,47 (13,608)	131,41 (14,720)	-3,77 (0,8408)	157	136,70 (14,294)	136,13 (14,651)	-0,38 (1,0141)	-3,40(1,2770) [-5,91;-0,89]
diastolisch	10 mg: 230	77,64 (8,640)	76,26 (9,668)	-1,93 (0,4999)	157	79,05 (8,901)	78,59 (9,007)	-0,59 (0,6010)	-1,34 (0,7577) [-2,83;0,15]

\*LOCF- Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*\*Repeated-measurements Analyse - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

° adjustiert bzgl. des Ausgangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

Der Vergleich von Insulin+OAD+Dapagliflozin mit Insulin+Metformin+Placebo (inklusive Insulindosiserhöhung) in der Studie D1690C00006 ergab sich nach 48 Wochen eine statistisch signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der Dapagliflozin 10 mg-Gruppe (MWD [95%-KI]: -5,49 mmHg [-9,87;-1,11] systolisch; -2,92 mmHg [-5,44;-0,41] diastolisch). Darüber hinaus unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander.

In den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 ergab der Vergleich Insulin+OAD+Dapagliflozin mit Insulin+Metformin+Placebo nach 24 Wochen bezüglich der systolischen Blutdrucksenkung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin. Dieser Effekt blieb auch nach 52 Wochen (*Repeated-Measurements*-Modell) bestehen. Bezüglich der diastolischen Blutdrucksenkung ergab sich nach 24 Wochen kein signifikanter Unterschied, nach 52 Wochen war (anhand des *Repeated-Measurements*-Modells) ein Effekt zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin zu sehen.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
systolisch	5 mg: 61		133,13 (14,122)	-4,39 (1,6694)	61	130,22 (15,797)		-7,07 (1,6680)	2,69 (2,3186) [-1,88;7,25]
	10 mg: 60		134,66 (15,974)	-6,45 (1,6790)			-7,26 (1,6613)	0,82 (2,3465) [-3,80;5,43]	
diastolisch	5 mg: 61		78,89 (9,022)	-2,27 (0,9560)	61	77,19 (9,858)		-2,83 (0,9519)	0,56 (1,3291) [-2,06;3,17]
	10 mg: 60		77,85 (8,723)	-2,51 (0,9536)			-2,76 (0,9457)	0,25 (1,3291) [-2,36;2,87]	
<b>48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
systolisch	5 mg: 60		131,59 (15,087)	-5,96 (1,6353)	53	136,14 (17,251)		-0,93 (1,6869)	-5,02 (2,3307) [-9,61;-0,44]
	10 mg: 55		136,85 (15,983)	-4,36 (1,6822)			-0,98 (1,6866)	-3,38 (2,3863) [-8,08;1,31]	
diastolisch	5 mg: 60		78,21 (9,242)	-2,71 (0,9554)	53	79,98 (8,100)		-0,30 (0,9837)	-2,41 (1,3641) [-5,09;0,28]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	
	10 mg: 55		76,86 (9,292)	-3,32 (0,9780)				-0,27 (0,9828)	-3,05 (1,3819) [-5,77;-0,33]
<b>104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
systolisch	10 mg: 49		133,14 (15,954)	-7,91 (1,8254)	37		133,57 (15,197)	-2,67 (2,0084)	-5,24 (2,7299) [-10,62;0,13]
diastolisch	10 mg: 49		75,07 (7,558)	-5,05 (0,9881)	37		79,07 (8,760)	-1,38 (1,0973)	-3,67 (1,4763) [-6,57;-0,76]
<b>24 Wochen*</b>									
systolisch	5 mg: 69	136,3 (16,27)	132,2 (13,62)	-4,0 (1,866)	64	136,0 (16,60)	130,8 (16,47)	-7,9 (1,911)	3,9 (3,045) [-2,1;9,9]
	10 mg: 67	141,7 (20,04)	133,3 (16,56)	-5,5 (1,881)					2,4 (3,057) [-3,6;8,4]
diastolisch	5 mg: 69	81,9 (8,47)	79,3 (8,48)	-1,1 (1,060)	64	79,7 (9,83)	77,7 (10,17)	-3,1 (1,086)	2,0 (1,733) [-1,4;5,4]
	10 mg: 67	80,0 (10,06)	77,4 (8,86)	-1,9 (1,068)					1,1 (1,736) [-2,3;4,6]
<b>24 Wochen**</b>									
systolisch	5 mg: 53		133,37 (14,903)	-4,73 (1,7197)	48		130,26 (16,043)	-6,82 (1,8136)	2,09 (2,4932) [-2,82;6,99]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	
	10 mg: 54		134,97 (16,417)	-6,36 (1,7309)				-6,78 (1,8132)	0,42 (2,5175) [-4,54;5,37]
diastolisch	5 mg: 53		78,90 (9,089)	-1,98 (0,9895)	48		76,84 (9,718)	-2,12 (1,0407)	0,14 (1,4378) [-2,69;2,97]
	10 mg: 54		78,36 (8,925)	-2,21 (0,9880)				-2,09 (1,0395)	-0,12 (1,4352) [-2,95;2,70]
<b>48 Wochen**</b>									
systolisch	5 mg: 52		131,58 (15,712)	-6,42 (1,7351)	31		136,24 (17,238)	-2,33 (2,1184)	-4,09 (2,7334) [-9,47;1,29]
	10 mg: 48		136,22 (15,603)	-5,42 (1,7979)				-2,29 (2,1187)	-3,13 (2,7879) [-8,61;2,36]
diastolisch	5 mg: 52		78,09 (9,689)	-2,58 (1,0086)	31		79,08 (7,795)	-0,47 (1,2461)	-2,11 (1,6039) [-5,27;1,05]
	10 mg: 48		77,05 (9,420)	-3,40 (1,0414)				-0,44 (1,2460)	-2,96 (1,6243) [-6,16;0,23]
<b>104 Wochen**</b>									
systolisch	10 mg: 38		133,00 (16,154)	-7,69 (2,0801)	19		136,65 (17,281)	-1,27 (2,7282)	-6,42 (3,4386) [-13,20;0,36]
diastolisch	10 mg: 38		75,59 (7,739)	-4,87 (1,0974)	19		77,95 (9,593)	-1,26 (1,4781)	-3,60 (1,8436) [-7,24;0,03]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>°</sup> mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>°</sup> mmHg (SE)	
<b>D1690C00018/19</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
systolisch	10 mg: 71		132,02 (13,910)	-3,44 (1,3506)	110		132,34 (12,208)	-0,87 (1,0714)	-2,57 (1,7156) [-5,96;0,81]
diastolisch	10 mg: 71		76,00 (7,973)	-2,72 (0,8109)	110		77,68 (8,025)	-0,85 (0,6425)	-1,87 (1,0293) [-3,90;0,16]
<b>52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
systolisch	10 mg: 54		132,18 (10,921)	-3,36 (1,4010)	85		132,57 (12,867)	-1,12 (1,1319)	-2,24 (1,7928) [-5,78;1,31]
diastolisch	10 mg: 54		75,72 (8,451)	-2,88 (0,8896)	85		77,85 (7,123)	-0,80 (0,7118)	-2,08 (1,1330) [-4,32;0,16]
<b>24 Wochen*</b>									
systolisch	10 mg: 78	135,70 (12,824)	132,30 (13,853)	-3,93 (1,3713)	157	136,70 (14,294)	136,13 (14,651)	-0,96 (1,0129)	-2,97 (1,6811) [-6,29;0,34]
diastolisch	10 mg: 78	77,91 (8,634)	75,42 (8,156)	-3,01 (0,8184)	157	79,05 (8,901)	78,59 (9,007)	-0,73 (0,6032)	-2,28 (1,0011) [-4,25;-0,31]

\*LOCF, Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*\*Repeated-Measurements-Analyse; Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

<sup>°</sup>adjustiert bzgl. des Ausgangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Vergleich von Insulin+Dapagliflozin mit Insulin+Metformin+Placebo in Studie D1690C00006 ergab in der Population, welche eine Insulinerhöhung erhalten hatte für die 5 mg Dosis einen signifikanten Vorteil von Insulin+Dapagliflozin zum Zeitpunkt 48 Wochen in der Reduktion des systolischen Blutdrucks. Darüber hinaus war in der Population, welche eine Insulinerhöhung erhalten hatte für die 10 mg Dosis einen signifikanten Vorteil von Insulin+Dapagliflozin zum Zeitpunkt 48 Wochen in der Reduktion des diastolischen Blutdrucks.

In den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 zeigte der Vergleich Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo ausschließlich in der Population, ohne eine Insulinerhöhung eine statistisch signifikante Reduktion des diastolischen Blutdrucks nach 24 Wochen (LOCF) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Die restlichen Ergebnisse unterschieden sich nicht.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### **4.3.1.3.1.6 Veränderung der täglichen Insulindosis – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Anhand der absoluten Veränderungen der mittleren täglichen Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 Veränderungen zu Woche 48 und 104 wurden anhand eines <i>Repeated-Measurements-Modell</i> untersucht Anhand der Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der mittleren täglichen Insulindosis
D1690C00018 /19	Anhand der absoluten Veränderungen der mittleren täglichen Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 Veränderungen zu Woche 52 wurden anhand eines <i>Repeated-Measurements-Modell</i> untersucht Anhand der Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der mittleren täglichen Insulindosis

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der täglichen Insulindosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die „Veränderung der täglichen Insulindosis“ war in dieser Studie ein hierarchisch getesteter sekundärer Key-Endpunkt und wurde anhand der Differenz der täglichen mittleren Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit einer Insulinreduzierung erhoben. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (*Full Analysis Set*). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Veränderung der täglichen Insulindosis zusätzlich mit einem *Repeated-Measurements*-Modell untersucht.

Auch in den Studien D1690C00018/19 war das „Veränderung der täglichen Insulindosis“ (gemessen anhand des HbA1c) jeweils ein sekundärer Endpunkte und wurde anhand der Differenz der täglichen Dosis zu Woche 24 zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet, eine Umsetzung des ITT-Prinzips wurde adäquat durchgeführt, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen, wurden nicht entdeckt. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Änderung der täglichen Insulindosis zusätzlich mit einem *Repeated-Measurements*-Modell (bis Woche 52) untersucht. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

*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.*

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> IE/Tag (SE)	
	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin±OAD±Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen*</b>									
	5 mg: 209	77,10 (44,516)	76,49 (46,808)	-0,61 (0,9012)	191	73,96 (42,504)	79,06 (46,716)	5,08 (0,9432)	-5,69 (1,3045) [-8,25;-3,13]
	10 mg: 194	77,96 (45,005)	76,80 (45,940)	-1,16 (0,9354)					-6,23 (1,3286) [-8,84;-3,63]
<b>24 Wochen**</b>									
	5 mg: 187		78,20 (48,023)	-0,63 (0,9477)	168		77,05 (44,823)	5,65 (0,9981)	-6,28 (1,3771) [-8,99;-3,58]
	10 mg: 177		76,24 (46,859)	-1,17 (0,9741)					-6,83 (1,3951) [-9,56;-4,09]
<b>48 Wochen**</b>									
	5 mg: 172		77,50 (47,116)	0,30 (1,4086)	157		83,60 (51,416)	10,53 (1,4853)	-10,24 (2,0483) [-14,26;-6,21]
	10 mg: 166		77,67 (48,391)	-0,70 (1,4432)					-11,24 (2,0716) [-15,30;-7,17]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]	
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> IE/Tag (SE)		
D1690C00006		Insulin±OAD+Dapagliflozin				Insulin±OAD±Metformin+Placebo				
<b>104 Wochen**</b>										
	5 mg → 10 mg: 128		79,27 (48,045)	1,58 (2,1754)	104		78,67 (43,800)	18,34 (2,3424)	-16,76 (3,2008) [-23,05;-10,48]	
	10 mg: 140		75,96 (43,800)	-0,83 (2,1799)					-19,17 (3,1995) [-25,45;-12,89]	

\*LOCF (Daten sind inklusive der Patienten mit Erhöhung ihrer Insulindosis)

\*\*Repeated-measurement-Analyse (Inklusive der Patienten, die ihre Insulindosis erhöhen mussten)

<sup>o</sup>adjustiert bezüglich Ausgangswert

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurde nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben n (%*) SE
<b>D1690C000006</b>		
Nach 24 Wochen <sup>o</sup>		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	209	35 (16,8) 2,582
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	194	38 (19,7) 2,844
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	191	21 (11,0) 2,263
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		3,83 [2,09;7,02]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,97 [1,11;3,51]
Nach 24 Wochen <sup>+</sup>		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	211	35 (16,6) 2,560
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	194	37 (19,2) 2,814
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	193	20 (10,2) 2,190
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,72 [0,96;3,10]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,04 [1,14;3,66]
Nach 48 Wochen <sup>+</sup>		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	211	37 (17,5) 2,618
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	194	36 (18,6) 2,791
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	193	21 (10,5) 2,229
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,74 [0,98;3,10]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,87 [1,04;3,33]
Nach 104 Wochen <sup>+</sup>		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg→10 mg	211	28 (13,3) 2,332
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	194	33 (17,1) 2,695
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	193	14 (7,0) 1,858
5 mg→10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,96 [1,00;3,84]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,62 [1,35;5,07]

<sup>o</sup>LOCF (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung)

<sup>+</sup> Repeated-measurement-Analyse (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung)

\*adjustiert nach Ausgangswert und Stratum, falls vorhanden mit SE

SE: Standardfehler; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Patienten in der Insulin±OAD±Metformin+Placebo Gruppe hatten zu allen Zeitpunkten eine statistisch signifikante Erhöhung ihrer mittleren täglichen Insulindosis im Vergleich zu den Patienten in den Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppen. Dieser Effekt verstärkte sich nach 104 Wochen (analysiert anhand eines *Repeated-Measurement-Modells*). So brauchten Patienten mit 5 mg Dapagliflozin 5,69 IE/Tag und mit 10 mg Dapagliflozin 6,23 IE/Tag weniger als der Vergleichsarm zum Zeitpunkt 24 Wochen. Nach 104 Wochen betrug die Insulinersparnis sogar 16,76 bzw. 19,17 IE/Tag.

Der Anteil der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduzieren konnten war in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe höher als in der Insulin±OAD±Metformin+Placebo-Gruppe. Für die Dapagliflozin 10 mg-Gruppe war der Unterschied sowohl nach 24, 48 als

auch nach 104 Wochen statistisch signifikant: In der Dapagliflozin 5 mg-Gruppe war der Unterschied erst nach der Dosiserhöhung zu 10 mg nach 104 Wochen statistisch signifikant.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> IE/Tag (SE)	
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen*</b>									
	5 mg: 82	75,84 (43,570)	76,17 (47,912)	0,31 (1,1983)	64	73,44 (34,668)	75,70 (38,421)	2,22 (1,3573)	-1,91 (1,8097) [-5,47;1,65]
	10 mg: 83	76,80 (45,808)	74,43 (46,117)	-2,38 (1,1909)					-4,60 (1,8051) [-8,15;-1,05]
<b>24 Wochen**</b>									
	5 mg: 74		77,82 (49,546)	0,29 (1,2257)	61		72,93 (35,805)	2,25 (1,4042)	-1,96 (1,8836) [-5,67;1,74]
	10 mg: 78		73,80 (45,488)	-2,34 (1,2248)					-4,72 (1,2348) [-8,40;-1,03]
<b>48 Wochen**</b>									
	5 mg: 67		71,92 (37,893)	0,73 (2,1626)	53		79,74 (40,067)	5,02 (2,4362)	-4,29 (3,2575) [-10,70;2,12]
	10 mg: 73		75,02 (45,211)	-2,15 (2,1017)					-7,20 (3,2139) [-13,52;-0,88]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]		
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>°</sup> IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)		Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>°</sup> IE/Tag (SE)
<b>104 Wochen**</b>									
	10 mg:62		74,77 (41,832)	-0,14 (3,3555)	37		78,00 (38,163)	13,50 (4,0000)	-13,63 (5,2169) [-23,90;-3,37]
<b>D1690C00018 /19</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>			<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>					
<b>24 Wochen**</b>									
	10 mg: 210		46,7 (29,25)	3,3 (0,701)	136		58,1 (37,93)	6,7 (0,835)	-3,3 (1,082) [-5,5;-1,2]
<b>52 Wochen**</b>									
	10 mg: 188		50,2 (33,48)	5,3 (1,149)	118		64,6 (39,35)	5,3 (1,149)	-5,3 (1,837) [-8,9;-1,7]

\*LOCF (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung)

\*\*Repeated-measurement-Analyse (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung)

°adjustiert bezüglich Ausgangswert

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben n (% <sup>°</sup> ) SE
<b>D1690C000006</b>		
Nach 24 Wochen*		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	82	14 (17,2) 4,153
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	83	17 (20,4) 4,426
Insulin+Metformin+Placebo	64	8 (12,2) 4,090
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,44 [0,56;3,68]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,80 [0,72;4,49]
Nach 48 Wochen**		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	82	16 (19,7) 4,369
Insulin+Metformin+Placebo	64	7 (10,9) 3,901
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,97 [0,76;5,14]
Nach 104 Wochen**		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	83	13 (15,7) 3,989
Insulin+Metformin+Placebo	64	4 (6,1) 3,017
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,79 [0,86;9,00]
<b>D1690C0000018/19</b>		
Nach 24 Wochen**		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	232	16 (7,3) 1,661
Insulin+Metformin+Placebo	158	10 (5,7) 1,885
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,10 [0,48;2,48]
Nach 52 Wochen**		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10mg	232	18 (8,5) 1,750
Insulin+Metformin+Placebo	158	6 (3,5) 1,510
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,13 [0,83;5,49]

<sup>°</sup>adjustiert nach Ausgangswert, falls vorhanden mit SE

\*LOCF (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung)

\*\*Berechnung basiert auf einer logistischen Regression (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung);

SE: Standardfehler; OR: Odds Ratio; OAD: orale Antidiabetika; KI: Konfidenzintervall

Patienten in Studie D1690C000006 wie auch in den gepoolten Daten der Studien D1690C0000018 und D1690C0000019 hatten zu allen Zeitpunkten (allerdings nur in der 10mg-Dosierungen) in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe eine signifikante Insulindosiseinsparung im Vergleich zu Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. Patienten, die ohne Dapagliflozin behandelt wurden, benötigten somit eine höhere tägliche Insulindosis.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> IE/Tag (SE)	
<b>D1690C00006</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen*</b>									
	5 mg: 68	70,79 (41,562)	69,44 (42,233)	-1,55 (1,2388)	64	73,44 (34,668)	75,70 (38,421)	2,14 (1,2751)	-3,69 (1,7756) [-7,18;-0,20]
	10 mg: 69	76,34 (35,949)	75,22 (35,032)	-1,15 (1,2272)					-3,30 (1,7694) [-6,78;0,18]
<b>24 Wochen**</b>									
	5 mg: 61		69,85 (41,551)	-1,78 (1,3283)	61		72,93 (35,805)	2,18 (1,3358)	-3,96 (1,8813) [-7,66;-0,26]
	10 mg: 60		74,70 (36,672)	-1,37 (1,3319)			72,93 (35,805)	2,21 (1,3358)	-3,58 (1,8863) [-7,29;0,13]
<b>48 Wochen**</b>									
	5 mg: 59		70,85 (44,204)	-1,77 (2,1851)	53		79,74 (40,067)	5,18 (2,2421)	-6,95 (3,1265) [-13,10;-0,80]
	10 mg: 55		73,80 (33,032)	-2,26 (2,2183)			79,74 (40,067)	5,23 (2,2388)	-7,49 (3,1513) [-13,69;-1,29]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>°</sup> IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert <sup>°</sup> IE/Tag (SE)	
<b>104 Wochen**</b>									
	10 mg: 49		71,66 (33,979)	-5,46 (3,9933)	37		78,00 ( 38,163)	13,29 (4,2526)	-18,74 (5,8323) [-30,22;-7,27]
<b>D1690C00018/19</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen**</b>									
	10 mg: 73		59,4 (39,30)	1,3 (1,484)	136		58,1 (37,39)	6,6 (1,058)	-5,3 (1,814) [-8,9;-1,7]
<b>52 Wochen**</b>									
	10 mg: 62		64,6 (40,08)	3,7 (2,297)	118		64,6 (39,35)	10,2 (1,658)	-6,6 (2,840) [-12,2;-1,0]

\*LOCF (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung)

\*\**Repeated measure* Analyse (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung)

°adjustiert bezüglich Ausgangswert

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben n (%°) SE
<b>D1690C000006</b>		
Nach 24 Wochen*		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	68	15 (21,8) 5,027
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	11 (16,0) 4,407
Insulin+Metformin +Placebo	64	8 (12,3) 4,090
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,98 [0,78;5,05]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,33 [0,50;3,54]
Nach 48 Wochen**		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	15 (21,7) 4,902
Insulin+Metformin +Placebo	64	7 (10,9) 3,901
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,22 [0,84;5,86]
Nach 104 Wochen**		
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	13 (18,9) 4,690
Insulin+Metformin +Placebo	64	4 (6,1) 3,017
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		3,48 [1,07;11,31]
<b>D1690C0000018/19</b>		
Nach 24 Wochen**		
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	78	10 (11,3) 3,678
Insulin+Metformin +Placebo	158	10 (6,9) 1,935
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,18 [0,87;5,47]
Nach 52 Wochen**		
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	78	7 (8,1) 3,166
Insulin+Metformin+Placebo	158	6 (4,2) 1,536
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,50 [0,81;7,70]

°adjustiert nach Ausgangswert, falls vorhanden mit SE

\*LOCF (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung)

\*\* Berechnung basiert auf einer logistischen Regression (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung);

SE: Standardfehler; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Patienten in der 5 mg Insulin+Dapagliflozin-Gruppe der Studie D1690C00006 wie auch in den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 hatten zum Zeitpunkt 24 und 48 Wochen eine signifikante Insulindosiseinsparung im Vergleich zu Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. Bei den Patienten welche 10mg Dapagliflozin erhalten haben fand sich eine statistisch signifikante Insulindosiseinsparung zum Zeitpunkt 48 und 104 Wochen. Patienten, die mit Insulin+Metformin+Placebo behandelt wurden, benötigten damit eine höhere tägliche Insulindosis. Darüber hinaus gab es in Studie D1690C00006 nach 104 Wochen einen statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Insulin-Dosisreduzierung von mehr als 10% in der 10mg Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### **4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse - RCT**

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	<p>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis</p> <p>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis</p> <p>Anzahl der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</p> <p>Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genital- / Harnwegsinfektion</p>
D1690C00018 /19	<p>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis</p> <p>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis</p> <p>Anzahl der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</p> <p>Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genital- / Harnwegsinfektion</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist in allen 3 Studien niedrig. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend von Randomisierung bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten und inklusive der Patienten, welche deren Insulindosis erhöht wurde, erhoben (*Safety Analysis Set*). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse*, n (%)
<b>D1690C00006</b>				
Nach 24 Wochen				
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	212	139 (65,6)	10 (4,7)	12 (5,7)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	132 (67,3)	14 (7,1)	8 (4,1)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	127 (64,5)	14 (7,1)	8 (4,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,05 [0,70;1,58]	0,65 [0,28;1,49]	1,42 [0,57;3,54]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,14 [0,75;1,73]	1,01 [0,47;2,17]	1,01 [0,37;2,73]
Nach 48 Wochen				
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	212	153 (72,2)	19 (9,0)	15 (7,1)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	145 (74,0)	23 (11,7)	10 (5,1)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	144 (73,1)	26 (13,2)	9 (4,6)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,95 [0,62;1,47]	0,65 [0,35;1,21]	1,59 [0,68;3,72]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,05 [0,67;1,64]	0,87 [0,48;1,59]	1,12 [0,45;2,83]
Nach 104 Wochen				
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg→10 mg	212	166 (78,3)	32 (15,1)	20 (9,4)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	157 (80,1)	36 (18,4)	11 (5,6)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	154 (78,2)	39 (19,8)	13 (6,6)
5 mg→10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,01 [0,63;1,61]	0,72 [0,43;1,20]	1,47 [0,71;3,05]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,12 [0,69;1,83]	0,91 [0,55;1,51]	0,84 [0,37;1,93]

\*Nur Hypoglykämien, die als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, sind bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse eingeschlossen.

Daten sind inklusive der Patienten mit einer Indulinerhöhung

OAD: orale Antidiabetika; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurden nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Ergänzend zu den Daten der unerwünschten Ereignisse werden hier auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen. Die Symptome zu diesem Endpunkt wurden proaktiv von den Prüfarzten bei jeder Visite erfragt und dokumentiert. Da die Symptome häufig nur im Nachhinein erfragt werden konnten und eine Diagnoserstellung dann nicht mehr möglich war, wurden unter dem Endpunkt unspezifische Symptome wie Genitalrötung oder –juckreiz bzw. Dysurie, aber auch nachgewiesene Genital- und Harnwegsinfektionen summiert.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	N	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion, n (%)	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion, n (%)
<b>D1690C00006</b>			
Nach 24 Wochen			
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	212	16 (7,5)	19 (9,0)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	18 (9,2)	17 (8,7)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	4 (2,0)	8 (4,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		3,94 [1,29;11,99]	2,33 [0,99;5,44]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		4,88 [1,62;14,69]	2,24 [0,94;5,33]
Nach 48 Wochen			
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	212	21 (9,9)	23 (10,8)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	21 (10,7)	20 (10,2)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	5 (2,5)	10 (5,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		4,22 [1,56;11,43]	2,28 [1,05;4,91]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		4,61 [1,70;12,48]	2,13 [0,97;4,67]
Nach 104 Wochen			
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg→10 mg	212	27 (12,7)	28 (13,2)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	28 (14,3)	27 (13,8)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	6 (3,0)	11 (5,6)
5 mg→10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		4,65 [1,87;11,51]	2,57 [1,24;5,32]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		5,31 [2,14;13,13]	2,70 [1,30;5,61]

Daten sind inklusive der Patienten mit einer Insulinerhöhung

OAD: orale Antidiabetika; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurde nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsoptionen (Insulin±OAD+Dapagliflozin und Insulin±OAD±Metformin+Placebo).

Unter beiden Dosierungen von Insulin±OAD+Dapagliflozin hatten die Patienten nach 24, 48 und 104 Wochen statistisch signifikant häufiger ein Anzeichen für eine Genitalinfektion. Nach 104 Wochen waren auch die Anzeichen für eine Harnwegsinfektion statistisch häufiger, als in der Insulin±OAD+Placebo-Gruppe. Die Symptome waren in der Mehrzahl der Fälle von Genitalinfektion und in allen Fällen von Harnwegsinfektion leicht bis mittelschwer in der Ausprägung.

In der mit Insulin±OAD+Dapagliflozin (10 mg) behandelten Gruppe brachen 2 Patienten (1,0%) die Behandlung aufgrund einer Genitalinfektion ab. Es gab keine Studienabbrüche aufgrund von Harnwegsinfektionen.

Da es sich bei der Anzahl der Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen um unspezifische Symptome handelt und nicht in jedem Fall um eine gesicherte Diagnose, ist die Inzidenz der nachgewiesenen Infekte geringer als die in den Tabellen angegebenen Zahlen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse*, n (%)
<b>D1690C00006</b>				
24 Wochen				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	83	58 (69,9)	4 (4,8)	5 (6,0)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	85	56 (65,9)	5 (5,9)	5 (5,9)
Insulin+Metformin+Placebo	66	46 (69,7)	4 (6,1)	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,01 [0,50;2,04]	0,78 [0,19;3,26]	9,32 [0,51;171,64]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,84 [0,42;1,67]	0,97 [0,25;3,76]	9,09 [0,49;167,35]
48 Wochen				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	83	65 (78,3)	7 (8,4)	7 (8,4)
Insulin+Metformin+Placebo	66	53 (80,3)	9 (13,6)	3 (4,5)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,89 [0,40;1,97]	0,58 [0,21;1,66]	1,93 [0,48;7,79]
104 Wochen				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	85	71 (83,5)	15 (17,6)	7 (8,2)
Insulin+Metformin +Placebo	66	57 (86,4)	14 (21,2)	4 (6,1)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,80 [0,32;1,98]	0,80 [0,35;1,79]	1,39 [0,39;4,97]
<b>D1690C000018/19</b>				
24 Wochen				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	232	144 (62,1)	21 (9,1)	11 (4,7)
Insulin+Metformin +Placebo	158	95 (60,1)	20 (12,7)	9 (5,7)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,09 [0,72;1,64]	0,69 [0,36;1,31]	0,82 [0,33;2,04]
52 Wochen				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	233	178 (76,4)	37 (15,9)	16 (6,9)
Insulin+Metformin+Placebo	158	111 (70,3)	32 (20,3)	15 (9,5)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,37 [0,87;2,16]	0,74 [0,44;1,25]	0,70 [0,34;1,47]

\*Nur Hypoglykämien, die als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, sind bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse eingeschlossen

OAD: orale Antidiabetika; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion, n (%)	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion, n (%)
--------	---	---------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------

<b>D1690C00006</b>			
24 Wochen			
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	83	7 (8,4)	7 (8,4)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	85	9 (10,6)	5 (5,9)
Insulin+Metformin +Placebo	66	1 (1,5)	1 (1,5)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		5,99 [0,72;49,94]	5,99 [0,72;49,94]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		7,70 [0,95;62,38]	4,06 [0,46;35,65]
48 Wochen			
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	83	8 (9,6)	10 (12,0)
Insulin+Metformin+Placebo	66	2 (3,0)	1 (1,5)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		3,41 [0,70;16,65]	8,90 [1,11;71,46]
104 Wochen			
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	85	12 (14,1)	10 (11,8)
Insulin+Metformin +Placebo	66	2 (3,0)	1 (1,5)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		5,26 [1,13;24,39]	8,67 [1,08;69,53]
<b>D1690C000018/19</b>			
24 Wochen			
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	232	18 (7,8)	20 (8,6)
Insulin+Metformin +Placebo	158	2 (1,3)	6 (3,8)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		6,56 [1,50;28,69]	2,38 [0,93;6,06]
52 Wochen			
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	233	23 (9,9)	27 (11,6)
Insulin+Metformin +Placebo	158	3 (1,9)	9 (5,7)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		5,66 [1,67;19,18]	2,18 [1,00;4,77]

Daten sind inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung

OAD: orale Antidiabetika; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Es gab weder in der Studie D1690C00006 noch in den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 statistisch signifikante Unterschiede in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsoptionen (Insulin+OAD+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo).

Unter Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg hatten die Patienten in Studie D1690C00006 nach 104 Wochen statistisch signifikant häufiger ein Anzeichen für eine Genitalinfektion oder Harnwegsinfektion. Nach 48 Wochen in der Dapagliflozin 5 mg Gruppe waren die Anzeichen für eine Harnwegsinfektion statistisch häufiger, als in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. In den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 war nach 24 und 48 Wochen die Anzahl an Patienten mit Anzeichen für Genitalinfektion ebenfalls statistisch signifikant höher in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe jedoch nicht die Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion.

Da es sich bei der Anzahl der Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen um unspezifische Symptome handelt und nicht in jedem Fall um eine gesicherte Diagnose, ist die Inzidenz der nachgewiesenen Infekte geringer.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse*, n (%)
<b>D1690C00006</b>				
24 Wochen				
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	37 (52,9)	7 (10,1)	3 (4,3)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	44 (63,8)	4 (5,7)	2 (2,9)
Insulin+Metformin+Placebo	66	46 (69,7)	4 (6,1)	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,49 [0,24;0,99]	1,72 [0,48;6,18]	6,90 [0,35;136,11]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,77 [0,37;1,57]	0,95 [0,23;3,98]	4,93 [0,23;104,55]
48 Wochen				
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	43 (61,4)	6 (8,6)	4 (5,7)
Insulin+Metformin+Placebo	69	53 (80,3)	9 (13,6)	3 (4,5)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]	66	0,39 [0,18;0,85]	0,59 [0,20;1,77]	1,27 [0,27;5,91]
104 Wochen				
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	49 (71,0)	11 (15,9)	2 (2,9)
Insulin+Metformin+Placebo	66	57 (86,4)	14 (21,2)	4 (6,1)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,39 [0,16;0,93]	0,70 [0,29;1,69]	0,46 [0,08;2,62]
<b>D1690C00018/19</b>				
24 Wochen				
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	79	53 (67,1)	6 (7,6)	4 (5,1)
Insulin+Metformin+Placebo	158	95 (60,1)	20 (12,7)	9 (5,7)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,35 [0,77;2,38]	0,57 [0,22;1,47]	0,88 [0,26;2,96]
52 Wochen				
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	79	66 (83,5)	15 (19,0)	7 (8,9)
Insulin+Metformin+Placebo	158	111 (70,3)	32 (20,3)	15 (9,5)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,15 [1,08;4,27]	0,92 [0,47;1,83]	0,93 [0,36;2,37]

\*Nur Hypoglykämien, die als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, sind bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse eingeschlossen

Daten sind inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung / Notfallmedikation

OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion, n (%)	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion, n (%)
<b>D1690C00006</b>			
24 Wochen			
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	2 (2,9)	1 (1,4)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	5 (7,2)	4 (5,8)
Insulin+Metformin+Placebo	66	1 (1,5)	1 (1,5)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,91 [0,17;21,59]	0,94 [0,06;15,37]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		5,08 [0,58;44,68]	4,00 [0,44;36,76]
48 Wochen			
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	3 (4,3)	3 (4,3)
Insulin+Metformin+Placebo	66	2 (3,0)	1 (1,5)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,43 [0,23;8,86]	2,91 [0,30;28,70]
104 Wochen			
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	9 (13,0)	9 (13,0)
Insulin+Metformin+Placebo	66	2 (3,0)	1 (1,5)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		4,80 [1,00;23,12]	9,75 [1,20;79,27]
<b>D1690C00018/19</b>			
24 Wochen			
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	79	8 (10,1)	7 (8,9)
Insulin+Metformin+Placebo	158	2 (1,3)	6 (3,8)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		8,79 [1,82;42,44]	2,46 [0,80;7,59]
52 Wochen			
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	79	9 (11,4)	13 (16,5)
Insulin+Metformin+Placebo	158	3 (1,9)	9 (5,7)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		6,64 [1,75;25,29]	3,26 [1,33;8,00]

Daten sind inklusive der Patienten mit Indulinerhöhung / Notfallmedikation

OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Statistisch signifikante Unterschiede in Studie D1690C00006 zugunsten von Insulin+Dapagliflozin fanden sich für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach 48 und nach 104 Wochen. Für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse gab es jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo). In den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 waren nach 52 Wochen die Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis häufiger in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Bezüglich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine Unterschiede.

Statistisch signifikant erhöhte Raten der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion fanden sich in Studie D1690C00006 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe nach 104 Wochen

sowie in den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 nach 52 Wochen. Die Anzahl der Patienten mit Anzeichen einer Genitalinfektionen war im Studienarm, welcher 10mg Dapagliflozin bekam in der Studie D1690C00006 zum Zeitpunkt 104 Wochen und zu den beiden Messzeitpunkten der gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 statistisch signifikant erhöht.

Da es sich bei der Anzahl der Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen um unspezifische Symptome handelt und nicht in jedem Fall um eine gesicherte Diagnose, ist die Inzidenz der nachgewiesenen Infekte geringer.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### **4.3.1.3.1.8 Kardiale Ereignisse - RCT**

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24, 48 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für kardiale Ereignisse).
D1690C00018 /19	Anzahl der Patienten mit mindestens einem kardialen Ereignis innerhalb von 24 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für kardiale Ereignisse).

SOC: System Organ Class

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kardiale Ereignisse“ ist in allen 3 Studien niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Kardiale Ereignisse“ vor. In der SOC Ebene sind kardiale Ereignisse angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (*Safety Analysis Set*) inklusive der Patienten, die eine Insulindosiserhöhung erhalten haben.

*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 4-71: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studienpopulation)

Studie	N	Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>		
Nach 24 Wochen		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	212	9 (4,2)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	9 (4,6)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	10 (5,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,83 [0,33;2,08]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,90 [0,36;2,27]
Nach 48 Wochen		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg	212	15 (7,1)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	10 (5,1)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	19 (9,6)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,71 [0,35;1,45]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,50 [0,23;1,11]
Nach 104 Wochen		
Insulin±OAD+Dapagliflozin 5 mg→10 mg	212	21 (9,9)
Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg	196	18 (9,2)
Insulin±OAD±Metformin+Placebo	197	26 (13,2)
5 mg→10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,72 [0,39;1,33]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,67 [0,35;1,26]

Daten sind inklusive der Patienten mit Erhöhung ihrer Insulindosis

OAD: orale Antidiabetika; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

→: tägliche Dapagliflozin-Dosis wurde nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg erhöht

Die Anzahl der kardialen Ereignisse war ähnlich und in beiden Gruppen gering. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>		
Nach 24 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	83	3 (3,6)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	85	4 (4,7)
Insulin+Metformin+Placebo	66	2 (3,0)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,20 [0,19;7,40]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,58 [0,28;8,90]
Nach 48 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	83	4 (4,8)
Insulin+Metformin+Placebo	66	6 (9,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,51 [0,14;1,87]
Nach 104 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	85	6 (7,1)
Insulin+Metformin+Placebo	66	10 (15,2)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,43 [0,15;1,24]
<b>D1690C00018/19</b>		
24 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	232	15 (6,5)
Insulin+Metformin±+Placebo	158	8 (5,1)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,30 [0,54;3,13]
52 Wochen		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	233	26 (11,2)
Insulin+Metformin±+Placebo	158	16 (10,1)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,11 [0,58;2,15]

Daten sind inklusive der Patienten mit Erhöhung ihrer Insulindosis / Notfallmedikation

OAD: orale Antidiabetika; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Sowohl in Studie D1690C00006 als auch in den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Gesamtrate kardialer Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>		
24 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	3 (4,3)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	4 (5,8)
Insulin+Metformin+Placebo	66	2 (3,0)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,43 [0,23;8,86]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,97 [0,35;11,13]
48 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	70	5 (7,1)
Insulin+Metformin+Placebo	66	6 (9,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,77 [0,22;2,65]
104 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	69	6 (8,7)
Insulin+Metformin +Placebo	66	10 (15,2)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,53 [0,18;1,56]
<b>D1690C00018/19</b>		
24 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	79	3 (3,8)
Insulin+Metformin+Placebo	158	8 (5,1)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,74 [0,19;2,87]
52 Wochen		
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	79	10 (12,7)
Insulin+Metformin+Placebo	158	16 (10,1)
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,29 [0,55;2,98]

Daten sind inklusive der Patienten mit Erhöhung ihrer Insulindosis / Notfallmedikation

OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Sowohl in Studie D1690C00006 als auch in den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

#### **4.3.1.3.2 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 4.3.1.3.1.1.

*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.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.*

Für die im Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen wurden Interaktionstests durchgeführt. Diese basieren auf der Studienpopulation der Studie D1690C00006 und beziehen sich ausschließlich auf den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ und auf zusammenfassende sicherheitsrelevante Endpunkte.

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der prä-spezifizierten Subgruppenanalyse gemäß Studienbericht für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ vom Ausgangswert bis Woche 24 angegeben. Neben demografischen Merkmalen als subgruppenbildende Faktoren wurde auch eine Subgruppe bzgl. der Begleitbehandlung mit OAD betrachtet:

Tabelle 4-74: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) der Studie D1690C00006

Merkmal	Subgruppen	Interaktion p-Wert
Einnahme von OAD	(ja/ nein)	p=0,4474
Geschlecht	(männlich / weiblich)	p=0,4030
Alter	(<65, ≥ 65, ≥75 Jahre)	p=0,8512
Alter und Geschlecht	(Alter der Frau ≤ 50 / Alter der Frau >50 )	p=0,2920
Ethnische Zugehörigkeit	(Weiß / Schwarz / asiatisch / anders)	NA
Ethnizität	(Latino / kein Latino)	NA
Geografische Herkunft	(Nordamerika / Europa)	p=0,1612
Baseline HbA1c	(<8%, / ≥8-<9% / ≥9%)	p=0,0023
Baseline Body Mass Index	(< 25 kg/m <sup>2</sup> , ≥25 kg/m <sup>2</sup> )	NA
Baseline eGFR	(<30 / ≥30-<60 / ≥60<90 / ≥90mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	p=0,0819*

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

NA: nicht verfügbar, da Subgruppen mit weniger als 10 Patienten nicht in das Interaktionsmodell miteinfließen

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

\*(Ad-Hoc-Analyse) eine Tendenz ist vorhanden, dass eine reduzierte *Baseline* eGFR mit einer verringerten HbA1c-Senkungen in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zusammenhängt → Zulassungseinschränkung auf Patienten mit eGFR ≥60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> oder Kreatininclearance ≥60 ml/min

Die Subgruppenanalysen für die Veränderung des HbA1c nach 24 Wochen zeigten, dass der Behandlungseffekt von Insulin+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Placebo über alle Subgruppen hinweg konsistent verläuft. Eine Ausnahme hiervon bildet die Subgruppenanalyse bezüglich des HbA1c-Wertes zu Beginn der Studie. Hier wurde im Interaktionstest eine statistisch signifikante Interaktion nachgewiesen (p=0,0023). Der positive Effekt von Insulin+Dapagliflozin war größer bei Patienten mit höheren HbA1c-Ausgangswerten. Generell, d.h. über die Behandlungsgruppen hinweg war der Trend einer größeren Blutzuckersenkung bei Patienten zu beobachten, die zu Beginn der Studie bzgl. ihres Blutzuckers gemessen am HbA1c schlechter kontrolliert waren. In allen Subgruppen bzgl. des HbA1c-Ausgangswertes ist der Behandlungseffekt von Insulin+Dapagliflozin stärker als in der Insulin+Placebo-Gruppe. Die Interaktion ist quantitativer Natur. Die zum Niveau 0,1 signifikante Interaktion durch die GFR (p=0,0819) führte zur Zulassungseinschränkung auf Patienten mit einer eGFR≥60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> oder Kreatininclearance ≥60 ml/min.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen gemäß Protokoll für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ sind ebenfalls konsistent. Jedoch werden keine p-Werte für potentielle Interaktionen angegeben.

Zusätzlich werden aus der Studie D1690C00006 für alle Endpunkte Subgruppenanalysen (*post-hoc*) nach

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre und  $\geq 65$  bis <75 Jahre)

durchgeführt. Diese beruhen auf der Zielpopulation gemäß Zulassung (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012c; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012b).

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde analog zu der in der Studie geplanten Klassifizierung für Alter gewählt. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) definiert den älteren Patienten als >65 Jahre (Hader et al., 2004), weshalb eine Subgruppenanalyse getrennt nach Alter angemessen erscheint. Die Definition des DDG entspricht annähernd den oben dargestellten a priori definierten Alters-Trennpunkten. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene (<65 Jahre) und ältere ( $\geq 65$  Jahre) Patienten als geeignet angesehen werden.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Diabetes Erkrankung wurde nicht durchgeführt. Das Abweichen von den Vorgaben der Dossievorlage ist wie folgt begründet: Diabetes mellitus kann gemäß der Deutschen Diabetes Gesellschaft in die folgenden Stadien eingeteilt werden (Kerner et al., 2004; AkdÄ, 2009):

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

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

Da die gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 Auswertungen zu Teilpopulationen darstellen, welche als Erweiterung der Evidenz herangezogen wurden und das Hauptaugenmerk auf der Studie D1690C00006 liegt, wurden Subgruppenanalysen nur für die Studie D1690C00006 durchgeführt.

Nachanalytierte Subgruppen wurden mit der Zielpopulation nach 24 Wochen berechnet. Die Behandlung mit Insulin+OAD+Dapagliflozin wurde mit der Insulin+Metformin+Placebo-Behandlung getrennt nach Geschlecht und Alter verglichen. Ein weiterer Vergleich fand zwischen der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe und der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe, wiederum getrennt nach Geschlecht und Alter statt.

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach dem Geschlecht– RCT**

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	
	Insulin+OAD+Dapagliflozin				Insulin+Metformin+Placebo				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
männlich	5 mg: 39	7,48 (0,607)		-1,01 (0,1086)	30	8,24 (1,005)		-0,28 (0,1211)	-0,73(0,1601) [-1,05;-0,41]
	10 mg: 37	7,55 (0,934)		-0,93 (0,1091)				-0,28 (0,1207)	-0,65 (0,1613) [-0,97;-0,33]
weiblich	5 mg: 35	7,84 (0,777)		-0,87 (0,1264)	30	8,18 (1,016)		-0,32 (0,1368)	-0,55 (0,1845) [-0,92;-0,19]
	10 mg: 40	7,50 (0,760)		-1,11 (0,1195)				-0,34 (0,1370)	-0,78 (0,1799) [-1,13;-0,42]
Interaktionstest	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,47
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,62
<b>24 Wochen*</b>									
männlich	5 mg: 42	8,53 (0,837)	7,52 (0,714)	-0,99 (0,1014)	32	8,50 (0,808)	8,18 (0,880)	-0,30 (0,1161)	-0,69 (0,1541) [-0,99;-0,38]
	10 mg: 40	8,41 (0,750)	7,55 (0,952)	-0,89 (0,1039)					-0,59 (0,1558) [-0,89;-0,28]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert°% (SE)	
<b>D1680C00006</b>									
<b>weiblich</b>	5 mg: 39	8,81 (0,858)	7,90 (0,839)	-0,85 (0,1131)	32	8,49 (0,664)	8,20 (0,966)	-0,35 (0,1246)	-0,50 (0,1690) [-0,83;-0,17]
	10 mg: 43	8,61 (0,806)	7,54 (0,773)	-1,08 (0,1071)					-0,73 (0,1642) [-1,06;-0,41]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,41
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,54

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder eine Insulindosiserhöhung erhielten aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle, n (%*) SE
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Männlich</b>		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	43	3 (6,6) 3,861
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	40	4 (10,8) 4,650
Insulin+Metformin+Placebo	32	7 (21,6) 7,118
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,27 [0,06;1,13]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,40 [0,10;1,50]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Weiblich</b>		
Insulin+OAD +Dapagliflozin 5 mg	39	5 (9,6) 4,919
Insulin+OAD +Dapagliflozin 10 mg	43	1 (2,3) 2,298
Insulin+Metformin+Placebo	32	7 (24,5) 7,221
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,53 [0,15;1,85]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,09 [0,10;1,50]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,49
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =29,7%; p=0,23

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes

OAD: orale Antidiabetika

Aufgrund des Geschlechts der Patienten ergab sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle anhand des HbA1c im Vergleich von Insulin+OAD+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo. Auch für die Operationalisierung „Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>männlich</b>	5 mg: 25	7,17 (0,769)	-0,98 (0,1359)	30	8,24 (1,005)	-0,21 (0,1257)	-0,77 (0,1836) [-1,13;-0,41]		
	10 mg: 27	7,43 (0,696)	-0,94 (0,1405)			-0,23 (0,1257)	-0,72 (0,1869) [-1,08;-0,35]		
<b>weiblich</b>	5 mg: 35	7,65 (0,746)	-1,00 (0,1289)	30	8,18 (1,016)	-0,36 (0,1398)	-0,65 (0,1885) [-1,02;-0,27]		
	10 mg: 35	7,64 (0,604)	-1,10 (0,1272)			-0,37 (0,1398)	-0,73 (0,1884) [-1,10;-0,36]		
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,62
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,94

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]		
	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)		Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)
	Insulin+Dapagliflozin			Insulin+Metformin+Placebo					
<b>24 Wochen*</b>									
<b>männlich</b>	5 mg: 30	8,24 (0,897)	7,39 (0,962)	-0,93 (0,1279)	32	8,50 (0,808)	8,18 (0,880)	-0,28 (0,1233)	-0,65 (0,1779) [-1,00;-0,30]
	10 mg: 27	8,47 (0,722)	7,52 (0,787)	-0,94 (0,1342)					-0,65 (0,1822) [-1,01;-0,29]
<b>weiblich</b>	5 mg: 40	8,73 (0,943)	7,75 (0,786)	-0,95 (0,1149)	32	8,49 (0,644)	8,20 (0,966)	-0,38 (0,1289)	-0,57 (0,1730) [-0,91;-0,23]
	10 mg: 40	8,83 (0,841)	7,80 (0,709)	-0,95 (0,1153)					-0,57 (0,1737) [-0,91;-0,22]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs. Placebo							I <sup>2</sup> =0%;p=0,75	
	10 mg vs. Placebo							I <sup>2</sup> =0%;p=0,72	

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder eine Insulindosiserhöhung erhielten aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle n (%*)
D1690C00006		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Männlich</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	30	4 (15,3) 5,770
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	27	3 (11,0) 6,044
Insulin+Metformin+Placebo	32	7 (21,2) 7,122
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,45 [0,10;1,93]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,29 [0,05;1,51]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Weiblich</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	40	5 (11,9) 5,197
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	42	5 (11,6) 4,992
Insulin+Metformin+Placebo	32	7 (24,9) 7,226
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,51 [0,15;1,79]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,48 [0,14;1,69]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%;p=0,94
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%;p=0,94

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes

Das Geschlecht der Patienten ergab bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle gemessen anhand des HbA1c-Wertes keinen Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion beim Vergleich der Behandlung mit Insulin+Dapagliflozin oder Insulin+Metformin+Placebo Auch für die Operationalisierung „Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

#### 4.3.1.3.2.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach dem Alter– RCT

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]	
	N	Ausgangs wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)		Endwert Mittelwert % (SD)
<b>D1680C0000 6</b>								
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>			<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>								
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 65	7,64 (0,693)	-0,95 (0,0909)	49	8,20 (1,037)	-0,37 (0,1040)	-0,58 (0,1363) [-0,85;-0,31]	
	10 mg: 67	7,52 (0,876)	-1,08 (0,0898)				-0,70 (0,1362) [-0,97;-0,43]	
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 9	7,69 (0,887)	-1,10 (0,464)	11	8,24 (0,874)	0,05 (0,656)	-1,15(0,2511) [-1,64;-0,66]	
	10 mg:9	n.b.	n.b.				n.b.	
<b>Interaktions- test</b>	5 mg vs. Placebo						I <sup>2</sup> =74,7%;p=0,05	
	10 mg vs. Placebo						Nicht berechenbar	

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	
<b>D1680C0000 6</b>									
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 71	8,66 (0,838)	7,68 (0,730)	-0,95 (0,0821)	52	8,58 (0,706)	8,20 (0,941)	-0,39 (0,0959)	-0,56 (0,1263) [-0,81;-0,32]
	10 mg: 71	8,59 (0,777)	7,55 (0,889)	-1,04 (0,0821)					-0,65 (0,1262) [-0,90;-0,40]
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 10	8,72 (1,013)	7,82 (1,210)	-0,77 (0,2026)	12	8,14 (0,729)	8,17 (0,839)	-0,01 (0,1802)	-0,76 (0,2738) [-1,30;-0,21]
	10 mg: 12	8,08 (0,674)	7,47 (0,680)	-0,67 (0,1809)					-0,65 (0,2541) [-1,16;-0,14]
<b>Interaktions- test</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,50
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,97

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes (beim *Repeated Measurements* Modell: falls N ≤ 13, dann wurde keine Adjustierung vorgenommen)

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung n.b.: nicht berichtet

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder eine Insulindosiserhöhung erhielten aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle n (%*) SE
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>		
Insulin+OAD +Dapagliflozin 5 mg	72	6 (7,8) 3,217
Insulin+OAD +Dapagliflozin 10 mg	71	4 (5,7) 2,725
Insulin+Metformin+ Placebo	52	12 (23,5) 5,766
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,30 [0,11;0,87]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,20 [0,06;0,66]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>		
Insulin+OAD +Dapagliflozin 5 mg	10	2 (20,0)
Insulin+OAD +Dapagliflozin 10 mg	12	1 (8,3)
Insulin+Metformin+ Placebo	12	2 (16,7)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,25 [0,14;10,94]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,45 [0,04;5,81]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =24,5%; p=0,25
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,57

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes (falls N ≤ 13 wurde keine Adjustierung vorgenommen)

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle gemessen anhand des HbA1c-Wertes ergab sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion durch das Alter der Patienten im Vergleich von Insulin+OAD+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo, außer bei den Patienten inklusive Insulinerhöhung im *Repeated-Measurments*-Modell, jedoch ist aufgrund der geringen Patientenzahlen diese Interaktion nicht valide. Für die Operationalisierung „Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) 95%-KI
	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Woche Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 53	7,49 (0,753)	-0,94 (0,1018)	49	8,20 (1,037)	-0,34 (0,1066)	-0,60 (0,1459) [-0,89;-0,31]		
	10 mg: 48	7,58 (0,672)	-1,03 (0,1075)					-0,36 (0,1070)	
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 7	7,16 (1,023)	-1,66 (1,367)	11	8,24 (0,874)	0,05 (0,656)	-1,71 (0,5532) [-2,79;-0,36]		
	10 mg: 11	7,43 (0,522)	-1,19 (0,655)				-1,24 (0,2795) [-1,79;-0,69]		
<b>Interaktions- test</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =73%; p=0,05
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =68,9%; p=0,07

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) 95%-KI
	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° % (SE)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 62	8,50 (0,934)	7,65 (0,862)	-0,89 (0,0907)	52	8,58 (0,706)	8,20 (0,941)	-0,39 (0,0989)	-0,50 (0,1342) [-0,77;-0,24]
	10 mg: 54	8,70 (0,833)	7,70 (0,777)	-0,95 (0,0972)					-0,56 (0,1387) [-0,84;-0,29]
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 8	8,70 (1,105)	7,20 (0,955)	-1,30 (0,2450)	12	8,14 (0,729)	8,17 (0,839)	-0,12 (0,1995)	-1,18 (0,3193) [-1,82;-0,54]
	10 mg: 13	8,64 (0,725)	7,63 (0,642)	-0,85 (0,1924)					-0,73 (0,2803) [-1,29;-0,17]
<b>Interaktions- test</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =75%; p=0,05
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,58

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes (falls N ≤ 13, dann wurde keine Adjustierung vorgenommen)

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder eine Insulindosiserhöhung erhielten aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle N / n (%*)
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	62	9 (14,9) 4,352
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	55	6 (10,6) 4,194
Insulin+Metformin+Placebo	52	12 (23,4) 5,769
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,57 [0,22;1,47]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,41 [0,14;1,18]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	8	0
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	14	2 (14,3)
Insulin+Metformin+Placebo	12	2 (16,7)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,25 [0,01;5,87]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,83 [0,10;7,03]
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,62
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,56

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes (falls N ≤ 13, dann wurde keine Adjustierung vorgenommen)

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckersenkung gemessen anhand des HbA1c-Wertes ergab sich ein Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion durch das Alter der Patienten im Vergleich von Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo. Aber diese Interaktion war durch die geringe Patientenzahl der ≥ 65-jährigen Subgruppe nicht aussagekräftig. Für die Operationalisierung „Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle“ ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

**4.3.1.3.2.3 Hypoglykämien stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT**

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Odds Ratio
D1690C00006	N / n (%)	N / n (%)	[95%-KI]
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin+Metformin+ Placebo</b>	
<b>Männlich</b>			
Hypoglykämien	5 mg: 43      17 (39,5)	34    12 (35,3)	1,20 [0,47;3,04]
	10 mg: 41      21 (51,2)		1,93 [0,76;4,89]
schwerwiegend	5 mg: 43      0	34    0	Nicht berechenbar
	10 mg: 41      1 (2,4)		2,56 [0,10;64,78]
leicht	5 mg: 43      14 (32,6)	34    12 (35,3)	0,89 [0,34;2,29]
	10 mg: 41      19 (46,3)		1,58 [0,62;4,03]
andere	5 mg: 43      3 (7,0)	34    1 (2,9)	2,48 [0,25;24,92]
	10 mg: 41      5 (12,2)		4,58 [0,51;41,30]
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin+Metformin+ Placebo</b>	
<b>Weiblich</b>			
Hypoglykämien	5 mg: 40      15 (37,5)	32    16 (50,0)	0,60 [0,23;1,54]
	10 mg: 44      16 (36,4)		0,57 [0,23;1,44]
schwerwiegend	5 mg: 40      0	32    0	Nicht berechenbar
	10 mg: 44      0		Nicht berechenbar
leicht	5 mg: 40      14 (35,0)	32    15 (46,9)	0,61 [0,24;1,58]
	10 mg: 44      15 (34,1)		0,59 [0,23;1,49]
andere	5 mg: 40      3 (7,5)	32    2 (6,3)	1,22 [0,19;7,76]
	10 mg: 44      2 (4,5)		0,71 [0,10;5,36]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg		I <sup>2</sup> =4,4%; p=0,31
	10 mg		I <sup>2</sup> =69,5%; p=0,07

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

In der Subgruppenanalyse der Hypoglykämien getrennt nach Geschlecht ergab sich anhand von Interaktionstests ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten in der Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zur Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. Aufgrund der nicht signifikanten Ergebnisse in beiden Subgruppen konnte jedoch nicht von einem validen Ergebnis ausgegangen werden.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Odds Ratio
D1690C00006	N / n (%)		N / n (%)		[95%-KI]
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin</b>		
<b>Männlich</b>			<b>+Placebo</b>		
Hypoglykämien	5 mg: 30	17 (56,7)	34	12 (35,3)	2,40 [0,87;6,57]
	10 mg: 27	13 (48,1)			1,70 [0,61;4,78]
schwerwiegend	5 mg: 30	0	34	0	Nicht berechenbar
	10 mg: 27	0			Nicht berechenbar
leicht	5 mg: 30	17 (56,7)	34	12 (35,3)	2,40 [0,87;6,57]
	10 mg: 27	13(48,1)			1,70 [0,61;4,78]
andere	5 mg: 30	1 (3,3)	34	1 (2,9)	1,14 [0,07;19,02]
	10 mg: 27	1 (3,7)			1,27 [0,08;21,27]
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin</b>		
<b>Weiblich</b>			<b>+Placebo</b>		
Hypoglykämien	5 mg: 40	22 (55,0)	32	16 (50,0)	1,22 [0,48;3,10]
	10 mg: 42	16 (38,1)			0,62 [0,24;1,56]
schwerwiegend	5 mg: 40	1 (2,5)	32	0	2,47 [0,10;62,65]
	10 mg: 42	0			Nicht berechenbar
leicht	5 mg: 40	22 (55,0)	32	15 (46,9)	1,39 [0,55;3,52]
	10 mg: 42	16 (38,1)			0,70 [0,27;1,77]
andere	5 mg: 40	3 (7,5)	32	2 (6,3)	1,22 [0,19;7,76]
	10 mg: 42	0			0,14 [0,01;3,10]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg				I <sup>2</sup> =0%; p=0,34
	10 mg				I <sup>2</sup> =51,4%; p=0,15

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

In der Subgruppenanalyse der Hypoglykämien getrennt nach Geschlecht ergab sich anhand von Interaktionstests ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten in der Insulin+Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zur Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. Aber aufgrund der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse und kleiner Ereigniszahlen in beiden Subgruppen konnte nicht von einem validen Ergebnis ausgegangen werden.

**4.3.1.3.2.4 Hypoglykämien stratifiziert nach dem Alter – RCT**

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie D1690C00006	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
<b>24 Wochen Alter &lt;65 Jahre</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin+Metformin +Placebo</b>	
Hypoglykämien	5 mg: 73      28 (38,4)	53      23 (43,4)	0,81 [0,40;1,67]
	10 mg:73      32 (43,8)		1,02 [0,50;2,08]
schwerwiegend	5 mg: 73      0	53      0	Nicht berechenbar
	10 mg:73      1 (1,4)		2,21 [0,09;55,41]
leicht	5 mg: 73      25 (34,2)	53      22 (41,5)	0,73 [0,35;1,52]
	10 mg:73      30 (41,1)		0,98 [0,48;2,02]
andere	5 mg: 73      4 (5,5)	53      3 (5,7)	0,97 [0,21;4,51]
	10 mg:73      4 (5,5)		1,14 [0,23;5,67]
<b>24 Wochen Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin+Metformin +Placebo</b>	
Hypoglykämien	5 mg: 10      4 (40,0)	13      5 (38,5)	1,07 [0,20;5,77]
	10 mg:12      5 (41,7)		1,14 [0,23;5,67]
schwerwiegend	5 mg: 10      0	13      0	Nicht berechenbar
	10 mg:12      0		Nicht berechenbar
leicht	5 mg: 10      3 (30,0)	13      4 (38,5)	0,96 [0,16;5,80]
	10 mg:12      4 (33,3)		1,13 [0,21;6,05]
andere	5 mg: 10      2 (20,0)	13      0	7,94 [0,34;186,30]
	10 mg:12      3 (25,0)		9,95 [0,46;215,84]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg		I <sup>2</sup> =0%; p=0,77
	10 mg		I <sup>2</sup> =0%; p=0,90

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

Für Hypoglykämien zeigte sich hinsichtlich des Alters der Patienten kein Hinweis auf eine relevante Interaktion im Vergleich von Insulin+OAD+Dapagliflozin und Insulin +Metformin+Placebo.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie D1690C00006	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
<b>24 Wochen Alter &lt;65 Jahre</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin +Placebo</b>		
Hypoglykämien	5 mg: 62	36 (58,1)	53	23 (43,4)	1,81 [0,86;3,79]
	10 mg:55	23 (41,8)			0,94 [0,44;2,01]
schwerwiegend	5 mg: 62	0	53	0	Nicht berechenbar
	10 mg:55	0			Nicht berechenbar
leicht	5 mg: 62	36 (58,1)	53	22 (41,5)	1,95 [0,93;4,10]
	10 mg:55	23 (41,8)			1,01 [0,47;2,18]
andere	5 mg: 62	4 (6,5)	53	3 (5,7)	1,15 [0,25;5,38]
	10 mg:55	1 (1,8)			0,31 [0,03;3,07]
<b>24 Wochen Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>		<b>Insulin+Metformin +Placebo</b>		
Hypoglykämien	5 mg: 8	3 (37,5)	13	5 (38,5)	0,96 [0,16;5,90]
	10 mg:14	6 (42,9)			1,20 [0,26;5,59]
schwerwiegend	5 mg: 8	1 (12,5)	13	0	5,40 [0,19;149,78]
	10 mg:14	0			Nicht berechenbar
leicht	5 mg: 8	3 (37,5)	13	5 (38,5)	0,96 [0,16;5,90]
	10 mg:14	6 (42,9)			1,20 [0,26;5,59]
andere	5 mg: 8	0	13	0	Nicht berechenbar
	10 mg:14	0			Nicht berechenbar
<b>Interaktionstest</b>	5 mg				I <sup>2</sup> =0%; p=0,53
	10 mg				I <sup>2</sup> =0%; p=0,78

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

Für Hypoglykämien zeigte sich hinsichtlich des Alters der Patienten kein Hinweis auf eine relevante Interaktion im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo.

#### 4.3.1.3.2.5 Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Geschlecht– RCT

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>männlich</b>	5 mg: 39		106,10 (18,629)	-0,80 (0,4147)	31		98,59 (18,623)	0,49 (0,4584)	-1,29 (0,6118) [-2,49;-0,08]
	10 mg: 38		100,43 (14,764)	-1,95 (0,4144)			0,48 (0,4573)	-2,43 (0,6112) [-3,64;-1,23]	
<b>weiblich</b>	5 mg: 35		91,60 (15,903)	-1,17 (0,4008)	30		94,64 (14,446)	-0,10 (0,4373)	-1,07 (0,5801) [-2,21;0,08]
	10 mg: 40		88,21 (17,016)	-1,30 (0,3779)			-0,07 (0,4357)	-1,23 (0,5680) [-2,35;-0,11]	
<b>Interaktions-test</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,80
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =50,5%; p=0,16

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen*</b>									
<b>männlich</b>	5 mg: 42	106,13 (17,827)	105,07 (18,104)	-1,04 (0,3865)	32	98,71 (18,053)	98,98 (18,589)	0,27 (0,4404)	-1,31 (0,5885) [-2,47;-0,15]
	10 mg: 40	103,18 (15,513)	100,83 (14,747)	-2,34 (0,3933)					-2,60 (0,5913) [-3,77;-1,44]
<b>weiblich</b>	5 mg: 39	92,59 (15,610)	91,15 (15,078)	-1,34 (0,4320)	32	94,68 (14,115)	94,22 (14,029)-	-0,28 (0,4797)	-1,05 (0,6411) [-2,32;0,21]
	10 mg: 43	90,18 (16,958)	88,74 (16,548)	-1,42 (0,4096)					-1,14 (0,6299) [-2,38;0,10]
<b>Interaktions-test</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,77
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =65,5%; p=0,09

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes des Gewichts

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Gewichtsreduktion ( $\geq 5\%$ ) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95%-KI]
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>	
<b>männlich</b>	5 mg:42      2 (4,8)	32                      0	4,01 [0,19;86,54]
	10 mg:40      3 (7,5)		6,07 [0,30;121,87]
<b>weiblich</b>	5 mg:39      5 (12,8)	32                      1 (3,1)	4,56 [0,50;41,21]
	10 mg:43      3 (7,0)		2,33 [0,23;23,45]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg:		I <sup>2</sup> =0%; p=0,95
	10 mg:		I <sup>2</sup> =0%; p=0,62

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht in der Insulin±OAD+Dapagliflozin 10 mg-Gruppe versus Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. Jedoch war der Effekt nicht konsistent in den einzelnen Dosierungsgruppen und die Operationalisierung „Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%“ zeigte keine Interaktion.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) 95%-KI
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
	Insulin+Dapagliflozin				Insulin+Metformin+Placebo				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>männlich</b>	5 mg:26	95,65 (14,305)	0,21 (0,5152)	31	98,59 (18,623)	0,47 (0,4773)	-0,25 (0,6944) [-1,62;1,12]		
	10 mg: 24	97,16 (17,070)	-0,58 (0,5328)			0,47 (0,4762)	-1,06 (0,7082) [-2,46;0,34]		
<b>weiblich</b>	5 mg: 35	78,80 (13,348)	-0,50 (0,4162)	30	94,64 (14,446)	-0,26 (0,4553)	-0,24 (0,6258) [-1,47;1,00]		
	10 mg: 36	87,39 (16,857)	-1,74 (2,167)			-0,38 (2,276)	-1,36 (0,5506) [-2,44;-0,28]		
<b>Interaktions-test</b>	5 mg vs. Placebo				I <sup>2</sup> =0%; p=0,98				
	10 mg vs. Placebo				I <sup>2</sup> =0%; p=0,73				

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) 95%-KI
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen*</b>									
<b>männlich</b>	5 mg: 30	96,11 (14,191)	95,99 (13,869)	-0,13 (0,4511)	32	98,71 (18,053)	98,98 (18,589)	0,28 (0,4360)	-0,41 (0,6274) [-1,65;0,83]
	10 mg: 27	97,27 (16,994)	96,56 (16,382)	-0,73 (0,4748)					-1,00 (0,6447) [-2,27;0,27]
<b>weiblich</b>	5 mg: 40	80,91 (15,071)	80,50 (14,872)	-0,49 (0,4294)	32	94,68 (14,115)	94,22 (14,029)	-0,35 (0,4847)	-0,14 (0,6610) [-1,44;1,17]
	10 mg: 40	88,85 (16,250)	87,23 (16,814)	-1,59 (0,4231)					-1,24 (0,6381) [-2,50;0,02]
<b>Interaktions-test</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,76
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,80

\* LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes des Gewichts

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Gewichtsreduktion ( $\geq 5\%$ ) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%*)	Vergleichstherapie N / n (%*)	Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680C00006</b>			
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>	
<b>männlich</b>	5 mg:23      1 (4,3)	24                      0	3,27 [0,13;84,36]
	10 mg: 21      1 (4,8)		3,59 [0,14;92;83]
<b>weiblich</b>	5 mg:30      3 (5,8)	24                      1 (4,2)	2,56 [0,25;26,28]
	10 mg: 33      4 (8,0)		3,17 [0,33;30,36]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg		I <sup>2</sup> =0%, p=0,90
	10 mg		I <sup>2</sup> =0%, p=0,94

Daten sind exklusive der Patienten, die ihre Insulindosis erhöhen mussten

\*Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes des Gewichts

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht unabhängig von der betrachteten Operationalisierung (absolute Veränderung bzw. Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%).

#### 4.3.1.3.2.6 Gewichtsveränderung stratifiziert nach dem Alter– RCT

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Gewichtsveränderung stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) 95%-KI
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE/SD)	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE/SD)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin +Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 65	100,74 (18,295)	-1,04 (0,3206)	49	96,84 (18,148)	0,23 (0,3633)	-1,27 (0,4774) [-2,21;-0,33]		
	10 mg: 67	93,81 (16,161)	-1,50 (0,3146)					0,24 (0,3626)	-1,74 (0,4748) [-2,67;-0,81]
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 9	88,46 (19,522)	-1,12 (1,906)	12	95,88 (8,931)	-0,48 (1,978)	-0,64 (0,8542) [-2,31;1,03]		
	10 mg: 11	96,31 (22,303)	-2,79 (2,033)				-2,31 (0,8377) [-3,95;-0,67]		
<b>Interaktions- test</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,52
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,55

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) 95%-KI
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE/SD)	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE/SD)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin +Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 71	101,03 (17,646)	99,78 (17,707)	-1,21 (0,3262)	52	96,77 (17,562)	96,81 (17,875)	0,04 (0,3778)	-1,25 (0,4987) [-2,23;-0,27]
	10 mg: 71	95,71 (16,351)	93,99 (15,796)	-1,72 (0,3233)					-1,76 (0,4971) [-2,74;-0,78]
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 10	89,52 (18,370)	88,33 (17,950)	-1,28 (0,6166)	12	96,36 (8,568)	95,70 (8,893)	-0,61 (0,5613)	-0,67 (0,8364) [-2,34;1,01]
	10 mg: 12	100,81 (23,314)	98,00 (22,122)	-2,67 (0,5687)					-2,06 (0,7946) [-3,65;-0,47]
<b>Interaktions- test</b>	5 mg								I <sup>2</sup> =0%; p=0,55
	10 mg								I <sup>2</sup> =0%; p=0,75

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes des Gewichts (falls N <= 13, dann wurde keine Adjustierung vorgenommen)

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Gewichtsreduktion ( $\geq 5\%$ ) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%*) SE	Vergleichstherapie N / n (%*) SE	Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680C00006</b>			
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin±OAD+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>	
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg:71      6(8,0) 3,298	52              1 (1,9) 1,905	4,71 [0,55;40,35]
	10 mg:71      6 (8,8) 3,202		4,71 [0,55;40,35]
<b>Alter <math>\geq 65</math> und &lt;75 Jahre</b>	5 mg:10              1 (10,0)	12                      0	3,95 [0,14;108;09]
	10 mg:12              0		Nicht berechenbar
<b>Interaktionstest</b>	5 mg:		$I^2=0\%$ ; $p=0,93$
	10 mg:		Nicht berechenbar

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes des Gewichts

OAD: orale Antidiabetika

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter unabhängig von der betrachteten Operationalisierung (absolute Veränderung bzw. Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%).

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Gewichtsveränderung stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) 95%-KI
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE/SD)	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE/SD)	
D1680C00006	Insulin+Dapagliflozin				Insulin+Metformin+Placebo				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 53	86,30 (15,668)	-0,17 (0,3635)	49	96,84 (18,148)	0,22 (0,3782)	-0,39 (0,5236) [-1,42;0,62]		
	10 mg: 48	93,43 (17,977)	-1,15 (0,3766)			0,25 (0,3775)	-1,40 (0,5275) [-2,44;-0,36]		
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 8	83,89 (19,285)	-0,25 (0,902)	12	95,88 (8,931)	-0,48 (1,978)	0,23 (0,6540) [-1,05;1,51]		
	10 mg: 12	82,78 (12,596)	-1,93 (2,208)			-0,48 (1,978)	-1,45 (0,8558) [-3,13;0,23]		
<b>Interaktions- test</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,46

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) 95%-KI
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE/SD)	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° kg (SE/SD)	
<b>D1680C00006</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,96
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 62	87,85 (16,186)	87,55 (16,002)	-0,31 (0,3460)	52	96,77 (17,562)	96,81 (17,875)	0,04 (0,3755)	-0,35 (0,5140) [-1,36;0,66]
	10 mg: 54	93,98 (17,696)	92,80 (17,742)	-1,17 (0,3670)					-1,22 (0,5245) [-2,25;-0,19]
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 8	84,14 (19,201)	83,89 (19,285)	-0,19 (0,7179)	12	96,36 (8,568)	95,70 (8,893)	-0,72 (0,5903)	0,53 (0,9410) [-1,35;2,42]
	10 mg: 13	85,06 (11,259)	83,46 (12,273)	-1,55 (0,5640)					-0,83 (0,8276) [-2,48;0,83]
<b>Interaktions- test</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,41
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,70

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes des Gewichts

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Gewichtsreduktion ( $\geq 5\%$ ) stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%*)	Vergleichstherapie N / n (%*)	Odds Ratio [95%-KI]
<b>D1680C00006</b>			
<b>24 Wochen</b>	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>	<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>	
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg:62      4(6,5)	52      1 (1,9)	3,52 [0,38;32,49]
	10 mg:54      2 (3,7)		1,92 [0,17;21,88]
<b>Alter <math>\geq 65</math> und &lt;75 Jahre</b>	5 mg:8      0	10      0	Nicht berechenbar
	10 mg:10      3 (30,0)		9,80 [0,44;2]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg:		Nicht berechenbar
	10 mg:		$I^2=0\%$ , $p=0,49$

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes des Gewichts

OAD: orale Antidiabetika

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter unabhängig von der betrachteten Operationalisierung (absolute Veränderung bzw. Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%).

#### 4.3.1.3.2.7 Blutdrucksenkung stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränder- ung Mittelwert° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>Männlich</b>									
systolisch	5 mg: 39	134,62 (12,729)	-3,90 (1,8729)	31	128,38 (17,157)	-9,32 (2,0514)	5,42 (2,7110) [0,08;10,77]		
	10 mg: 37	130,47 (11,985)	-7,30 (1,8704)				-9,15 (2,0368)	1,86 (2,7248) [-3,52;7,23]	
diastolisch	5 mg: 39	79,90 (8,582)	-3,14 (1,1654)	31	76,82 (9,922)	-4,13 (1,2697)	0,99 (1,6941) [-2,36;4,33]		
	10 mg: 37	78,67 (7,308)	-3,79 (1,1562)				-4,12 (1,2630)	0,33 (1,6973) [-3,02;3,68]	
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>Weiblich</b>									
systolisch	5 mg: 35	127,56 (16,627)	-7,33 (2,2429)	30	132,12 (14,297)	-4,18 (2,4114)	-3,15 (3,2394) [-9,54;3,25]		
	10 mg: 40	132,85 (17,923)	-6,71 (2,1108)				-3,88 (2,3981)	-2,83 (3,1679) [-9,09;3,43]	
diastolisch	5 mg: 35	77,50 (9,012)	-2,84 (1,2176)	30	77,57 (9,946)	-2,26 (1,3024)	-0,58 (1,7489) [-4,04;2,87]		

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
	10 mg: 40		77,56 (9,221)	-2,31 (1,1432)				-1,80 (1,2944)	-0,50 (1,7014) [-3,86;2,86]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =74,7%; p=0,05
Systolisch	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =18,5%; p=0,27
Diastolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,53
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,73
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Männlich</b>									
systolisch	5 mg: 42	138,6 (15,42)	134,3 (12,09)	-5,6 (2,124)	32	137,3 (17,44)	130,2 (18,91)	-9,0 (2,335)	3,4 (2,651) [-1,8;8,7]
	10 mg: 40	137,5 (12,74)	131,3 (12,57)	-8,1 (2,158)					0,9 (2,679) [-4,4;6,2]
diastolisch	5 mg: 42	83,3 (9,46)	79,0 (8,39)	-3,4 (1,291)	32	80,4 (9,79)	77,9 (10,59)	-2,9 (1,416)	-0,5 (1,614) [-3,7;2,6]
	10 mg: 40	83,4 (8,22)	78,5 (7,48)	-4,0 (1,313)					-1,1 (1,632) [-4,3;2,1]
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Weiblich</b>									
systolisch	5 mg: 35	134,0 (15,76)	127,6 (16,63)	-8,0 (2,778)	30	134,8 (16,42)	132,5 (14,36)	-3,6 (2,918)	-4,4 (3,237) [-10,8;2,0]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]	
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)		
D1690C00006	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>					
	10 mg: 40	139,7 (16,22)	132,8 (17,92)	-6,3 (2,674)					-2,7 (3,155) [-8,9;3,5]	
	diastolisch	5 mg: 35	79,9 (8,14)	77,5 (9,01)	-3,3 (1,502)	30	79,1 (10,25)	78,1 (9,84)	-2,2 (1,579)	-1,1 (1,751) [-4,5;2,4]
		10 mg: 40	79,4 (8,70)	77,6 (9,22)	-2,9 (1,442)					-0,7 (1,700) [-4,0;2,7]
<b>Interaktionstest</b> Systolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> = 56,9%; p=0,13	
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,48	
Diastolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,84	
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,89	

\* LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika

Hinsichtlich der systolischen Blutdrucksenkung ergab sich anhand von Interaktionstests ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten. Der Effekt war jedoch gleichgerichtet und nur in einer der beiden Dosierungsgruppen. Hinsichtlich der diastolischen Blutdrucksenkung ergab sich keine Interaktion.

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>Männlich</b>									
Systolisch	5 mg: 26	133,24 (12,897)	-7,14 (2,4433)	31		128,38 (17,157)	-10,25 (2,2517)	3,10 (3,2639) [-3,34;9,55]	
	10 mg: 24	134,49 (17,543)	-7,95 (2,5370)				-10,18 (2,2362)		2,22 (3,3715) [-4,44;8,88]
Diastolisch	5 mg: 26	79,97 (9,888)	-2,92 (1,4902)	31		76,82 (9,922)	-3,94 (1,3578)	1,02 (1,9941) [-2,92;4,96]	
	10 mg: 24	76,50 (7,976)	-4,52 (1,5208)				-3,82 (1,3443)		-0,69 (2,0125) [-4,67;3,28]
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung</b>									
<b>Weiblich</b>									
Systolisch	5 mg: 35	133,05 (15,153)	-2,02 (2,2899)	30		132,12 (14,297)	-3,76 (2,4583)	1,74 (3,3086) [-4,80;8,27]	
	10 mg: 36	134,77 (15,095)	-5,42 (2,2543)				-4,27 (2,4497)		-1,15 (3,3052) [-7,68;5,37]
Diastolisch	5 mg: 35	78,09 (8,378)	-1,58 (1,2373)	30		77,57 (9,946)	-1,81(1,3275)	0,23 (1,7843) [-3,30;3,75]	

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
	10 mg: 36	78,74 (9,187)	-1,04 (1,2094)					-1,73 (1,3203)	0,69 (1,7710) [-2,80;4,19]
<b>Interaktionstest</b> Systolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,77
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,48
Diastolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,77
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,61
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Männlich</b>									
Systolisch	5 mg: 29	140,3 (14,17)	132,7 (12,38)	-7,1 (2,640)	32	137,3 (17,44)	130,2 (18,91)	-9,7 (2,540)	2,6 (4,107) [-5,5;10,1]
	10 mg: 27	144,0 (20,85)	134,6 (17,53)	-7,2 (2,705)					2,5(4,152) [-5,7;10,7]
Diastolisch	5 mg: 29	84,3 (8,95)	80,0 (9,63)	-3,3 (1,552)	32	80,4 (9,79)	77,9 (10,59)	-2,7 (1,491)	-0,6 (2,416) [-5,3;4,2]
	10 mg: 27	81,2 (9,98)	76,7 (8,48)	-4,8 (1,590)					-2,1 (2,438) [-6,9;2,7]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Weiblich</b>									
Systolisch	5 mg: 40	133,5 (17,26)	131,8 (14,59)	-1,5 (2,669)	32	134,7 (15,89)	131,3 (13,89)	-5,9 (2,865)	4,4 (4,551) [-4,6;13,4]
	10 mg: 40	140,1 (19,57)	132,5 (16,05)	-3,8 (2,673)					2,1 (4,560) [-6,9;11,1]
Diastolisch	5 mg: 40	80,1 (7,76)	78,8 (7,64)	1,2 (1,483)	32	79,0 (9,98)	77,4 (9,90)	-3,7 (1,590)	4,9 (2,531) [-0,1;9,9]
	10 mg: 40	79,3 (10,17)	77,9 (9,17)	0,7 (1,480)					4,4 (2,528) [-0,5;9,4]
<b>Interaktionstest</b> Systolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,73
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,94
Diastolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =69,1; p=0,07
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =77,6%; p=0,03

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

<sup>o</sup>Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

Hinsichtlich der systolischen Blutdrucksenkung ergab sich anhand von Interaktionstests ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe im Vergleich zur Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. Der Effekt war jedoch in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich der systolischen Blutdrucksenkung ergab sich keine Interaktion.

#### **4.3.1.3.2.8 Blutdrucksenkung stratifiziert nach dem Alter – RCT**

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin +Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung Alter &lt;65 Jahre</b>									
systolisch	5 mg: 65	129,98 (15,154)	-6,64 (1,5553)	49	128,12 (14,681)	-6,69 (1,7617)	0,05 (2,3061) [-4,49;4,58]		
	10 mg: 67	130,50 (15,094)	-6,69 (1,5146)					-6,51 (1,7513)	-0,18 (2,2915) [-4,69;4,33]
diastolisch	5 mg: 65	79,39 (8,598)	-3,27 (0,9130)	49	77,12 (9,333)	-3,44 (1,0261)	0,17 (1,3518) [-2,24;2,83]		
	10 mg: 67	78,29 (8,448)	-3,39 (0,8847)					-3,24 (1,0184)	-0,15 (1,3342) [-2,78;2,47]
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>									
systolisch	5 mg: 9	140,70 (10,430)	6,00 (11,462)	12	138,78 (17,920)	-8,00 (13,919)	14,00 (5,5446) [3,13;24,87]		
	10 mg: 10	139,77 (15,004)	-7,07 (10,298)					0,93 (5,2847) [-9,43;11,29]	
diastolisch	5 mg: 9	74,22 (9,503)	-2,15 (6,826)	12	77,47 (12,241)	-2,03 (7,244)	-0,12 (3,0903) [-6,18;5,94]		

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin +Metformin+Placebo</b>				
	10 mg: 10		76,73 (7,678)	-2,30 (7,362)					-0,27 (3,2241) [-6,59;6,05]
<b>Interaktionstest</b> Systolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =81,4%, p=0,02
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%, p=0,85
Diastolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%, p=0,93
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%, p=0,97
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>									
systolisch	5 mg: 71	136,9 (15,31)	131,0 (14,74)	-7,5 (1,790)	52	133,5 (15,28)	128,4 (14,70)	-8,2 (1,993)	0,7 (2,201) [-3,6;5,0]
	10 mg: 71	137,3 (14,60)	129,7 (15,39)	-9,1 (1,790)					-0,9 (2,202) [-5,2;3,5]
diastolisch	5 mg: 71	82,1 (8,91)	79,3 (8,73)	-3,2 (1,069)	52	79,7 (9,41)	77,6 (9,67)	-3,5 (1,189)	0,3 (1,315) [-2,3;2,9]
	10 mg: 71	81,3 (9,60)	77,7 (8,98)	-4,3 (1,068)					-0,8 (1,313) [-3,4;1,8]
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>									
systolisch	5 mg: 10	137,4 (18, 98)	137,4 (10,29)	-7,1 (5,043)	12	146,8 (18,44)	140,8 (20,42)	-8,7 (4,810)	1,6 (5,691) [-9,8;13,0]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin +Metformin+Placebo</b>				
	10 mg: 12	146,3 (11,20)	140,1 (15,17)	-9,0 (4,802)					-0,4 (5,357) [-11,1;10,3]
diastolisch	5 mg: 10	77,5 (8,82)	76,1 (7,34)	-2,4 (2,773)	12	79,5 (11,96)	77,9 (12,61)	-1,8 (2,641)	-0,6 (3,085) [-6,7;5,6]
	10 mg: 12	79,7 (4,58)	76,9 (8,24)	-3,0 (2,646)					-1,2 (2,935) [-7,1;4,7]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,90
Systolisch	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,93
Diastolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,83
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,92

\*LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

°Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes (falls N ≤13, dann wurde keine Adjustierung vorgenommen)

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika

Hinsichtlich der Blutdrucksenkung ergab sich anhand von Interaktionstests (mit Ausnahme eines Interaktionstests, der aber aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen und der Inkonsistenz mit den anderen Interaktionstests keine valide Aussagekraft hat) kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung Alter &lt;65 Jahre</b>									
systolisch	5 mg: 53	132,11 (14,567)	-3,69 (1,7820)	49	128,12 (14,681)	-6,70 (1,8561)	3,01 (2,5336) [-1,98;8,00]		
	10mg: 48	133,63 (16,116)	-4,57 (1,8686)				-6,88 (1,8510)	2,31 (2,6131) [-2,83;7,46]	
diastolisch	5 mg: 53	79,33 (9,350)	-2,06 (1,0286)	49	77,12 (9,333)	-3,03 (1,0659)	0,97 (1,4630) [-1,91;3,85]		
	10mg: 48	77,72 (8,430)	-2,50 (1,0712)				-2,92 (1,0593)	0,42 (1,4923) [-2,52;3,36]	
<b>24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>									
systolisch	5 mg: 8	139,87 (8,561)	-5,13 (17,821)	12	138,78 (17,920)	-8,00 (13,919)	2,87 (7,4728) [-11,78;17,52]		
	10mg: 12	138,75 (15,364)	-20,36 (20,329)				-12,36 (7,1111) [-26,30;1,58]		

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
D1690C00006	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert° mmHg (SE/SD)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
diastolisch	5 mg: 8		76,00 (6,103)	-4,25 (3,638)	12		77,47 (12,241)	-2,03 (7,244)	-2,22 (2,4551) [-7,03;2,59]
	10 mg: 12		78,33 (10,206)	-3,64 (10,414)					-1,61(4,2343) [-9,91;6,69]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,99
Systolisch	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =73,3%;p=0,05
Diastolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =19,1%; p=0,27
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,65
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>									
systolisch	5 mg: 61	135,2 (15,95)	131,2 (13,88)	-3,1 (1,964)	52	133,5 (15,28)	128,4 (14,70)	-8,3 (2,079)	5,3 (3,271) [-1,2;11,7]
	10 mg: 54	138,0 (18,41)	132,6 (16,79)	-3,1 (2,047)					5,3 (3,327) [-1,3;11,8]
diastolisch	5 mg: 61	82,1 (8,87)	79,7 (8,69)	-0,6 (1,143)	52	79,7 (9,41)	77,6 (9,67)	-3,4 (1,205)	2,8 (1,904) [-0,9;6,6]
	10 mg: 54	79,9 (10,13)	77,5 (8,23)	-1,7 (1,187)					1,8 (1,927) [-2,0;5,5]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert mmHg (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE/SD)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert <sup>o</sup> mmHg (SE/SD)	
	Insulin+Dapagliflozin				Insulin+Metformin+Placebo				
<b>24 Wochen*</b>									
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>									
systolisch	5 mg: 8	145,0 (17,15)	139,9 (8,56)	-3,2 (5,686)	12	146,8 (18,44)	140,8 (20,42)	-10,1 (4,919)	6,9 (8,642) [-10,5;24,2]
	10 mg: 13	156,9 (19,92)	136,5 (15,83)	-12,4 (4,790)					-2,4 (8,022) [-18,4;13,7]
diastolisch	5 mg: 8	80,2 ( 4,41)	76,0 (6,10)	-3,4 (3,121)	12	79,5 (11,96)	77,9 (12,61)	-2,1 (2,733)	-1,3 (4,772) [-10,9;8,3]
	10 mg: 13	80,6 (10,14)	76,9 (11,48)	-2,7 (2,652)					-0,6 (4,477) [-9,6;8,4]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0% ; p=0,87
Systolisch	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0% ; p=0,44
Diastolisch	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0% ; p=0,36
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0% ; p=0,58

\* LOCF Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

<sup>o</sup> Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes (falls N ≤13, dann wurde keine Adjustierung vorgenommen)

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

Hinsichtlich der Blutdrucksenkung ergab sich anhand von Interaktionstests keinen validen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten im Vergleich von Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo.

#### **4.3.1.3.2.9 Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT**

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen</b>									
<b>männlich</b>	5 mg: 43	71,98 (42,623)	72,21 (48,512)	0,24 (1,5953)	32	73,78 (35,649)	76,34 (39,022)	2,58 (1,8447)	-2,34 (2,4298) [-7,13;2,45]
	10 mg: 40	81,08 (51,595)	78,59 (50,562)	-2,48 (1,6457)					-5,06 (2,4706) [-9,93;-0,19]
<b>weiblich</b>	5 mg: 39	80,09 (44,756)	80,53 (47,483)	0,62 (1,8361)	32	73,11 (34,226)	75,06 (27,425)	1,95 (2,0196)	-1,33 (2,7293) [-6,71;4,06]
	10 mg: 43	72,81 (39,890)	70,55 (41,790)	-2,26 (1,7422)					-4,22 (2,6672) [-9,48;1,05]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,78
	10 mg vs Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,82

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich Ausgangswert

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben n (%)* SE
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Männlich</b>		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	43	7 (15,6) 5,621
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	40	9 (22,5) 6,602
Insulin+Metformin +Placebo	32	4 (11,5) 5,745
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,36 [0,36;5,12]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,03 [0,56;7,34]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Weiblich</b>		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	39	7 (17,0) 6,097
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	43	8 (18,5) 5,887
Insulin+Metformin +Placebo	32	4 (12,7) 5,817
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,53 [0,41;5,78]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,60 [0,44;5,87]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,90
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,80

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes

OAD: orale Antidiabetika

Für den Endpunkt Veränderung der täglichen Insulindosis ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht der Patienten.

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Geschlecht (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen</b>									
<b>männlich</b>	5 mg: 28	84,95 (52,914)	84,30 (53,802)	-0,67 (1,8896)	32	73,78 (35,649)	76,34 (39,022)	2,40 (1,7779)	-3,07 (2,5931) [-8,19;2,05]
	10 mg: 27	81,70 (34,098)	81,43 (33,820)	-0,33 (1,9254)					-2,73 (2,6156) [-7,89;2,43]
<b>weiblich</b>	5 mg: 40	60,88 (28,008)	59,04 (28,120)	-2,41 (1,6429)	32	73,11 (34,226)	75,06 (38,425)	2,26 (1,8287)	-4,67 (2,4653) [-9,54;0,19]
	10 mg: 42	72,90 (37,082)	71,23 (35,613)	-1,38 (1,5967)					-3,64 (2,4240) [-8,42;1,15]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,65
	10 mg vs Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,80

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich Ausgangswert

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben n (%*)
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Männlich</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	28	6 (21,4)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	27	3 (11,1)
Insulin+Metformin+Placebo	32	4(10,7)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,91 [0,48;7,61]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,88 [0,18;4,30]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Weiblich</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	40	9 (22,2) 6,601
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	42	8 (18,7) 6,041
Insulin+Metformin+Placebo	32	4 (13,1)5,816
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,03 [0,56;7,34]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,65 [0,45;6,05]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,95
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,55

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*adjustiert bezüglich Ausgangswert

Für den Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht unabhängig von der betrachteten Operationalisierung (absolute Veränderung bzw. Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben).

#### 4.3.1.3.2.10 Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach dem Alter – RCT

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

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	
	<b>Insulin+OAD+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 72	75,90 (40,863)	75,52 (43,028)	-0,39 (1,2685)	52	72,49 (33,010)	74,53 (35,355)	1,99 (1,4940)	-2,38 (1,9593) [-6,24;1,47]
	10 mg: 71	77,74 (48,188)	75,48 (48,565)	-2,25 (1,2773)					-4,25 (1,9659) [-8,12;-0,38]
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 10	75,40 (62,546)	80,80 (77,634)	5,40 (3,6413)	12	77,58 (42,526)	80,78 (51,230)	3,20 (3,3222)	2,20 (4,9232) [-7,66;12,06]
	10 mg: 12	71,20 (28,725)	68,18 (28,198)	-3,02 (3,3332)					-6,22 (4,6966) [15,63;3,18]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,39
	10 mg vs. Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,70

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich Ausgangswert

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben n (%*) SE
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>		
Insulin+OAD +Dapagliflozin 5 mg	72	12 (16,8) 4,376
Insulin+OAD +Dapagliflozin 10 mg	71	14 (19,7) 4,710
Insulin+Metformin+Placebo	52	5 (9,4) 4,068
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,88 [0,62;5,71]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,31 [0,77;6,88]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>		
Insulin+OAD +Dapagliflozin 5 mg	10	2 (20,0)
Insulin+OAD +Dapagliflozin 10 mg	12	3 (25,0)
Insulin+Metformin+Placebo	12	3 (25,0)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,75 [0,10;5,69]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,00 [0,16;6,35]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,44
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,44

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes

OAD: orale Antidiabetika

Für den Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter in der Gruppe Insulin+Dapagliflozin +OAD im Vergleich zur Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe.

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach dem Alter (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95%-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert* IE/Tag (SE)	
	<b>Insulin+Dapagliflozin</b>				<b>Insulin+Metformin+Placebo</b>				
<b>24 Wochen</b>									
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>	5 mg: 60	67,23 (30,521)	65,76 (31,206)	-1,72 (1,3539)	52	72,49 (33,010)	74,53 (35,355)	1,95 (1,4480)	-3,67 (1,9790) [-7,57;0,22]
	10 mg: 55	78,56 (37,768)	77,60 (36,293)	-0,88 (1,4079)					-2,82 (2,0208) [-6,80;1,15]
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>	5 mg: 8	97,46 (88,094)	97,01 (88,763)	-0,06 (3,2986)	12	77,58 (42,526)	80,78 (51,230)	2,96 (2,6901)	-3,02 (4,2650) [-11,56;5,52]
	10 mg: 14	67,63 (27,060)	65,88 (28,808)	-2,30 (2,5106)					-5,26 (3,6656) [-12,60;2,08]
<b>Interaktionstest</b>	5 mg vs Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,89
	10 mg vs Placebo								I <sup>2</sup> =0%; p=0,56

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes

SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben n (%*) SE
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	60	14 (23,9) 5,459
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	55	9 (16,2) 4,984
Insulin+Metformin+Placebo	52	5 (9,4) 4,068
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,86 [0,95;8,59]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,84 [0,57;5,90]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	8	1 (12,5)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	14	2 (14,3)
Insulin+Metformin+Placebo	12	3 (25,0)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,43 [0,04;5,06]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,50 [0,07;3,65]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =47,2; p=0,17
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =18,5; p=0,27

Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

\*Adjustiert bezüglich des Ausgangswertes

Für den Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter in der Gruppe Insulin+Dapagliflozin im Vergleich zur Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe. In der zusätzlichen Operationalisierung (Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben) zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion, aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Altersgruppe der ≥65-Jährigen und der gleichgerichteten Effekte in beiden Subgruppen, kann jedoch nicht von einem validen Ergebnis ausgegangen werden.

**4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT**

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>				
<b>24 Wochen</b>				
<b>Männlich</b>				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	43	27 (62,8)	2 (4,7)	2 (4,7)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	41	29 (70,7)	3 (7,3)	3 (7,3)
Insulin+Metformin+Placebo	34	21 (61,8)	1 (2,9)	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,04 [0,41;2,64]	1,61 [0,14;18,54]	4,16 [0,19;89,52]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,50 [0,57;3,93]	2,61 [0,26;26,27]	6,27 [0,31;125,81]
<b>24 Wochen</b>				
<b>Weiblich</b>				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	40	31 (77,5)	2 (5,0)	3 (7,5)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	44	27 (61,4)	2 (4,5)	2 (4,5)
Insulin+Metformin+Placebo	32	25 (78,1)	3 (9,4)	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,96 [0,31;2,95]	0,51 [0,08;3,25]	6,07 [0,30;121,87]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,44 [0,16;1,25]	0,46 [0,07;3,98]	3,82 [0,18;82,41]
<b>Interaktionstest</b>				
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,91	I <sup>2</sup> =0%; p=0,46	I <sup>2</sup> =0%; p=0,86
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =64,6%; p=0,09	I <sup>2</sup> =24,1%; p=0,25	I <sup>2</sup> =0%; p=0,82

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion, n (%)	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion, n (%)
<b>D1690C00006</b>			
<b>24 Wochen</b>			
<b>Männlich</b>			
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	43	1 (2,3)	1 (2,3)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	41	4 (9,8)	1 (2,4)
Insulin+Metformin+Placebo	34	0	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,44 [0,10;61,68]	2,44 [0,10;61,68]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		8,28 [0,43;159,48]	2,56 [0,10;64,78]
<b>24 Wochen</b>			
<b>Weiblich</b>			
Insulin+OAD +Dapagliflozin 5 mg	40	6 (15,0)	6 (15,0)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	44	5 (11,4)	4 (9,1)
Insulin+Metformin+Placebo	32	1 (3,1)	1 (3,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		5,47 [0,62;48,02]	5,47 [0,62;48,02]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		3,97 [0,44;35,80]	3,10 [0,33;29,15]
<b>Interaktionstest</b>			
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,68	I <sup>2</sup> =0%; p=0,68
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,70	I <sup>2</sup> =0%; p=0,62

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion durch das Geschlecht im Vergleich Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg und Insulin+Metformin+Placebo. Aufgrund des gleichgerichteten Effekts in den beiden Subgruppen (kein Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen) ergaben sich keine Veränderungen in der Interpretation der Gesamtpopulation. Weitere Hinweise auf eine Interaktion konnten nicht gefunden werden. Dies betraf auch die Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation –Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>				
<b>24 Wochen</b>				
<b>Männlich</b>				
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	30	15 (50,0)	2 (6,7)	3 (10,0)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	27	16 (59,3)	5 (18,5)	1 (3,7)
Insulin+Metformin+Placebo	34	21 (61,8)	1 (2,9)	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,62 [0,23;1,67]	2,36 [0,20;27,39]	8,78 [0,43;177,32]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,90 [0,32;2,53]	7,50 [0,82;68,63]	3,91 [0,15;99,77]
<b>24 Wochen</b>				
<b>Weiblich</b>				
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	40	22 (55,0)	2 (5,0)	0
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	42	28 (66,7)	2 (4,8)	1 (2,4)
Insulin+Metformin+Placebo	32	25 (78,1)	3 (9,4)	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,34 [0,12;0,97]	0,51 [0,08;3,25]	Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,56 [0,19;1,61]	0,48 [0,08;3,08]	3,03 [0,31;29,86]
<b>Interaktionstest</b>				
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,42	I <sup>2</sup> =0%; p=0,33	Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,53	I <sup>2</sup> =71,2%; p=0,06	I <sup>2</sup> =0%; p=0,83

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion, n (%)	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion, n (%)
<b>D1690C00006</b>			
<b>24 Wochen</b>			
<b>Männlich</b>			
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	30	0	0
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	27	3 (11,1)	0
Insulin+Metformin+Placebo	34	0	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		9,86 [0,49;199,59]	Nicht berechenbar
<b>24 Wochen</b>			
<b>Weiblich</b>			
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	40	2 (5,0)	1 (2,5)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	42	2 (4,8)	4 (9,5)
Insulin+Metformin+Placebo	32	1 (3,1)	1 (3,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,63 [0,14;18,85]	0,79 [0,05;13,22]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,55 [0,13;17,89]	3,26 [0,35;30,72]
<b>Interaktionstest</b>			
5 mg vs. Placebo		Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,35	Nicht berechenbar

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

In der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion durch das Geschlecht im Vergleich Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen kann aber nicht von einer aussagekräftigen Interaktion ausgegangen werden. Weitere Hinweise auf Interaktionen konnten nicht gefunden werden. Dies betraf auch die Anzahl der Patienten mit Anzeichen für Genital- bzw. Harnwegsinfektionen.

#### 4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>				

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>				
<b>24 Wochen</b>				
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>				
Insulin+OAD +Dapagliflozin 5 mg	73	52 (71,2)	4 (5,5)	4 (5,5)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	73	49 (67,1)	3 (4,1)	4 (5,5)
Insulin+Metformin+Placebo	53	37 (69,8)	4 (7,5)	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,07 [0,49;2,32]	0,71 [0,17;2,98]	6,93 [0,37;131,50]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,88 [0,41;1,89]	0,53 [0,11;2,45]	6,93 [0,37;131,50]
<b>24 Wochen</b>				
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>				
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	10	6 (60,0)	0	1 (10,0)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	12	7 (58,3)	2 (16,7)	1 (8,3)
Insulin+Metformin+Placebo	13	9 (69,2)	0	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,68 [0,12;3,75]	Nicht berechenbar	4,26 [0,16;116,34]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,62 [0,12;3,22]	6,43 [0,28;148,77]	3,52 [0,13;95,09]
<b>Interaktionstest</b>				
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,62	Nicht berechenbar	I <sup>2</sup> =0%; p=0,83
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,71	I <sup>2</sup> =49,2%; p=0,16	I <sup>2</sup> =0%; p=0,76

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion, n (%)	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion, n (%)
<b>D1690C00006</b>			
<b>24 Wochen</b>			
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>			
Insulin+OAD +Dapagliflozin 5 mg	73	5 (6,8)	6 (8,2)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	73	8 (11,0)	5 (6,8)
Insulin+Metformin+Placebo	53	1 (1,9)	1 (1,9)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		3,82 [0,43;33,73]	4,66 [0,54;39,89]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		6,40 [0,78;52,82]	3,82 [0,43;33,73]

Studie	N	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion, n (%)	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion, n (%)
<b>24 Wochen</b>			
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>			
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	10	2 (20,0)	1 (10,0)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	12	1 (8,3)	0
Insulin+Metformin+Placebo	13	0	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		7,94 [0,34;186,30]	4,26 [0,16;116,34]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		3,52 [0,13;95,09]	Nicht berechenbar
<b>Interaktionstest</b>			
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%, p=0,71	I <sup>2</sup> =0%; p=0,96
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%, p=0,76	Nicht berechenbar

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

In der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion durch das Alter im Vergleich der Behandlung mit Insulin+OAD+Dapagliflozin oder Insulin+Metformin+Placebo. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen kann allerdings nicht von einer aussagekräftigen Interaktion ausgegangen werden. Weitere Hinweise auf Interaktionen wurden nicht gefunden.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>				
<b>24 Wochen</b>				
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>				
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	62	30 (48,4)	2 (3,2)	3 (4,8)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	55	37 (67,3)	4 (7,3)	2 (3,6)
Insulin+Metformin+Placebo	53	37 (69,8)	4 (7,5)	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,41 [0,18;0,88]	0,41 [0,07;2,32]	6,29 [0,32;124,68]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,89 [0,39;2,00]	0,96 [0,23;4,06]	5,00 [0,23;106,63]
<b>24 Wochen</b>				
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>				
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	8	7 (87,5)	2 (25,0)	0
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	14	7 (50,0)	3 (21,4)	0
Insulin+Metformin+Placebo	13	9 (69,2)	0	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		3,11 [0,28;34,42]	10,38 [0,43;249,04]	Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,44 [0,09;2,15]	8,22 [0,38;176,27]	Nicht berechenbar

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>				
<b>Interaktionstest</b>				
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =60,1%; p=0,11	I <sup>2</sup> =67,4%; p=0,08	Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,44	I <sup>2</sup> =35,2%; p=0,21	Nicht berechenbar

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion, n (%)	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion, n (%)
<b>D1690C00006</b>			
<b>24 Wochen</b>			
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>			
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	62	2 (3,2)	1 (1,6)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	55	5 (9,1)	3 (5,5)
Insulin+Metformin+Placebo	53	1 (1,9)	1 (1,9)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,73 [0,15;19,67]	0,85 [0,05;13,97]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		5,20 [0,59;46,09]	3,00 [0,30;29,79]
<b>24 Wochen</b>			
<b>Alter ≥65 und &lt;75 Jahre</b>			
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	8	0	0
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	14	0	1 (7,1)
Insulin+Metformin+Placebo	13	0	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		Nicht berechenbar	3,00 [0,11;80,39]
<b>Interaktionstest</b>			
5 mg vs. Placebo		Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo		Nicht berechenbar	I <sup>2</sup> =0%; p=1,00

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

Hinsichtlich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ergab sich bezüglich des Alters ein Hinweis auf eine Interaktion im Vergleich von Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo. Aber aufgrund der geringen Anzahl in der Subgruppe der ≥65-Jährigen, war dieser Hinweis nicht valide und somit nicht fazitrelevant.

**4.3.1.3.2.13 Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT**

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Männlich</b>		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	43	1 (2,3)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	41	1 (1,4)
Insulin+Metformin+Placebo	34	1 (2,9)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,79 [0,05;13,04]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,82 [0,05;13,70]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Weiblich</b>		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	40	2 (5,0)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	44	3 (6,8)
Insulin+Metformin+Placebo	32	1 (3,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,63 [0,14;18,85]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		2,27 [0,22;22,87]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%, p=0,70
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,59

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben  
OAD: orale Antidiabetika

Hinsichtlich der Inzidenz kardialer Ereignisse ergab sich anhand von Interaktionstests kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten im Vergleich von Insulin+OAD+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Männlich</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	30	1 (3,3)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	27	3 (11,1)
Insulin+Metformin +Placebo	34	1 (2,9)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,14 [0,07;19,02]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		4,14 [0,40;42,12]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Weiblich</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	40	2 (5,0)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	42	1 (2,4)
Insulin+Metformin +Placebo	32	1 (3,1)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,63 [0,14;18,85]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,76 [0,05;12,57]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%; p=0,85
10 mg vs. Placebo		I <sup>2</sup> =0%, p=0,36

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

Hinsichtlich der Inzidenz kardialer Ereignisse ergab sich anhand von Interaktionstests kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten im Vergleich von Insulin+Dapagliflozin und Insulin +Metformin+Placebo.

#### 4.3.1.3.2.14 Kardiale Ereignisse stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung mit Insulin+OAD)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter &lt;65 Jahre</b>		
Insulin+OAD +Dapagliflozin 5 mg	73	3 (4,1)
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	73	4 (5,5)
Insulin+Metformin+Placebo	53	2 (3,8)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,09 [0,18;6,78]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,48 [0,26;8,38]

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter <math>\geq 65</math> und <math>&lt; 75</math> Jahre</b>		
Insulin+OAD+Dapagliflozin 5 mg	10	0
Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg	12	0
Insulin+Metformin +Placebo	13	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		Nicht berechenbar

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

OAD: orale Antidiabetika

Hinsichtlich der Inzidenz kardialer Ereignisse konnten keine Interaktionstests berechnet werden.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation – Vorbehandlung Insulin-Monotherapie versus Vorbehandlung Insulin+Metformin)

Studie	N	Gesamtrate kardiale Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00006</b>		
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter <math>&lt; 65</math> Jahre</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	62	3 (4,8)
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	55	2 (3,6)
Insulin+Metformin+Placebo	53	2(3,8)
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		1,30 [0,21;8,07]
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		0,96 [0,13;7,09]
<b>24 Wochen</b>		
<b>Alter <math>\geq 65</math> und <math>&lt; 75</math> Jahre</b>		
Insulin+Dapagliflozin 5 mg	8	0
Insulin+Dapagliflozin 10 mg	14	2 (14,3)
Insulin+Metformin+Placebo	13	0
5 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo OR [95%-KI]		5,40 [0,24;123,81]
<b>Interaktionstest</b>		
5 mg vs. Placebo		Nicht berechenbar
10 mg vs. Placebo		$I^2=0\%$ ; $p=0,36$

Daten sind inklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben

Hinsichtlich der Inzidenz kardialer Ereignisse ergab sich anhand von Interaktionstests kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten im Vergleich von Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo.

#### 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.*

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene RCT **D1690C00006** war die Phase III Zulassungsstudie für Dapagliflozin in der Indikation Kombination mit Insulin. In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerwert mit mindestens 30 IE Insulin täglich alleine oder in Kombination mit bis zu 2 weiteren OADs nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, eingeschlossen.

Zur Erweiterung der Evidenz wurden zusätzlich die Subgruppen der Patienten mit einer Insulinbehandlung der Studien **D1690C00018** und **D1690C00019** gepoolt und für die Vergleiche in den Teilpopulationen Insulin in Kombination mit weiteren OADs bzw. Insulin Monotherapie in der Zielpopulation aufgearbeitet. Die Phase-III-Studien D1690C00018 und D1690C00019 schlossen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein, die eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung hatten und deren Blutzuckerwert mit ihrer antidiabetischen Medikation nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Zunächst wurde der Zusatznutzen von Insulin+Dapagliflozin (unabhängig von der Einnahme weiterer OAD) in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.8 für die gesamte **Studienpopulation** der Studie **D1690C00006** gegenüber einer Insulin±Metformin Therapie, so wie ursprünglich per Protokoll geplant dargestellt.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Zielpopulation für Dapagliflozin eingeschränkt auf Patienten unter 75 Jahren mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einem Kreatininclearance  $\geq 60$  mL/min sowie Patienten, die nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden. Die Population der Patienten, für die Dapagliflozin zugelassen ist, ist die für die Nutzenbewertung primäre Population (Zielpopulation).

Für diese **Zielpopulation** wurden die Ergebnisse zweier Teilpopulationen (Behandlungssituationen) differenziert betrachtet: Die Kombinationsbehandlung von Dapagliflozin mit Insulin alleine (Insulin+Dapagliflozin) sowie mit Insulin+OAD jeweils gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Insulin+Metformin. Diese Vergleiche wurden mit den post-hoc Subgruppenauswertungen der Studie **D1690C00006** sowie mit den gepoolten Daten der Studien **D1690C00018** und **D1690C00019** durchgeführt.

### **Betrachtung der Ergebnisse für die Studienpopulation (Insulin±OAD+Dapagliflozin gegenüber Insulin±OAD±Metformin+Placebo)**

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die 5 mg- und die 10 mg-Dosis von Studie **D1690C00006** betrachtet. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die Dapagliflozin-Dosis nach 48 Wochen bei den mit 5 mg behandelten Patienten auf 10 mg erhöht wurde (5 mg → 10 mg) d. h. nach 104 Wochen hatten alle Patienten 10 mg Dapagliflozin erhalten. Die nach 104 Wochen dargestellten und beschriebenen Ergebnisse beziehen sich also zum einen auf die 5 mg → 10 mg-Gruppe und zum anderen auf die „reine“ 10 mg-Gruppe, also Patienten welche von der Randomisierung an der 10mg-Gruppe zugeordnet wurden. Die Ergebnisse werden für die Analyse, in der Patienten inklusiver einer Insulindosiserhöhung betrachtet wurden, dargestellt. Im Anschluß an die Ergebnisse der Studie D1690C00006 werden die Ergebnisse der gepoolten Subgruppen der Studien D1690C00018 und D1690C00019 zusammengefasst.

Bezüglich des **Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)** ergaben sich nach 24 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin±OAD+Dapagliflozin im Vergleich zu Insulin±OAD±Metformin+Placebo in beiden Dosisgruppen (MWD [95%-KI]: -0,50% [-0,65;-0,35] / -0,57% [-0,73;-0,4]). Dieser Effekt blieb auch nach 48 und nach 104 Wochen (*Repeated-Measurements-Analyse*) bestehen. Der Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen, sowie der Patienten, die ihre Insulindosis aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle erhöhen mussten, war nach 24, 48 und 104 Wochen unter der Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin statistisch signifikant geringer als im Vergleichsarm. Zwischen den Behandlungsgruppen (Insulin±OAD+Dapagliflozin gegen Insulin±OAD±Metformin+Placebo) gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede in der Gesamtrate der **Hypoglykämien**. Lediglich bei der Betrachtung der „anderen Hypoglykämien“ zeigte sich nach 48 Wochen ein statistisch signifikant höheres Auftreten bei den Patienten, die mit Insulin±OAD+Dapagliflozin (5 mg) behandelt wurden (OR [95%-KI]: 2,16 [1,03;4,53]). Kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

Patienten in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe erzielten nach 24 Wochen in den jeweiligen Dosisgruppen (5 mg / 10 mg) eine **Gewichtsreduktion** von im Mittel -0,82 kg / -1,42 kg, während das Gewicht bei Patienten unter Insulin±OAD±Metformin+Placebo konstant blieb (+0,53 kg). Dieser Behandlungsunterschied von -1,35 kg / -1,95 kg (95%-KI: [-1,89;-0,81] / [-2,49;-1,40]) war statistisch signifikant und wurde mit einer längeren Studiendauer größer (MWD [95%-KI] nach 104 Wochen: -2,74 [-3,80, -1,69] / -3,19 [-4,24, -2,14]). Hinzu kommt, dass nach 24, 48 und 104 Wochen ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten die mit Insulin±OAD+Dapagliflozin in beiden Dosierungen behandelt wurden, eine Gewichtsreduktion von mindestens 3% hatte. In der 10 mg-Gruppe waren es bis zu 24,5% der Patienten nach 48 Wochen und 21,3% der Patienten nach 2 Jahren. Eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion  $\geq 5\%$  zeigte in Insulin±OAD+Dapagliflozin-10mg nach zwei Jahren noch bei 13,5% der Patienten.

Nach 24 und 104 Wochen zeigte sich in der 10mg Dapagliflozingruppe ein statistisch signifikanter Unterschied in der systolischen **Blutdrucksenkung** zugunsten von Insulin±OAD+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -3,11 mmHg [-5,80;-0,42] / -3,98 mmHg [-7,18;-0,78]). Zur Woche 104 war der Unterschied auch für den diastolischen Blutdruck statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -2,04 mmHg [-3,88;-0,19]). Die stärkere systolische Blutdrucksenkung im 5 mg Dapagliflozinarm erreichte nur zum Zeitpunkt 48 Wochen statistische Signifikanz (MWD [95%-KI]: -2,89 mmHg [-5,74;-0,05]).

Während Patienten, die mit Insulin±OAD±Metformin+Placebo behandelt wurden, wesentlich mehr **Insulin** zur Blutzuckereinstellung benötigten (+5,08 IE/Tag, +10,53 IE/Tag und +18,34 IE/Tag nach 24, 48 und 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert), blieb die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin±OAD+Dapagliflozin behandelten Patienten in beiden Dosisgruppen (5 mg / 10 mg) stabil (Woche 24: -0,61 IE/Tag / -1,16 IE/Tag, Woche 48: 0,30 IE/Tag / -0,70 IE/Tag und Woche 104: 1,58 IE/Tag / -0,83 IE/Tag). Diese Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant und wurden mit längerer Studiendauer immer größer (MWD [95%-KI] nach 24 Wochen (5 mg / 10 mg): -5,69 IE/Tag [-8,25;-3,13] / -6,23 IE/Tag [-8,84;-3,63], nach 48 Wochen (5 mg / 10 mg): -10,24 IE/Tag [-14,26;-6,21] / -11,24 IE/Tag [-15,30;-7,17] und nach 104 Wochen (5 mg→10 mg / 10 mg): -16,76 IE/Tag [-23,05;-10,48] / -19,17 IE/Tag [-25,45;-12,89]). Patienten, die ohne Dapagliflozin behandelt wurden, benötigten damit fast bis zu 20 internationale Einheiten mehr Insulin als die Patienten welche Dapagliflozin in Kombination mit Insulin erhalten haben.

Der Anteil der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduzieren konnten, war in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe höher als in der Insulin±OAD±Metformin+Placebo-Gruppe. Für die Dapagliflozin 10 mg-Gruppe war der Unterschied sowohl nach 24, 48 als auch nach 104 Wochen signifikant (OR [95%-KI]: 2,04 [1,14;3,66] / 1,87 [1,04;3,33] / 2,62 [1,35;5,07]), während dies bei der 5 mg-Gruppe erst nach der Dosiserhöhung auf 10 mg nur nach 104 Wochen (5 mg→10 mg) der Fall war (OR [95%-KI]: 1,96 [1,00;3,84]).

Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** (78,3% / 80,1% in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe versus 78,2% in der Insulin±OAD±Metformin+Placebo-Gruppe nach 104 Wochen), der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (15,1% / 18,4% in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe versus 19,8%, in der Insulin ±OAD+Placebo-Gruppe nach 104 Wochen), oder der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** (9,4% / 5,6% in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe versus 6,6%, in der Insulin±OAD±Metformin+Placebo-Gruppe nach 104 Wochen), konnte weder nach 24, 48 noch nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Unter Insulin±OAD+Dapagliflozin hatten die Patienten nach 24, 48 und 104 Wochen in beiden Dosisgruppen signifikant häufiger Anzeichen für eine **Genitalinfektion** (12,7% / 14,3% in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe versus 3,0% in der Insulin ±OAD±Metformin+Placebo-Gruppe nach 104 Wochen). Anzeichen für eine **Harnwegsinfektion** traten lediglich nach 104 Wochen statistisch signifikant häufiger bei

Patienten unter Insulin±OAD+Dapagliflozin auf (13,2% / 13,8% versus 5,6%). Die Ereignisse waren in den meisten Fällen lediglich leicht bis mittelschwer in der Ausprägung und mit den gängigen Behandlungsmethoden einfach zu behandeln.

Bezüglich **kardialer Ereignisse** gab es keine signifikanten Unterschiede und damit keinen Schaden für Insulin±OAD+Dapagliflozin im Vergleich zu Insulin±OAD±Metformin+Placebo. Nach 24 Wochen hatte ein Anteil von 4,2% / 4,6% in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe und ein Anteil von 5,1% in der Insulin±OAD±Metformin+Placebo-Gruppe ein solches Ereignis. Nach 48 Wochen war der Anteil 7,1% / 5,1% in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe und 9,6% in der Insulin OAD+Placebo-Gruppe und nach 104 Wochen war der Anteil in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe 9,9% / 9,2% und 13,2% in der Insulin±OAD±Metformin+Placebo-Gruppe.

**Betrachtung der Ergebnisse für die Zielpopulation (Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin+Placebo)**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie **D1690C00006** für die 5 mg und die 10 mg Dosis der Zielpopulation betrachtet. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass für die Patientengruppe, die nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg Dapagliflozin umgestellt wurde, keine Daten vorliegen d. h. zum Zeitpunkt 104 Wochen beziehen sich die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse lediglich auf die „reine“ 10 mg-Gruppe, also Patienten welche von der Randomisierung an der 10mg-Gruppe zugeordnet wurden. Die Ergebnisse werden für die Analyse, in der Patienten inklusiver einer Insulindosierhöhung betrachtet wurden, dargestellt. Im Anschluß an die Ergebnisse der Studie D1690C00006 werden die Ergebnisse der gepoolten Subgruppen der Studien D1690C00018 und D1690C00019 zusammengefasst.

Bezüglich des **Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)** ergaben sich zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin im Gegensatz zur Vergleichsgruppe (Insulin+Metformin+Placebo) in den beiden Dosisgruppen 5 mg / 10 mg (MWD [95%-KI]: -0,65 [-0,88;-0,41] / -0,71 [-0,95;-0,47] zum Zeitpunkt 24 Wochen; -0,70 [-0,95;-0,44] / -0,65 [-0,90;-0,40] zum Zeitpunkt 48 Wochen und für 10 mg zum Zeitpunkt 104 Wochen -0,43 [-0,75;-0,12]). Der Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen sowie der Patienten, die ihre Insulindosis aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle erhöhen mussten, war nach 24, 48 und 104 Wochen unter der Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin signifikant geringer (OR [95%-KI]: 0,49 [0,25;0,99] nach 104 Wochen in der 10 mg-Gruppe).

Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen (Insulin+OAD+Dapagliflozin gegen Insulin+Metformin+Placebo) gab es weder nach 24, 48 noch nach 104 Wochen signifikante Unterschiede beim Auftreten von **Hypoglykämien**.

Durch das Geschlecht der Patienten ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien mit Ausnahme einer Interaktion

in der Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg-Behandlung im Vergleich zu der Behandlung mit Insulin+Metformin+Placebo (Interaktionstest:  $I^2=69,5\%$ ;  $p=0,07$ ). Allerdings kann aufgrund der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse in beiden Subgruppen nicht von einem validen Ergebnis ausgegangen werden. Durch das Alter der Patienten ergab sich bezüglich der Veränderung der Blutzuckerwerte sowie für Hypoglykämien kein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Patienten in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe erzielten nach 24 Wochen in den jeweiligen Dosisgruppen eine **Gewichtsreduktion** von im Mittel -1,02 kg / -1,35 kg, während das Gewicht bei Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden ganz leicht zunahm (0,15 kg). Dieser Behandlungsunterschied von -1,14 kg / -1,78 kg (95%-KI: [-1,97;-0,31] / [-2,60;-0,95]) war statistisch signifikant und wurde mit längerer Studiendauer größer (MWD [95%-KI], nach 104 Wochen in der 10 mg-Gruppe: -2,69 kg [-4,28;-1,11]). Statistisch signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von  $\geq 5\%$  gab es zwischen den Gruppen nicht. Ein Trend zugunsten Insulin+OAD+Dapagliflozin ist jedoch erkennbar (nach 48 Wochen war das OR [95%-KI]: 4,31 [0,91;20,40] und nach 104 Wochen 3,04 [0,95;9,75]).

Für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Geschlecht beim Vergleich Insulin+OAD+Dapagliflozin 10 mg versus Insulin+Metformin+Placebo ( $I^2=50,5\%$ ;  $p=0,16$ ). Jedoch war der Effekt gleichgerichtet und die Interaktion war nicht konsistent in den Operationalisierungen (Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 und Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%), somit kann von einer Effektmodifikation nicht ausgegangen werden.

Für den Endpunkt „**Blutdrucksenkung**“ ergab der Vergleich von Insulin+OAD+Dapagliflozin mit Insulin+Metformin+Placebo zum Zeitpunkt 48 Wochen eine statistisch signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von Dapagliflozin 10 mg (MWD [95%-KI]: -5,49 mmHg [-9,87;-1,11] systolisch; -2,92 mmHg [-5,44;-0,41] diastolisch). Darüber hinaus unterschieden sich die Gruppen nicht von einander.

Hinsichtlich der systolischen Blutdrucksenkung ergab sich anhand von Interaktionstests ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $I^2=74,7\%$ ;  $p=0,05$ ). Der Effekt war jedoch gleichgerichtet und nur in einer der beiden Dosierungsgruppen. Bezüglich der diastolischen Blutdrucksenkung ergab sich keine Interaktion. Hinsichtlich der Blutdrucksenkung ergab sich anhand von Interaktionstests (mit Ausnahme eines Interaktionstests ( $I^2=81,4\%$ ;  $p=0,02$ ), der aber aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen und der Inkonsistenz mit den anderen Interaktionstests keine valide Aussagekraft hat) kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

Während Patienten, die mit Insulin+Metformin+Placebo behandelt wurden, wesentlich mehr **Insulin** zur Blutzuckereinstellung benötigten (+2,38 IE/Tag, +5,05 IE/Tag und +13,50 IE/Tag nach 24, 48 und 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert), blieb die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin+OAD+Dapagliflozin behandelten Patienten in der 5 mg

Gruppe konstant bzw. konnte im 10 mg Dapagliflozinarm reduziert werden (0,29 IE/Tag / -2,34 IE/Tag, 0,73 IE/Tag / -2,15 IE/Tag und -0,14 IE/Tag). Diese Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren in der Insulin+OAD+Dapagliflozin- 10 mg versus Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant und wurden mit längerer Studiendauer immer größer (MWD [95%-KI] nach 24 Wochen : -4,72 [-8,40;-1,03], nach 48 Wochen -7,20 [-13,52;-0,88]), sodass nach 104 Wochen in der 10 mg Dapagliflozingruppe 13,63 IE Insulin täglich eingespart wurden im Vergleich zu Insulin+Metformin+Placebo (95%-KI: -23,90;-3,37). Bei Patienten, die ohne Dapagliflozin behandelt wurden, eskalierte deren tägliche Insulindosis.

Für keine der beiden Behandlungsoptionen ergab sich ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer Insulin-Dosisreduzierung von  $\geq 10\%$ .

Für den Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht bzw. zwischen Alter und Behandlung in der Gruppe Insulin+Dapagliflozin+OAD im Vergleich zur Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe.

Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** (83,5% in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe versus 86,4% in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe nach 104 Wochen), der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (17,6% in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe versus 21,2% in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe nach 104 Wochen) und der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** (8,2% in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe versus 6,1%, in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe nach 104 Wochen), konnte weder nach 24, 48 noch nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In Woche 24 war die Anzahl der Patienten mit Anzeichen einer **Genitalinfektion** oder **Harnwegsinfektion** in den Dapagliflozin behandelten Gruppen nicht signifikant erhöht. Die Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine **Harnwegsinfektionen** war nach 48 Wochen in der 5 mg-Gruppe erhöht (OR [95%-KI]: 8,90 [1,11;71,46]). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich weiterhin nach 104 Wochen in der Anzahl der Patienten mit Anzeichen einer Genitalinfektion (14,1% versus 3,0%: OR [95%-KI]: 5,26 [1,13;24,39]) und Anzeichen einer Harnwegsinfektion (11,8% versus 1,5% OR [95%-KI]: 8,67 [1,08;69,53]) für die Dapagliflozin 10 mg-Gruppe.

Hinsichtlich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion ( $I^2=64,6$ ;  $p=0,09$ ) bezüglich des Geschlechts, jedoch war weder diese Interaktion nicht konsistent in den Operationalisierungen, noch war der Effekt unterschiedlich zwischen den Geschlechtern. Hinsichtlich der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse fand sich ein positiver Interaktionstest bezüglich des Alters ( $I^2=49,2\%$ ;  $p=0,16$ ). Dieser war aber aufgrund der geringen Ereigniszahlen und der geringen Patientenzahlen in der Subgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen ebenfalls nicht valide. Weitere signifikante Interaktionstests konnten nicht gezeigt werden.

Zu keinem Zeitpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate **kardialer Ereignisse**.

Hinsichtlich dieses Endpunktes ergab sich anhand von Interaktionstests kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und das Alter der Patienten.

Zusätzlich wurden die Daten der Studien **D1690C00018** und **D1690C00019** gepoolt und ebenfalls der Vergleich für Teilpopulation Insulin+OAD+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Folgenden beschrieben:

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich nach 24 und 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin im Gegensatz zur Vergleichsgruppe (MWD [95%-KI]: -0,52% [-0,68;-0,36] Zeitpunkt 24 Wochen; -0,51% [-0,69;-0,34] Zeitpunkt 52 Wochen in der Zielpopulation inklusiver Patienten mit einer Insulindosiserhöhung). Sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen gab es einen signifikant höheren Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten (OR [95%-KI]: 0,21 [0,12;0,36] / 0,24 [0,16;0,38]).

Nach 24 Wochen war die Gesamtrate der **Hypoglykämien** in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe gegenüber der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe signifikant erhöht (OR [95%-KI]: 1,64 [1,02;2,63]). Das lag an häufiger vorkommenden „anderen Hypoglykämien“. Nach 52 Wochen erhöhte sich die Gesamtrate an leichten Hypoglykämien deutlicher im Vergleichsarm, sodass die Gesamtrate an Hypoglykämien vergleichbar war zwischen den beiden Therapiegruppen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,84;2,00]), allerdings blieb die Rate „anderer Hypoglykämien“ unverändert höher im Insulin+OAD+Dapagliflozin-Arm (OR [95%-KI]: 10,08, [1,31;77,47]).

Bezüglich der **Gewichtsreduktion** zeigte sich sowohl nach 24 wie auch nach 52 Wochen ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe gegenüber der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe (MWD [95%-KI]: -1,95kg [-2,59;-1,30] Zeitpunkt 24 Wochen; -1,89 kg [-2,69;-1,09] Zeitpunkt 52 Wochen) in der Zielpopulation, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung hatten inkludierte. Bei der Betrachtung der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% ergab sich nach 24 Wochen ein signifikanter Unterschied zugunsten der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe (OR [95%-KI]: 3,14 [1,47;6,71]). Dieser Effekt war nach 52 Wochen nicht mehr signifikant (OR [95%-KI]: 1,75 [0,92;3,32]).

Der Vergleich Insulin+OAD+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo zeigte nach 24 und 52 Wochen bezüglich der systolischen **Blutdrucksenkung** einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -2,89 mmHg [-5,35;-0,44] Zeitpunkt 24 Wochen; -3,74 mmHg [-6,33;-1,16] Zeitpunkt 52 Wochen). Bezüglich der diastolischen Blutdrucksenkung ergab sich nach 24 Wochen kein signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -1,44 mmHg [-3,04;0,17]), nach

52 Wochen war ein Effekt zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -2,24 mmHg [-4,04;-0,44]) zu erkennen.

Bezüglich der **Veränderung der täglichen Insulindosis** gab es sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Metformin+Placebo (MWD [95%-KI]: -3,3 IE/Tag [-5,5;-1,2] nach 24 Wochen und -5,3 IE/Tag [-8,9;-1,7] nach 52 Wochen) d. h. die Patienten, die ohne Dapagliflozin behandelt wurden benötigten mehr Insulin. Die Rate an Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduzieren konnten unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht signifikant. (OR [95%-KI]: 1,10 [0,48;2,48] nach 24 Wochen und 2,13 [0,83;5,49] nach 52 Wochen).

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** (OR [95%-KI]: 1,09 [0,72;1,64] nach 24 Wochen und 1,37 [0,87;2,16] nach 52 Wochen), der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (OR [95%-KI]: 0,69 [0,36;1,31] nach 24 Wochen und 0,74 [0,44;1,25] nach 52 Wochen), und der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** (OR [95%-KI]: 0,82 [0,33;2,04] nach 24 Wochen und 0,70 [0,34;1,47] nach 52 Wochen), zwischen den Behandlungsoptionen Insulin+OAD+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo. Bei Patienten mit einer Insulin+OAD+Dapagliflozin-Behandlung war die Rate der Patienten mit Anzeichen für Genitalinfektionen statistisch signifikant höher (OR [95%-KI]: 6,56 [1,50;28,69] nach 24 Wochen und 5,66 [1,67;19,18] nach 52 Wochen). Die Rate bei Patienten mit Anzeichen für Harnwegsinfektionen unterschied sich in den beiden Behandlungsarmen nicht signifikant voneinander (OR [95%-KI]: 2,38 [0,93;6,06] nach 24 Wochen und 2,18 [1,00;4,77] nach 52 Wochen).

Zu keinem Zeitpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate **kardialer Ereignisse**.

#### **Betrachtung der Ergebnisse für die Zielpopulation (Teilpopulation der Patienten die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin alleine (ohne weitere OAD) behandelt wurden)**

Zunächst werden die Ergebnisse der Studie **D1690C00006** für die 5 mg und die 10 mg Dosis der Zielpopulation betrachtet. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass für die Patientengruppe, die nach 48 Wochen von 5 mg auf 10 mg Dapagliflozin umgestellt wurde, keine Daten vorliegen d. h. zum Zeitpunkt 104 Wochen beziehen sich die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse lediglich auf die „reine“ 10 mg-Gruppe, also Patienten welche von der Randomisierung an der 10 mg-Gruppe zugeordnet wurden. Die Ergebnisse werden für die Analyse in der Patienten, inklusiver einer Insulindosiserhöhung betrachtet wurden, dargestellt. Im Anschluß an die Ergebnisse der Studie **D1690C00006** werden die Ergebnisse der gepoolten Subgruppen der Studien **D1690C00018** und **D1690C00019** zusammengefasst.

Bezüglich des **Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)** ergaben sich zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+Dapagliflozin im

Gegensatz zur Vergleichsgruppe (Insulin+Metformin+Placebo) in beiden Dosisgruppen (5 mg/ 10 mg) (MWD [95%-KI]: -0,70% [-0,95;-0,44] / -0,71% [-0,97;-0,45] zum Zeitpunkt 24 Wochen; -0,58% [-0,85;-0,32] / -0,64% [-0,90;-0,37] zum Zeitpunkt 48 Wochen; -0,45% [-0,78;-0,12] zum Zeitpunkt 104 Wochen nur 10 mg). Nach 48 und 104 Wochen zeigten sich auch bei diesem Vergleich statistisch signifikant weniger Studienabbrüche aufgrund unzureichender Wirksamkeit zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Zwischen den Behandlungsgruppen (Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo) gab es weder nach 24, 48 noch nach 104 Wochen statistisch signifikante Unterschiede in der Gesamtrate der **Hypoglykämien**.

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle anhand des HbA1c-Wertes ergab sich ein Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion durch das Alter der Patienten im Vergleich von Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo ( $I^2=75\%$ ;  $p=0,05$ ). Diese Interaktion war durch die geringe Patientenzahl der  $\geq 65$ -jährigen Subgruppe nicht aussagekräftig. In der Subgruppenanalyse der Hypoglykämien getrennt nach Geschlecht ergab sich anhand von Interaktionstests ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten in der Insulin+Dapagliflozin 10 mg-Gruppe im Vergleich zur Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe ( $I^2=51,4\%$ ;  $p=0,15$ ). Aufgrund der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse in beiden Subgruppen kann nicht von einem validen Ergebnis ausgegangen werden.

Die **Reduktion des Körpergewichts** vom Ausgangswert war zu allen Zeitpunkten in der Insulin+Dapagliflozin 10 mg-Gruppe im Gegensatz zur Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe statistisch signifikant größer (MWD [95%-KI]: -1,37 kg [-2,27;-0,48] zum Zeitpunkt 24 Wochen; -1,63 kg [-2,85;-0,41] zum Zeitpunkt 48 Wochen; -1,67kg [-3,29;-0,05] zum Zeitpunkt 104 Wochen). Es ergaben sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von  $\geq 5\%$ . (OR [95%-KI]: 1,39 [0,22;8,59] nach 48 Wochen und 1,69 [0,47;6,08] nach 104 Wochen.).

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht / Alter unabhängig von der betrachteten Operationalisierung.

Die stärkere **Blutdrucksenkung** zu den Zeitpunkten 48 und 104 Wochen im Insulin+Dapagliflozin-Arm war im Vergleich zum Insulin+Metformin+Placebo statistisch signifikant für systolische Blutdrucksenkung im 5 mg Arm zum Zeitpunkt 48 Wochen (MWD [95%-KI]: -5,02 mmHg [-9,61;-0,44] sowie für diastolische Blutdrucksenkung im 10 mg Arm zum Zeitpunkt 48 und 104 Wochen (MWD [95%-KI]: -3,05 mmHg [-5,77;-0,33] zum Zeitpunkt 48 Wochen; -3,67 mmHg [-6,57;-0,76] zum Zeitpunkt 104 Wochen).

Hinsichtlich der systolischen Blutdrucksenkung ergab sich anhand von Interaktionstests ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten in der mit Insulin+Dapagliflozin 5 mg/10 mg behandelten Gruppe im Vergleich zu Insulin+Metformin+Placebo ( $I^2=69,1\%$ ;  $p=0,07$  und  $I^2=77,6\%$ ;  $p=0,03$ ). Jedoch war der

Effekt in beiden Subgruppen gleichgerichtet und hinsichtlich der systolischen Blutdrucksenkung fand sich keine Interaktion mehr. Hinsichtlich der Blutdrucksenkung ergab sich anhand von Interaktionstests kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten

Während sich nach 24 Wochen hinsichtlich der **Änderung der Insulindosis** lediglich zwischen der Insulin+Dapagliflozin 5 mg-Gruppe und Insulin+Metformin+Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte (MWD [95%-KI]: -3,69 IE [-7,18;-0,20]), konnten nach 48 und 104 Wochen (anhand des *Repeat Measurements*-Modell) für beide Dosisgruppen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+Dapagliflozin gezeigt werden (MWD nach 104 Wochen in der 10 mg-Gruppe: -18,74 IE [-30,22;-7,27;]). Patienten, die ohne Dapagliflozin behandelt wurden, benötigten damit eine höhere tägliche Insulindosis.

Nach 104 Wochen gab es einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Insulin-Dosisreduzierung von mehr als 10% (OR [95%-KI]: 3,48 [1,07;11,31]).

Für den Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung weder für das Geschlecht noch für das Alter. Bei der Betrachtung der Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben, zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ( $I^2=47,2$ ;  $p=0,17$ ). Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Altersgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen und der gleichgerichteten Effekte in beiden Subgruppen, kann allerdings nicht von einem validen Ergebnis ausgegangen werden.

Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** (71,0% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe versus 86,4% in der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe nach 104 Wochen) gab es nach 104 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Insulin+Dapagliflozin (10 mg)-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,39 [0,16;0,93]). Nach 24 Wochen (OR [95%-KI]: 0,49 [0,24;0,99]) und nach 48 Wochen (OR [95%-KI]: 0,39 [0,18;0,85]) war dieser Unterschied in der 5 mg-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant. Keine Unterschiede ergaben sich bei der Betrachtung der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** und **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**.

Signifikant erhöhte Raten zeigten sich bei der Anzahl der Patienten mit Anzeichen einer **Harnwegsinfektion** in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe nach 104 Wochen in der 10 mg-Gruppe (OR [95%-KI]: 9,75 [1,20;79,27]).

In der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion durch das Geschlecht im Vergleich Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo ( $I^2=71,2\%$ ;  $p=0,06$ ). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen kann nicht von einer aussagekräftigen Interaktion ausgegangen werden. Weitere Hinweise auf Interaktionen ergaben sich bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Anzeichen für eine Genital- / Harnwegsinfektion nicht.

Die Anzahl der **kardialen Ereignisse** war ähnlich und in beiden Gruppen gering. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Hinsichtlich der Inzidenz kardialer Ereignisse ergab sich anhand von Interaktionstests kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht oder das Alter der Patienten im Vergleich von Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der gepoolten Subgruppendaten der Studien **D1690C00018** und **D1690C00019** für den Vergleich Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo zusammengefasst:

Bezüglich des **Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)** ergaben sich zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+Dapagliflozin im Gegensatz zur Vergleichsgruppe (MWD [95%-KI]: -0,40% [-0,63;-0,17] zum Zeitpunkt 24 Wochen; -0,46% [-0,73;-0,20] zum Zeitpunkt 52 Wochen).

Weder nach 24 Wochen noch nach 52 Wochen gab es statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen (Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo) bezüglich der **Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie** (OR [95%-KI]: 1,56 [0,84;2,89] / OR [95%-KI]: 1,56 [0,89;2,74]). Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien oder schwerwiegende Hypoglykämien sind in den gepoolten Daten der Studien nicht aufgetreten.

Bezüglich der **Gewichtsreduktion** zeigte sich zu beiden Zeitpunkten ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe gegenüber der Insulin+Metformin+Placebo-Gruppe (MWD [95%-KI]: -2,16kg [-3,09;-1,22] zum Zeitpunkt 24 Wochen; -2,18 kg [-3,45;-0,90] zum Zeitpunkt 52 Wochen). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich auch bei der Betrachtung der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 24 Wochen (OR[95%-KI]: 5,33 [2,28;12,45]) und nach 52 Wochen (OR [95%-KI]: 2,66 [1,25;5,66] ) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Bezüglich der **Blutdrucksenkung** zeigte der Vergleich Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo keinen signifikanten Unterschied.

Bezüglich der **Änderung der täglichen Insulindosis** gab es zu beiden Studienzeitpunkten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Metformin+Placebo (MWD [95%-KI]: -5,3 IE/Tag [-8,9;-1,7] zum Zeitpunkt 24 Wochen; -6,6 IE/Tag [-12,2;-1,0] zum Zeitpunkt 52 Wochen). Die Rate an Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduzieren konnten, unterschied sich nicht signifikant zwischen Insulin+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Metformin+Placebo.

Es gab bezüglich der „Unerwünschten Ereignisse“ keine statistisch signifikanten Unterschiede mit Ausnahme in der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** nach 52 Wochen zugunsten von Insulin+Metformin+Placebo (OR [95%-KI]: 2,15 [1,08;4,27]). Bezüglich der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (OR [95%-

KI]: 0,57 [0,22;1,47] nach 24 Wochen und 0,92 [0,47;1,83] nach 52 Wochen), und der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** (OR [95%-KI]: 0,88 [0,26;2,96] nach 24 Wochen und 0,93 [0,36;2,37] nach 52 Wochen) gab es zwischen den Behandlungsoptionen Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Metformin+Placebo keinen Unterschied. Es gab zu beiden Zeitpunkten signifikant mehr Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion (OR [95%-KI]: 8,79 [1,82;42,44] nach 24 Wochen und 6,64 [1,75;25,29] nach 52 Wochen) im Insulin+Dapagliflozin-Arm. Auch zeigte sich eine erhöhte Rate bei Patienten mit Anzeichen für Harnwegsinfektionen (OR [95%-KI]: 3,26 [1,33;8,00] nach 52 Wochen jedoch nicht nach 24 Wochen (OR [95%-KI]: 2,46 [0,80;7,59]).

Zu keinem Zeitpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate **kardialer Ereignisse**.

#### 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. Benennen Sie*

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

###### 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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

#### 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 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

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

Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

*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 4-123: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
<Studie 1>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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 4.3.1.3.1.2.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

#### 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. Benennen Sie*

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

##### 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-G. 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-G.*

Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

#### 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 4-125: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 4.3.1.3.1.2.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

#### 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. Benennen Sie

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### 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 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

#### **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.*

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den Erläuterungen des G-BA im Beratungsgespräch folgend für zwei verschiedene Behandlungssituationen dargestellt: Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD (Hein, 2012). Zur Beantwortung der Fragestellung lagen drei relevanten Studie vor (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019), welche gemäß der Fragestellung für die beiden Behandlungssituationen ausgewertet wurden.

Die in den Studien betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Darüber hinaus wurden Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt (siehe dazu auch Abschnitt 4.5.4). Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Die drei Studien sind randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studien und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib. In die Studie D1690C00006 wurden Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die mit einer Insulin-Monotherapie vorbehandelt waren oder mit einer Kombination aus Insulin und einem oder zwei OAD. In den Studien D1690C00018 und D1690C00019 wurden Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus und einer kardiovaskulären Vorerkrankung eingeschlossen, welche mit vielen unterschiedlichen Antidiabetika vorbehandelt wurden. Eine große Subgruppe dieser Studien erhielt Insulin-Monotherapie oder Insulin in Kombination mit einem oder zwei OAD als Vorbehandlung. Für die Beantwortung der Fragestellung in Rahmen dieser Kodierung wurden diese Subgruppen extrahiert und zusammengelegt, da die Studien parallel laufen und die Einschlusskriterien sich bis auf das Merkmal Hypertonie nicht voneinander unterscheiden.

In den drei Studien wurde die vor der Studie angewendete Behandlung fortgesetzt.

Die Studie D1690C00006 wird als Gesamtes beurteilt und ergänzend zu den Daten wurden hierzu, entsprechend dem Ergebnis des G-BA-Beratungsgesprächs, dabei jeweils zwei Behandlungssituationen separat betrachtet:

1. Das Stratum, in dem die Patienten mit Insulin in Kombination mit OAD vorbehandelt waren, lieferte die Basis für die Untersuchung der Fragestellung in der Behandlungssituation Dapagliflozin als Kombinationstherapie zu Insulin und einem oder zwei OAD. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (80%) in diesem Stratum erhielt Metformin als einziges OAD additiv zu Insulin. Weitere 13,75% der Patienten erhielten Metformin und ein weiteres OAD. Somit liefern Daten aus diesem Stratum valide Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellung (Dapagliflozin+Insulin+einem oder zwei OAD gegenüber Insulin+Metformin). Aufgrund der stratifizierten Randomisierung ist das Vorhandensein von Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen auszuschließen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wurde für alle betrachteten Endpunkte als niedrig bewertet. Daher ist die Studie (bzw. Resultate dieses Stratums) geeignet, im Fall statistisch signifikanter Ergebnisse, Hinweise, z.B. für einen Zusatznutzen abzuleiten.
2. Darüber hinaus wurde die Studie D1690C00006 zur Beantwortung der Fragestellung in der Behandlungssituation von Dapagliflozin als Add-on Therapie zur Insulin-Monotherapie herangezogen. Da innerhalb des entsprechenden Stratums kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) möglich war, wurden post-hoc Vergleiche angestellt zwischen Patienten, die Dapagliflozin zusätzlich zu ihrer bestehenden Insulin Monotherapie erhielten und Patienten, die ihre bestehende Behandlung mit Insulin und Metformin fortsetzten. Den Baseline-Charakteristika in den Tabellen Tabelle 4-18, Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 kann entnommen werden, dass es keine relevanten Unterschiede bezüglich der betrachteten Merkmale wie z.B. Gewicht, BMI, Baseline-Charakteristika und Diabetesdauer gab und kann daher als strukturgleich angesehen werden. Daher ist die vorgelegte Studie für diesen Teilaspekt der Fragestellung (bzw. Resultate dieses Vergleichs) geeignet,

im Fall statistisch signifikanter Ergebnisse, Hinweise, z.B. für einen Zusatznutzen, zu liefern.

Auch die gepoolten Studien D1690C00018 / D1690C00019 wurden entsprechend der vom G-BA in den einzelnen Behandlungssituationen festgelegten Vergleichstherapien in der gleichen Art und Weise nachanalysiert wie die Studie D1690C00006.

Die Patientencharakteristika für die Teilpopulation Insulin in Kombination mit OAD sind in Tabelle 4-15, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 dargestellt. Sie sind in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Auch für die Teilpopulation Insulin-Monotherapie sind die Behandlungsgruppen, die mit Insulin+Dapagliflozin bzw. Insulin+Metformin+Placebo behandelt wurden, in Bezug auf ihre *Baseline*-Charakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-18, Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20).

Die Strukturgleichheit der Patienten in klinischen Studien wird neben der Randomisierung auch durch die Einschlusskriterien der Studie erreicht. Daher werden die post-hoc durchgeführten Vergleiche zwischen Patientengruppen innerhalb einer Studie (bzw. eines Studienpools) als adäquat betrachtet auch wenn die Vergleiche nicht innerhalb eines durch die Vorbehandlung definierten Stratum erfolgen. Diese Vergleiche sind erforderlich, um den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung zu entsprechen. Die Aussagekraft eines solchen Nachweises wird allerdings gegenüber eines ‚randomisierten Vergleichs‘ innerhalb eines Stratum als geringfügig herabgesetzt eingestuft. Somit lassen sich auf der Basis von 2 Studien der Evidenzstufe 1b im Falle für die Behandlungssituation von Dapagliflozin in der Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OADs grundsätzlich Belege ableiten. Die Nachweise für die Behandlungssituation der Kombination von Dapagliflozin nur mit Insulin sind grundsätzlich geeignet, Hinweise abzuleiten. Im Fall, dass die Studie D1690C00006 bzw. die gepoolten Studien D1690C00018 / D1690C00019 inkonsistente Ergebnisse für einzelne Endpunkte aufweisen, führt dies zu einer Abwertung der Beweissicherheit, von einem Beleg auf einen Hinweis, bzw. von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten post-hoc Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG, 2011b). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-) Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inkl. Angabe von 95% Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten ohne, dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. Auch wurden post-hoc statistische Tests unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten / bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Effektschätzer und Signifikanzen, die für die Verlängerungsphase einer Studie berechnet werden, müssen mit besonderer Vorsicht interpretiert werden, da der Anteil der Patienten, die die Studie abbrechen oder eine Notfall-Medikation erhalten in der Verlängerungsphase ansteigt.

#### **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. 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.*

Die hier betrachtete Patientenpopulation schließt erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 ein, die unter Insulin mit oder ohne einem oder zwei weiteren OAD, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Die Indikation für eine Insulintherapie wird häufig nach Versagen der Therapie mit OAD gestellt, meist 5-10 Jahre nach Diabetes-Manifestation (AkdÄ, 2009). Die Insulinbehandlung wird dabei entweder als Monotherapie oder in Kombination mit OAD durchgeführt. Die Vorteile der Kombinationstherapie sind abhängig vom jeweiligen verwendeten OAD und können in der einfacheren Anwendung des Insulins sowie der Einsparung der Insulindosis liegen und damit auch zur Vermeidung der bekannten Nebenwirkungen einer Insulintherapie wie Wassereinlagerungen, Hypoglykämien und Gewichtszunahmen beitragen. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen bekommt dabei einen besonderen Stellenwert, da insbesondere die viszerale Adipositas das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen erhöht und die Insulinresistenz verstärkt. Zudem konnte in einer randomisierten, offenen Studie mit verschiedenen Insulin-Behandlungsregimen gezeigt werden, dass das erhöhte Auftreten von Hypoglykämien sowie Gewichtszunahmen mit einer geringeren

Therapiezufriedenheit assoziiert sind. Auch der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten (Farmer et al., 2011).

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronische Erkrankung mit progredientem Verlauf, der gekennzeichnet ist durch die fortschreitende periphere Insulinresistenz sowie durch den Funktionsverlust der Inselzellen des Pankreas. Für die Blutzuckerkontrolle werden häufig sehr hohe Dosen der antihyperglykämischen Medikamente notwendig. Patienten bei denen die Indikation für eine Insulintherapie besteht, befinden sich zumeist im fortgeschrittenen Stadium der Diabetes-Erkrankung. Eine Insulindosiserhöhung wird häufig über die Therapiedauer notwendig um die glykämische Kontrolle zu gewährleisten. In der UKPDS-Studie (UKPDS 17) konnte nach 9-jähriger Studiendauer mittels Insulintherapie keine normnahe Einstellung des Blutzuckers ohne vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien erreicht werden (Turner et al., 1996).

Vor dem Hintergrund der o.g. Aspekte scheinen viele OAD weniger geeignet zu sein, in Kombination mit Insulin das Therapieziel einer effektiven und langanhaltenden Blutzuckersenkung unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahmen, zu erreichen. Gerade diese beiden unerwünschten Begleiterscheinungen treten häufig bei Sulfonylharnstoffen, Gliniden und den in Deutschland nicht mehr zu Lasten der GKV verordnungsfähigen Glitazonen auf. Bisher konnte nur durch die additive Gabe von Metformin ein günstiger Einfluss auf den Gewichtsverlauf und die Insulindosis erzielt werden (Matthaei et al., 2009). Bekannterweise kommt es im Verlauf der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen bei den meisten Patienten zum Wirkverlust (Sekundärversagen der Sulfonylharnstoffe) (Kahn et al., 2006). Zudem sind alle OAD, die die Insulinsekretion stimulieren, abhängig von der Insulinproduktion durch die Betazellen des Pankreas. Da es aber im Verlauf der Diabeteserkrankung zu einer progressiven Verschlechterung der Inselzellfunktion des Pankreas kommt, ist die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium erschwert.

Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetiker, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können.

Dapagliflozin ist solch eine neue Behandlungsoption und ist bisher das erste und das einzige zugelassene Medikament seiner Wirkstoffklasse zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. Dapagliflozin ist ein Vertreter der so genannten SGLT-2-Inhibitoren. Bei SGLT-2 handelt es sich um ein Carrier-Protein, das in der menschlichen Niere im S1- und S2-Segment des proximalen Tubulus 90% der Glukose aus dem Primärharn in das Blut rückresorbiert. Die restlichen 10% werden über den SGLT-1 Transporter rückresorbiert, welcher im S3-Segment des proximalen Tubulus lokalisiert ist und eine sehr hohe Glukoseaffinität besitzt (Brooks und Thacker, 2009). SGLT-2-Inhibitoren hemmen den renalen natriumabhängigen Glukosetransport in den Nierentubuli selektiv und fördern so die konzentrationsabhängige Ausscheidung von Glukose über den Urin. Dies führt sowohl zu einer Senkung des Blutzuckers, als auch zu einem direkten Abtransport von Kalorien aus dem Körper und damit

zu einem möglichen Gewichtsverlust. Da die Menge der Glukose, die von den Nieren ausgeschieden wird, von der Blutglukosekonzentration abhängig ist und die Aktivität des SGLT-1-Transporters von der Hemmung unbeeinflusst bleibt, ist das Hypoglykämie-Risiko gering (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012a). Der Wirkmechanismus von Dapagliflozin ist unabhängig von der Insulinproduktion durch die Betazellen des Pankreas und von der peripheren Insulinsensitivität. Somit kann Dapagliflozin auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium angewendet werden und ist deshalb dafür geeignet, die antihyperglykämische Wirksamkeit des Insulins zu komplementieren, bei gleichzeitiger positiver Beeinflussung der bekannten Nebenwirkungen einer Insulintherapie.

Die gesamte **Studienpopulation** der Studie D1690C00006 (Insulin±OAD+Dapagliflozin gegen Insulin±OAD, d. h. unabhängig von der Einnahme weiterer OAD) wurde für die Betrachtung des Zusatznutzens herangezogen.

Eine Quantifizierung des Zusatznutzens wurde nur für die im G-BA-Beratungsgespräch festgelegten zwei Behandlungssituationen vorgenommen, welche Teilpopulationen der Studie D1690C00006 sowie der gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 darstellen:

1. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD behandelt wurden.
2. Die Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin alleine (ohne weitere OAD) behandelt wurden.

Die Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen basieren auf der **Zielpopulation** (Ausschluss von Patienten mit einer eGFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatininclarence  $<60$  mL/min und Patienten, die  $\geq 75$  Jahre alt bzw. mit Schleifendiuretika vorbehandelt sind), für die Dapagliflozin zugelassen ist.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde, stellt die Kombination aus Insulin und Metformin dar. Auch wenn Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert, gilt zu berücksichtigen, dass Dapagliflozin, zumindest zum jetzigen Zeitpunkt, in der Therapiesequenz nach Metformin zu sehen ist (siehe Modul 3D). Metformin ist eine Therapie, für welche es zumindest in der Monotherapie Nachweise für Überlebensvorteile gibt. Primär sehen wir daher den Einsatz von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin bei Patienten, die bereits mit Insulin+Metformin behandelt werden oder eine Unverträglichkeit für Metformin haben.

Im Dossier betrachtete patientenrelevante Endpunkte waren das Auftreten von „Hypoglykämien“, „Gewichtsveränderungen“, „Therapiezufriedenheit“, „Unerwünschten Ereignissen“, „Kardialen Ereignissen“ sowie „Änderung der täglichen Insulindosis“. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien.

Die Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck wurden als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

Die Daten für die zugelassene 5 mg-Dosierung können Abschnitt 4.3.1 entnommen werden. Da die 5 mg-Dosierung lediglich eine Einstiegs-Dosis bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung dargestellt, wird im Folgenden nur noch die 10 mg-Dosierung betrachtet. Der Zusatznutzen basiert auf den Analyseergebnissen für Patienten inklusive einer Insulindosiserhöhung.

### **Betrachtung des Zusatznutzens für die Studienpopulation (Insulin±OAD+Dapagliflozin gegenüber Insulin±OAD±Metformin)**

Die folgenden Ergebnisse basieren auf der gesamten Studienpopulation einer RCT der Phase III (D1690C00006).

Eine optimierte Blutzuckerkontrolle (und damit die HbA1c-Einstellung) wird von der DDG empfohlen (Zielvorgabe HbA1c <6,5%, sofern dies ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen erreicht werden kann). Kann dieser Zielwert unter der OAD-Kombinationstherapie nicht erreicht werden, wird die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen (Matthaei et al., 2009). Der aktuelle Entwurf der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes empfiehlt einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). In der *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), einer großen klinischen Studie, wurde gezeigt, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1% das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37% und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16% verringert (Stratton et al., 2000). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt damit ein wichtiges Therapieziel dar.

Für den Endpunkt „**Ausmaß der Blutzuckerkontrolle**“ (HbA1c) ergaben sich nach 24 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin±OAD+Dapagliflozin im Gegensatz zu Insulin±OAD±Metformin (MWD [95%-KI]: -0,57% [-0,73;-0,40]). Dieser Effekt blieb auch nach 48 und 104 Wochen bestehen. Die Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrachen bzw. die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war in der mit Dapagliflozin behandelten Patientengruppe nach 24, 48 und 104 Wochen signifikant geringer. Hinsichtlich des Auftretens von **Hypoglykämien** gab es keine signifikanten Unterschiede. Kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

Patienten, deren Blutzucker mittels Insulin-Monotherapie oder Insulin in Kombination mit bis zu 2 OAD nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können somit effektiv und sicher weiter behandelt werden. Die erzielte stärkere Blutzuckersenkung stellt zwar einen Nutzen, aber keinen patientenrelevanten Zusatznutzen dar, weil die Gesamtzahl an Hypoglykämien nicht gesenkt werden konnte.

Hinsichtlich der **Gewichtsveränderungen** kam es nach 24 Wochen Studiendauer in der mit Insulin±OAD+Dapagliflozin behandelten Gruppe zu einer signifikant stärkeren Gewichtsreduktion (MWD [95% KI]: -1,95 kg [-2,49;-1,40]) im Vergleich zu Insulin±OAD±Metformin. Dieser Behandlungsunterschied wurde mit längerer Studiendauer größer (MWD [95% KI] nach 104 Wochen: -3,19 [-4,24;-2,14]). Hinzu kommt, dass sowohl nach 48 als auch nach 104 Wochen ein signifikant größerer Anteil an Patienten, die mit Insulin±OAD+Dapagliflozin behandelt wurden, eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% hatte (OR [95%-KI] nach 48 Wochen: 2,46 [1,14;5,32] und nach 104 Wochen: 3,16 [1,44;-6,95]).

Nach 24 und 104 Wochen zeigte sich in der Dapagliflozingruppe ein statistisch signifikanter Unterschied in der systolischen Blutdrucksenkung zugunsten von Insulin±OAD+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -3,11 mmHg [-5,80;-0,42] / -3,98 mmHg [-7,18;-0,78]). Zur Woche 104 war der Unterschied auch für den diastolischen Blutdruck statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -2,04 mmHg [-3,88;-0,19]).

Während Patienten, die mit Insulin±OAD±Metformin behandelt wurden wesentlich mehr **Insulin** zur Blutzuckereinstellung benötigten (+5,08 IE/Tag, +10,53 IE/Tag und +18,34 IE/Tag nach 24, 48 und 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert [73,96 IE/Tag]), blieb die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin±OAD+Dapagliflozin behandelten Patienten konstant (-1,16 IE/Tag, -0,70 IE/Tag und -0,83 IE/Tag im Vergleich zum Ausgangswert [77,96 IE/Tag]). Diese Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant und wurden mit längerer Studiendauer immer größer, sodass nach 104 Wochen die Patienten im Dapagliflozin-Arm -19,17 IE Insulin täglich weniger benötigten als der Vergleichsarm (95%-KI -25,45;-12,89).

Der Anteil der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduzieren konnten war in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe höher als in der Insulin±OAD±Metformin-Gruppe. Der Unterschied war sowohl nach 24, 48 als auch nach 104 Wochen signifikant (OR [95%-KI]: 1,97 [1,11;3,51] / 1,87 [1,04;3,33] / 2,62 [1,35;5,07]).

Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse**, der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** oder der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**, konnte zu keinem der Studienzeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurde die Anzahl der Patienten, bei denen es Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen gab, dargestellt. Unter Insulin±OAD+Dapagliflozin hatten die Patienten signifikant häufiger **Anzeichen einer Genitalinfektion** als in der Insulin±OAD±Metformin-Gruppe (14,3% versus 3,0% nach 104 Wochen). **Anzeichen einer Harnwegsinfektion** traten nach 104 Wochen signifikant häufiger in der Insulin±OAD+Dapagliflozin-Gruppe auf (13,8% versus 5,6%). Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsarmen nicht unterscheidet, werden die Ereignisse von besonderem Interesse nicht mit in die Betrachtung des Zusatznutzens / Schadens herangezogen.

Bezüglich **kardialer Ereignisse** gab es keinen Schaden für Insulin±OAD+Dapagliflozin im Vergleich zu Insulin±OAD±Metformin. Die Anzahl der kardialen Ereignisse war ähnlich und in beiden Gruppen gering. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten, deren Blutzucker mit Insulin alleine oder mit bis zu zwei weiteren OAD nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, sicher und wirksam ist. Die Kombination von Insulin±OAD+Dapagliflozin senkt den Blutzucker effektiv und langanhaltend (über 2 Jahre), ohne das Auftreten von Hypoglykämien statistisch signifikant zu erhöhen. Darüber hinaus kommt es zu einer signifikanten Gewichts- und Blutdruckreduktion. Die Patienten im Vergleichsarm benötigten eine höhere tägliche Insulindosis. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die Ergebnisse zeigen damit, dass die Behandlung mit Insulin±OAD+Dapagliflozin einen Zusatznutzen gegenüber Insulin±OAD±Metformin hat.

### **Betrachtung des Zusatznutzens (Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD behandelt wurden, gegen Insulin+Metformin)**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin in Kombination mit Insulin+OAD gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Insulin anhand einer Teilpopulation der Studie D1690C00006 sowie der gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 betrachtet.

#### ***Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien***

**Studie D1690C00006:** Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin im Gegensatz zur Vergleichstherapie (Insulin+Metformin) (MWD [95%-KI]: -0,71% [-0,95;-0,47] nach 24 Wochen; -0,65% [-0,90;-0,40] nach 48 Wochen und -0,43% [-0,75;-0,12] nach 104 Wochen). Die Anzahl der Patienten, die die Studie D1690C00006 aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrachen bzw. die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war in der mit Dapagliflozin behandelten Patientengruppe zu allen Erhebungszeitpunkten signifikant geringer. Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gab es zu keinem der berichteten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien. Kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich analog zur Studie D1690C00006 sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin (MWD [95%-KI] -0,52% [-0,68;-0,36] Zeitpunkt 24 Wochen; -0,51% [-0,69;-0,34] Zeitpunkt 52 Wochen). Sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen gab es in der Insulin+Metformin-Gruppe einen signifikant höheren Anteil an Patienten, welche die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden

Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten (OR [95%-KI]: 0,21 [0,12;0,36] Woche 24; 0,24 [0,16;0,38] Woche 52). Nach 24 Wochen gab es in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (OR [95%-KI]: 1,64 [1,02;2,63]). Nach 52 Wochen ergaben sich bezüglich der Gesamtrate an Hypoglykämien aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die leicht erhöhte Gesamtrate an Hypoglykämien kann durch die signifikant erhöhte HbA1c-Senkung erklärt werden. Insgesamt ergibt sich daraus kein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber einer Insulin+Metformin-Therapie

### ***Gewichtsveränderung***

Die Adipositas (Fettleibigkeit), im Besonderen die viszerale/abdominelle Adipositas, ist einer der wichtigsten Risikofaktoren zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Freemantle et al., 2008). Die Adipositas führt zusammen mit Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie zur Insulinresistenz (unzureichende Insulinwirksamkeit), welche essentiell zur Entstehung und Voranschreiten eines Diabetes mellitus Typ 2 beiträgt (AkdÄ, 2009). Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010). Das metabolische Syndrom<sup>14</sup>, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich (Perk et al., 2012), welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt (AkdÄ, 2009). Insbesondere der Anteil der Körperfettmasse korreliert positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und es scheint, dass eine Verringerung der Fettmasse vor diesen Risikofaktoren schützen kann (Vega et al., 2006).

**Studie D1690C00006:** Beim Endpunkt „Gewichtsveränderung“ kam es bei den Patienten in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe schon nach 24 Wochen zu einer signifikant höheren Reduktion des Körpergewichts im Gegensatz zur mit der Vergleichstherapie behandelten Gruppe (MWD [95%-KI]: -1,78 kg [-2,60;-0,95]). Dieser Gruppenunterschied wurde mit längerer Studiendauer größer (MWD [95%-KI] nach 104 Wochen: -2,69 kg [-4,28;-1,11]). Signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von  $\geq 5\%$  gab es zwischen den Gruppen nicht. Ein Trend zugunsten Insulin+OAD+Dapagliflozin war jedoch erkennbar.

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Analog zur Studie D1690C00006 nahmen die Patienten, die mit Insulin+OAD+Dapagliflozin behandelt wurden, Gewicht ab. Sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen konnte das Gewicht statistisch signifikant gesenkt werden

---

<sup>14</sup> Zusammenschluss mehrerer Merkmale bzw. Risikofaktoren wie abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie, Hypertonie, die zur Entstehung des klinischen Krankheitsbildes beitragen (AkdÄ 2009).

(MWD [95%-KI]: -1,95 kg [-2,59;-1,30] Zeitpunkt 24 Wochen; -1,89 kg [-2,69;-1,09] Zeitpunkt 52 Wochen). Nach 24 Wochen gab es in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe auch signifikant mehr Patienten, mit einer Gewichtsreduktion  $\geq 5\%$  (OR [95%-KI]: 3,14 [1,47;6,71]). Dieser Unterschied war nach 52 Wochen nicht mehr signifikant.

Wie oben erwähnt, ist die Gewichtserhöhung eine häufige unerwünschte Begleiterscheinung der Insulintherapie. Bei der Kombination von OAD und Insulin konnte bisher nur für Metformin gezeigt werden, dass es eine Gewichtszunahme verhindern bzw. reduzieren kann. Aufgrund der statistisch signifikanten größeren und anhaltenden Gewichtsreduktion in beiden Studien ist Dapagliflozin gegenüber einer Insulin+Metformin-Therapie überlegen. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Insgesamt ergibt sich dadurch ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

### **Blutdrucksenkung**

Wie die Adipositas, so ist auch die essentielle Hypertonie mit einer Insulinresistenz assoziiert und begünstigt die Entwicklung der Mikro- und Makroangiopathie (AkdÄ, 2009). Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren (IQWiG, 2011a). Darüber hinaus existiert ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse (Mancia, 2007). Weiterhin bestehen direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie (Adler et al., 2000) und Retinopathie (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b; Adler et al., 2000). Vor allem ein hoher systolischer Blutdruck ist mit der Entwicklung einer Mikroalbuminurie und einer Proteinurie assoziiert. Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 sind häufig assoziiert, die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens der beiden Erkrankungen wird in Deutschland mit 60-80% angegeben (Standl et al., 2000; Wittchen et al., 2007; Bramlage et al., 2010). Die Therapie einer Hypertonie wird daher in den medizinischen Leitlinien empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009) und stellt auch eine wichtige Maßnahme zur Erreichung der Therapieziele bei Diabetes mellitus Typ 2 in den gesetzlich verankerten *Disease-Management-Programmen* (DMP) dar (20.RSA-ÄndV).

**Studie D1690C00006:** Der Vergleich von Insulin+OAD+Dapagliflozin mit Insulin+Metformin zum Zeitpunkt 48 Wochen zeigte eine statistisch signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks (MWD [95%-KI]: -5,49 mmHg [-9,87;-1,11] systolisch; -2,92 mmHg [-5,44;-0,41] diastolisch).

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Der systolische Blutdruck in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe konnte zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant stärker gesenkt werden als in der Insulin+Metformin-Gruppe (MWD [95%-KI] -2,89 mmHg [-5,35;-0,44] Zeitpunkt 24 Wochen; -3,74 mmHg [-6,33;-1,16] Zeitpunkt 52 Wochen). Auch der diastolische Blutdruck konnte zum Zeitpunkt 52 Wochen, zugunsten von Insulin+OAD+Dapagliflozin signifikant stärker gesenkt werden (MWD [95%-KI] nach 52 Wochen: -2,24 mmHg [-4,04;-0,44]).

Basierend auf der Tatsache, dass zum Erreichen des Zielblutdruckes zwei oder mehr Antihypertensiva benötigt werden (Deutsche Hochdruck Liga e.V., 2011), kann die durch Insulin+OAD+Dapagliflozin erzielte stärkere Senkung des Blutdrucks einen wertvollen Beitrag leisten. Es kommt zu einer relevanten Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome wodurch sich insgesamt ein Beleg auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

### ***Veränderung der täglichen Insulindosis***

Wie oben beschrieben besteht bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulintherapie indiziert ist, zumeist eine erhöhte periphere Insulinresistenz, die nur durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut überwunden werden kann (AkdÄ, 2009). Auf Dauer ist häufig eine Erhöhung der täglichen Insulindosis notwendig, wodurch auch das Risiko für das Auftreten der Nebenwirkungen der Insulintherapie steigen kann. Zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen zählen dabei das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Zudem konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass gerade die genannten Nebenwirkungen mit einer geringeren Therapiezufriedenheit assoziiert sind. Auch der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten (Farmer et al., 2011). Die Senkung der täglichen Insulindosis ist somit patientenrelevant.

**Studie D1690C00006:** Während Patienten, die mit Insulin+Metformin behandelt wurden, wesentlich mehr **Insulin** zur Blutzuckereinstellung benötigten (+2,22 IE/Tag, +5,05 IE/Tag und +13,50 IE/Tag nach 24, 48 und 104 Wochen) im Vergleich zum Ausgangswert [73,44 IE/Tag]), konnte die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin+OAD+Dapagliflozin behandelten Patienten leicht reduziert werden (-2,38 IE/Tag, -2,15 IE/Tag und -0,14 IE/Tag im Vergleich zum Ausgangswert [76,80 IE/Tag]). Die Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant und wurden mit längerer Studiendauer immer größer, sodass nach 104 Wochen die Patienten im Dapagliflozinarm -13,63 IE Insulin täglich weniger benötigten als der Vergleichsarm (95%-KI: -23,90;-3,37). Hinsichtlich der Anzahl an Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduziert haben, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Ein Trend zugunsten Dapagliflozin war aber erkennbar.

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Die gepoolten Ergebnisse bestätigen, dass die Patienten, die mit Dapagliflozin behandelt werden eine statistisch signifikant geringere Insulindosis zur Blutzuckereinstellung benötigen (MWD [95%-KI] -3,3 IE/Tag [-5,5;-1,2] nach 24 Wochen und -5,3 IE/Tag [-8,9;-1,7] nach 52 Wochen). Bezüglich der Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduzieren konnten, ergaben sich zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome vor und es ergibt sich insgesamt ein Beleg auf einen geringen Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel durch die Insulindosiseinsparung.

### *Unerwünschte Ereignisse*

**Studie D1690C00006:** Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse**, der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** oder der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** konnte zu keinem für die 10 mg-Gruppe berichteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach 104 Wochen ergab sich in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an Patienten mit Anzeichen für eine **Genitalinfektion** (14,1% versus 3,0% OR [95%-KI]: 5,26 [1,13;24,39]). Eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Patienten mit Anzeichen für eine **Harnwegsinfektion** in der Dapagliflozin-Gruppe gab es nach 104 Wochen (11,8% versus 1,5% OR [95%-KI]: 8,67 [1,08;69,53]).

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse**, der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** oder der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**. Während es für die Anzahl der Patienten, die Anzeichen für eine **Harnwegsinfektion** hatten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab, war die Anzahl der Patienten mit Anzeichen einer **Genitalinfektion** sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen in der Insulin+OAD+Dapagliflozin-Gruppe signifikant höher (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 6,56 [1,50;28,69] und nach 52 Wochen: 5,66 [1,67;19,18]). Analog zur Studie D1690C00006, beruhen die Daten auf Angaben der Patienten, die in den Studien gebeten wurden, Anzeichen und Symptome einer möglichen Genital- bzw. Harnwegsinfektion zu melden. Zudem wurden die Anzeichen von den Ärzten bei den Visiten proaktiv erfragt. Nicht alle dieser vermuteten Infektionen konnten als solche bestätigt werden.

Zu keinem Zeitpunkt und in keiner der betrachteten Studien ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Gesamtrate **kardialer Ereignisse**.

Wie oben dargestellt, kam es unter der Behandlung mit Insulin+OAD+Dapagliflozin zu keiner statistisch signifikanten Erhöhung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur Behandlung mit Insulin+Metformin. Es liegt somit ein Beleg für keinen Schaden vor, denn die Patienten im Vergleichsarm hatten im Vergleich zum Interventionsarm häufiger andere unerwünschte Ereignisse.

**Subgruppenauswertung für Studie D1690C00006:** Für keinen der betrachteten Endpunkte gab es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Insulin+OAD+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Metformin durch die Faktoren Alter oder Geschlecht. Daher kann man von einem über alle Gruppen hinweg konstanten Behandlungseffekt ausgehen.

### *Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens*

Wie die Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin in Kombination mit Insulin+OAD gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Insulin zeigen, ergibt sich für die Endpunkte „Gewichtsveränderungen“, „Blutdrucksenkung“ und „Veränderung der täglichen Insulindosis“ einen Beleg auf einen geringen Zusatznutzen des zu

bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignissen liegt ein Beleg für keinen Schaden vor. Insgesamt ergibt sich daraus ein Beleg auf einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OAD.

### **Betrachtung des Zusatznutzens (Teilpopulation der Patienten die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin alleine (ohne weitere OAD) behandelt wurden)**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen anhand des Vergleichs von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Insulin betrachtet. Für den Vergleich von Dapagliflozin+Insulin gegen Insulin+Metformin wurden diese beiden Behandlungsarme der Studie D1690C00006 für diese Nutzenbewertung neu berechnet. Zudem wurden die gepoolten Daten aus den Studien D1690C00018 und D1690C00019 zu den beschriebenen Behandlungssituationen für die Zusatznutzenbewertung berücksichtigt.

#### ***Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)***

**Studie D1690C00006:** Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich zu allen Messzeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+Dapagliflozin im Gegensatz zur Vergleichstherapie Insulin+Metformin (MWD [95%-KI]: -0,71% [-0,97;-0,45] nach 24 Wochen; -0,64% [-0,90;-0,37] nach 48 Wochen; -0,45% [-0,78;-0,12] nach 104 Wochen). Die Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrachen bzw. die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war in der mit Dapagliflozin behandelten Patientengruppe nach 48 und 104 Wochen signifikant geringer. Zwischen den Behandlungsgruppen (Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin) gab es zu keinem der berichteten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von **Hypoglykämien**.

**Studien D1690C00018 und D1690C00019:** Nach 24 Wochen ergaben sich analog zur Studie D1690C00006 für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,40% [-0,63;-0,17]). Nach der 52-wöchigen Behandlung blieb dieser statistisch signifikante Effekt auch hier erhalten (MWD [95%-KI]: -0,46% [-0,73;-0,20]). Die Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrachen bzw. die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war unter Insulin+Metformin signifikant größer. Bezüglich des Auftretens von **Hypoglykämien** gab es, analog zur Studie D1690C00006, weder nach 24- noch nach 52-wöchiger Studiendauer zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 1,56 [0,84;2,89] und nach 52 Wochen: 1,56 [0,89;2,74]).

In allen Studien konnte zwar eine adäquate und langanhaltende Blutzuckerkontrolle ohne eine statistisch signifikante Erhöhung des Auftretens von Hypoglykämien erreicht werden, dies

kann aber insgesamt als Nutzen, nicht als Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber einer Insulin+Metformin-Therapie gewertet werden.

### ***Gewichtsveränderungen***

**Studie D1690C00006:** Beim Endpunkt „Gewichtsveränderung“ kam es zu allen Zeitpunkten bei den Patienten in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zu einer statistisch signifikant größeren Gewichtsreduktion (MWD [95%-KI]: -1,37 kg [-2,27;-0,48] zum Zeitpunkt 24 Wochen; -1,63 kg [-2,85;-0,41] zum Zeitpunkt 48 Wochen; -1,67kg [-3,29;-0,05] zum Zeitpunkt 104 Wochen) im Gegensatz zu der mit Insulin+Metformin behandelten Gruppe. Es ergaben sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von  $\geq 5\%$ .

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Bezüglich des Endpunktes „Gewichtsveränderung“ zeigte sich nach 24 Wochen (analog zur Studie D1690C00006) ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe gegenüber der Insulin+Metformin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -2,16 kg [-3,09;-1,22]). Dieser Effekt blieb hier auch nach 52 Wochen bestehen (MWD [95%-KI]: -2,18 kg [-3,45;-0,90]). Nach 24 als auch nach 52 Wochen gab es in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe signifikant mehr Patienten, mit einer Gewichtsreduktion  $\geq 5\%$  (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 5,33 [2,28;12,45] und nach 52 Wochen 2,66 [1,25;5,66]).

Aufgrund der statistisch signifikanten größeren und anhaltenden Gewichtsreduktion ist Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie überlegen. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor, wodurch sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

### ***Blutdrucksenkung***

**Studie D1690C00006:** Die stärkere Blutdrucksenkung zu den Zeitpunkten 48 und 104 Wochen im Insulin+Dapagliflozin-Arm war im Vergleich zum Insulin+Metformin statistisch signifikant für den diastolischen Blutdruck (MWD [95%-KI]: -3,05 mmHg [-5,77;-0,33] zum Zeitpunkt 48 Wochen; -3,67 mmHg [-6,57;-0,76] zum Zeitpunkt 104 Wochen).

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Bezüglich der Blutdrucksenkung zeigte der Vergleich Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Metformin+Placebo keinen signifikanten Unterschied.

Aufgrund der statistisch signifikanten größeren Blutdrucksenkung von Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie können nicht schwerwiegende Symptome verringert werden. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.

### ***Veränderung der täglichen Insulindosis***

**Studie D1690C00006:** Während Patienten, die mit Insulin+Metformin behandelt wurden wesentlich mehr **Insulin** zur Blutzuckereinstellung benötigten (+2,14 IE/Tag, +5,23 IE/Tag und +13,29 IE/Tag nach 24, 48 und 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

[73,44 IE/Tag]), konnte die tägliche Insulindosis bei den mit Insulin+Dapagliflozin behandelten Patienten leicht reduziert werden (-1,15 IE/Tag, -2,26 IE/Tag und -5,46 IE/Tag im Vergleich zum Ausgangswert [76,34 IE/Tag]). Diese Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren nach 48 und nach 104 Wochen statistisch signifikant und wurden mit längerer Studiendauer größer, sodass nach 104 Wochen die Patienten im Dapagliflozinarm -18,74 IE Insulin täglich weniger benötigten als der Vergleichsarm (95%-KI -30,22;-7,27).

Nach 104 Wochen gab es in der mit Dapagliflozin behandelten Gruppe einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Insulin-Dosisreduzierung von  $\geq 10\%$  (OR [95%-KI]: 3,48 [1,07;11,31]). Zudem stellte sich der o.g. Behandlungsunterschied in Woche 104 nicht nur als statistisch signifikant, sondern auch als klinisch relevant anhand der berechneten standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) heraus (SMWD [95%-KI]: -0,69 [-1,13;-0,25]). Das Konfidenzintervall liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2. Anhand der üblichen Einstufung der Effektstärken wird ein moderater Effekt (Punktschätzer) gezeigt.

**Studien D1690C00018 und D1690C00019:** Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für den Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ zeigte analog zur Studie D1690C00006 zu beiden Studienzeitpunkten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Metformin (MWD [95%-KI]: -5,3 IE/Tag [-8,9;-1,7] nach 24 Wochen; -6,6 IE/Tag [-12,2;-1,0] nach 52 Wochen). Bezüglich der Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10% reduzieren konnten, ergaben sich zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Da es bei Patienten, die mit Insulin+Dapagliflozin behandelt wurden zu einem statistisch signifikant geringeren Anstieg der täglich benötigten Insulindosis kam, als bei Patienten in der Insulin+Metformin-Gruppe, ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin aufgrund der Verringerung nicht schwerwiegender Symptome.

### *Unerwünschte Ereignisse*

**Studie D1690C00006:** Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** gab es nach 104 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dapagliflozin+Insulin-Gruppe (OR [95%-KI]: 0,39 [0,16;0,93]). Bezüglich der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** und der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** konnte zu keinem für die 10 mg-Gruppe berichteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Lediglich nach 104 Wochen zeigte sich in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe eine signifikante Erhöhung der Anzahl an Patienten mit **Anzeichen einer Harnwegsinfektion** (OR [95%-KI]: 9,75 [1,20;79,27]).

**Studie D1690C00018 und D1690C00019:** Die **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** war nach 52 Wochen in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Insulin+Metformin-Gruppe (OR [95%-KI]: 2,15 [1,08;4,27]). Bezüglich der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** und der **Studienabbrüche aufgrund**

**unerwünschter Ereignisse** gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. In der Behandlungsgruppe, die Dapagliflozin erhielt, gab es signifikant höhere Raten an Patienten mit **Anzeichen für eine Genitalinfektion**, (OR [95%-KI] nach 24 Wochen: 8,79 [1,82;42,44] und nach 52 Wochen: 6,64 [1,75;25,29]). Eine statistisch signifikant erhöhte Rate an Patienten mit **Anzeichen für eine Harnwegsinfektion** ergab sich in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe nach 52 Wochen (OR [95%-KI]: 3,26 [1,33;8,00]).

Sowohl in der Studie **Studie D1690C00006** als auch in den gepoolten Daten der **Studien D1690C00018 und D1690C00019** ergaben sich zwischen den betrachteten Behandlungsgruppen zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede in der Gesamtrate **kardialer Ereignisse**. Die Anzahl der kardialen Ereignisse war ähnlich und in jeweils beiden Gruppen gering.

Der Vorteil von Dapagliflozin bezüglich dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate), welcher aus der Studie D1690C00006 nach 104 Wochen ersichtlich ist, konnte mit den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 nicht bestätigt werden. Die Studien zeigen damit keine konsistenten Ergebnisse und heben sich gegenseitig auf. Insgesamt ergibt sich damit kein Anhaltspunkt auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsoptionen und ein Anhaltspunkt für keinen Schaden.

**Subgruppenauswertung für Studie D1690C00006:** für keinen der betrachteten Endpunkte gab es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Insulin+Dapagliflozin gegenüber Insulin +Metformin durch die Faktoren Alter oder Geschlecht. Daher kann man von einem über alle Gruppen hinweg konstanten Behandlungseffekt ausgehen.

### **Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens**

Wie die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen anhand des Vergleichs des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Insulin zeigen, ergibt sich für den Endpunkt „Blutdrucksenkung“ ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie. Dagegen zeigt der Vergleich bei den Endpunkten „Veränderung der täglichen Insulindosis“ und „Gewichtsveränderungen“ einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie. Bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien ergibt sich zwar ein Nutzen aber kein Zusatznutzen für Dapagliflozin. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignissen liegt ein Anhaltspunkt für keinen Schaden vor. In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich daraus insgesamt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

#### 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 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Insulin <b>in Kombination mit bis zu zwei OAD</b> zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , Kreatinin-clearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer <b>Insulin-Monotherapie</b> zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , Kreatinin-clearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Gering Zusatznutzen

#### 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

*Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.*

Nicht zutreffend

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-129: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

Nicht zutreffend

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>15</sup>, Molenberghs 2010<sup>16</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>17</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>18</sup>) 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:

---

<sup>15</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>18</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Für die aktuelle Nutzenbewertung ist der patientenrelevante Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht direkt verfügbar. Die für die Fragestellung relevanten Studien sollten gemäß Einschlusskriterien eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen aufweisen. Diese Zeit ist angemessen, um patientenrelevante Endpunkte, wie z.B. Hypoglykämien zu beurteilen. Um valide Aussagen bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu erlauben, erscheint eine Beobachtungsdauer von 24 bzw. 52 Wochen jedoch zu kurz. Daher wird die Senkung des Blutdrucks als Surrogat für das kardiovaskuläre Risiko betrachtet. Die Validität dieses Surrogats wird im Folgenden begründet. Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Senkung des Blutdrucks kein primäres Therapieziel der Behandlung mit Dapagliflozin darstellt. Die Blutdrucksenkung und die sich daraus abgeleiteten Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko der Patienten sind als Nebeneffekte der Behandlung mit Dapagliflozin zu sehen.

Validität des Surrogats im Indikationsgebiet Diabetes:

Hypertonie gilt als einer der stärksten prognostischen Faktoren für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Zwischen dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse existiert eine lineare Relation (Mancia, 2007). Eine Korrelation existiert auch zwischen Bluthochdruck und mikrovaskulären Komplikationen, der Hypertonus gilt als Progressionsfaktor für Retinopathie und Nephropathie (Adler et al., 2000; Standl et al., 2000).

Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 sind häufig assoziiert, die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens der beiden Erkrankungen wird in Deutschland mit bis zu 80% angegeben (Standl et al., 2000; Wittchen et al., 2007; Bramlage et al., 2010). Hypertensive Diabetiker haben im Vergleich zu normotensiven Nicht-Diabetikern ein 4-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Standl et al., 2000) und werden deshalb Hoch-Risikogruppen zugeordnet, bei denen mit einer 20-30% Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren mit einem kardiovaskulären Ereignis zu rechnen ist. Das Risiko ist bei Patienten mit zusätzlicher Nephropathie und insbesondere Mikroalbuminurie dabei nochmals erhöht (Bundesärztekammer et al., 2011).

Die Makroangiopathie ist nach Anlage 1 der Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSA-ÄndV) in Form der koronaren Herzkrankheit das Hauptproblem der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks reduziert die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre. Das *Disease-Management-Programm* (DMP) empfiehlt daher eine geeignete Risikoabschätzung hinsichtlich makroangiopathischer Komplikationen (IQWiG, 2011a).

Das IQWiG stellt in der Zusammenfassung der deutschen, europäischen und außereuropäischen Leitlinien die Bedeutung der Risikoreduktion speziell in Bezug auf den Bluthochdruck bei Patienten mit Diabetes dar. Die Leitlinien heben die Wichtigkeit der Erfassung, routinemäßigen Kontrolle des Blutdrucks als auch die langfristige Blutdrucksenkung bei Diabetes Patienten hervor. Das IQWiG sieht bzgl. der Zielwerte für die Blutdrucksenkung Klärungsbedarf, stellt jedoch die allgemeine Bedeutung der Blutdruckkontrolle nicht in Frage.

#### 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 Datenquellen auf.

Studie	Titel	Im Dossier verwendete Datenquellen
D1690C00006	<i>A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycemc control on insulin.</i>	(AstraZeneca, 2010a), (AstraZeneca, 2010b), (AstraZeneca, 2011a)
D1690C00018	<i>A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care.</i>	(AstraZeneca, 2011b), (AstraZeneca, 2012b)
D1690C00019	<i>A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. Report for the 24-week short-term treatment period.</i>	(AstraZeneca, 2011c) (AstraZeneca, 2012a)

#### 4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A., et al. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 321, 412-9.
- [2] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [3] AstraZeneca. 2010a. A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24\*-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Report for the first 24-week treatment period.
- [4] AstraZeneca. 2010b. A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Report for the 24-week short-term treatment period plus the 24-week longterm extension period I
- [5] AstraZeneca. 2011a. A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Report for the 24-week short-term treatment period plus 24-week longterm extension period I and 56-week week long-term extension period II
- [6] AstraZeneca. 2011b. A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebocontrolled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care Report for the 24-week short-term treatment period.
- [7] AstraZeneca. 2011c. A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care Report for the 24-week short-term treatment period.
- [8] AstraZeneca. 2012a. A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care- Report for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week longterm extension period I
- [9] AstraZeneca. 2012b. A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate

- glycaemic control on usual care Report for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week longterm extension period I
- [10] Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., et al. 2010. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovascular diabetology*, 9, 53.
- [11] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2012a. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
- [12] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH 2012b. Post-hoc Analysen der einzelnen Endpunkte für die Zielpopulation in der Teilpopulation "Insulin plus ein oder zwei weitere OAD" inkl. Subgruppen und Demographiedaten (Studie D1690C00006).
- [13] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH 2012c. Post-hoc Analysen der einzelnen Endpunkte für die Zielpopulation in der Teilpopulation "Insulin ohne weitere OAD" inkl. Subgruppen und Demographiedaten (Studie D1690C00006).
- [14] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH 2012d. Post-hoc Analyse der einzelnen Endpunkte für die Zielpopulation in der Teilpopulation "Insulin plus ein oder zwei weitere OAD" und Teilpopulation "Insulin ohne weitere OAD" inkl. Demographiedaten (gepoolte Studiendaten D1690C00018/D1690C00019).
- [15] Brooks, A. M. & Thacker, S. M. 2009. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *The Annals of pharmacotherapy*, 43, 1286-93.
- [16] Bundesärztekammer, KBV & AWMF. 2011. Nationale Versorgungsleitlinie: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Version 1.3: Langfassung.
- [17] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. 1.0. Konsultationsfassung.
- [18] Clinicaltrials.gov. 2012a. *A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequately Controlled Hypertension on an ACEI or ARB and an Additional Antihypertensive Medication* [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01195662> [Aufgerufen am 30.10.2012].
- [19] Clinicaltrials.gov. 2012b. *Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin* [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00673231> [Aufgerufen am 31.10.2012].
- [20] Clinicaltrials.gov. 2012c. *Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension* [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031680> [Aufgerufen am 30.10.2012].
- [21] Clinicaltrials.gov. 2012d. *Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease* [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042977> [Aufgerufen am 30.10.2012].
- [22] Clinicaltrials.gov. 2012e. *A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise* [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01095653> [Aufgerufen am 15.11.2012].
- [23] Clinicaltrials.gov. 2012f. *A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone* [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01095666> [Aufgerufen am 31.10.2012].

- [24] Clinicaltrials.gov. 2012g. *A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequately Controlled Hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01137474> [Aufgerufen am 30.10.2012].
- [25] Deutsche Hochdruck Liga e.V. 2011. Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention.
- [26] Farmer, A. J., Oke, J., Stevens, R., et al. 2011. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 13, 1136-41.
- [27] FDA 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).
- [28] Freemantle, N., Holmes, J., Hockey, A., et al. 2008. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *International journal of clinical practice*, 62, 1391-6.
- [29] Hader, C., Beischer, W., Braun, A., et al. 2004. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel*, 13, 31-56.
- [30] Hein 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
- [31] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [32] Higgins, J. P. & Green, S. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. , The Cochrane Collaboration.
- [33] ICTRP Search Portal. 2012a. *Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01031680> [Aufgerufen am 30.10.2012].
- [34] ICTRP Search Portal. 2012b. *Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01042977> [Aufgerufen am 30.10.2012].
- [35] ICTRP Search Portal. 2012c. *A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin*. [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-007540-10-FI> [Aufgerufen am 31.10.2012].
- [36] IQWiG 2009a. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0.
- [37] IQWiG. 2009b. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2
- [38] IQWiG 2011a. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Vorbericht.
- [39] IQWiG. 2011b. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).

- [40] Ismail-Beigi, F., Craven, T., Banerji, M. A., et al. 2010. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 376, 419-30.
- [41] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*, 355, 2427-43.
- [42] Kerner, W., Brückel, J. & Böhm, B. O. 2004. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 10/2004* [Online]. Verfügbar: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Klassifikation\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf) (18.11.11).
- [43] Mancia, G. 2007. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *The American journal of cardiology*, 100, 3J-9J.
- [44] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [45] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358, 2560-72.
- [46] Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., et al. 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*.
- [47] Porzolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes*, 8, 125.
- [48] Skipka, G. & Bender, R. 2010. Intervention effects in the case of heterogeneity between three subgroups. Assessment within the framework of systematic reviews. *Methods of information in medicine*, 49, 613-7.
- [49] Standl, E., Fuchs, C. H., Parandeh-Shab, F., et al. 2000. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus.
- [50] Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321, 405-12.
- [51] Turner, R., Cull, C. & Holman, R. 1996. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 124, 136-45.
- [52] UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 854-65.
- [53] UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 317, 703-13.

- [54] Vega, G. L., Adams-Huet, B., Peshock, R., et al. 2006. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91, 4459-66.
- [55] Wilding, J. P., Woo, V., Soler, N. G., et al. 2012. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 156, 405-15.
- [56] 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 in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>19</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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
<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>		

<sup>19</sup> 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.

Da weltweit keine Zulassungen für Dapagliflozin vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden und da kein indirekter Vergleich verwendet wurde, war die Durchführung eines indirekten Vergleiches nicht nötig.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	29.10.2012
<b>Suchstrategie</b>	Dapagliflozin OR BMS-512148 [Intervention] AND „Diabetes Mellitus“ [Condition] AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
<b>Treffer</b>	33

Die Suche nach registrierten Studien mit Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab anhand der Suchanfrage 33 Treffer.

Da das Studienregister *clinicalstudyresults.org* nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	29.10.2012
<b>Suchstrategie</b>	Dapagliflozin OR BMS-512148 [Intervention] AND „Diabetes mellitus“ [Condition] AND „All“ [Recruitment Status]
<b>Treffer</b>	39

Die Datenbankabfrage über das ICTRP ergab anhand der Suchanfrage 39 Treffer.

Die Suche über die „Advanced Search“-Funktionen der zwei berücksichtigten Studienregister wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit  
Ausschlussgrund**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des  
Ausschlussgrunds auf.*

Nicht zutreffend, da keine Literaturrecherche durchgeführt wurde.

**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Nicht zutreffend

Tabelle 4-130 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
--						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
--						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

**Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.*

Tabelle 4-131 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
MB102-054*	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01095653]  (Clinicaltrials.gov, 2012e)	nein
MB102-055	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01095666]  (Clinicaltrials.gov, 2012f)	nein
MB102-073	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01137474]  (Clinicaltrials.gov, 2012g)	nein
MB102-077	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01195662]  (Clinicaltrials.gov, 2012a)	nein
D1690C-00018 (LT II)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2011b) (AstraZeneca, 2012b)	ja [NCT01031680]  (Clinicaltrials.gov, 2012c)  (ICTRP Search Portal, 2012a)	nein
D1690C-00019 (LT II)	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2011c)	ja [NCT01042977]  (Clinicaltrials.gov, 2012d)  (ICTRP Search Portal, 2012b)	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.  
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

\* Die Studie ist abgeschlossen. Es liegen jedoch noch keine Ergebnisse vor.

**Anhang 4-F: 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 4-132 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 4-132 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00006

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel (nach 24 Wochen):</b>            Beurteilung der Wirksamkeit von Dapagliflozin (2,5, 5 und 10 mg) im Vergleich zu Placebo als <i>Add-on</i>-Therapie zu Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (<math>\geq 30</math> IE Insulin täglich für mindestens 8 Wochen vor <i>Enrollment</i>)</p> <p><b>sekundäre Key-Ziele (24 Wochen)</b>            Untersuchung, ob Dapagliflozin in Kombination mit Insulin eine höhere Gewichtsreduktion als Placebo+Insulin verursacht            Untersuchung, ob Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin behandelt werden, mit einer geringeren täglichen Dosis an Insulin im Vergleich zu Placebo+Insulin auskommen            Untersuchung, ob in der Dapagliflozin+Insulin-Gruppe ein höherer Anteil an Patienten mit einer Insulin-Dosis-Reduzierung <math>\geq 10\%</math> ist als in der Dapagliflozin+Placebo-Gruppe            Untersuchung, ob Dapagliflozin in Kombination mit Insulin eine höhere Reduzierung im FPG als Placebo+Insulin verursacht</p> <p><b>Andere sekundäre Ziele:</b>            Vergleich der Effekte (bezüglich zusätzlicher Gewicht- und glykämischer Variablen, Blutdruckparametern und Lipid-Werten) von jeder Dosis Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo jeweils als <i>Add-on</i>-Therapie zu Insulin.</p> <p><b>Sicherheit:</b>            Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p><b>Pharmakokinetische Ziele:</b>            Untersuchung der Beziehungen zwischen Exposition und Wirksamkeitsparameter</p> <p><b>Verlängerungsphase:</b>  <b>Ziele (nach 48 Wochen):</b>            Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit über einen Zeitraum von 48 Wochen            Beurteilung der Erhaltung der Wirksamkeit von Dapagliflozin+Insulin</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Ziele (nach 104 Wochen):</b></p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Insulin+Dapagliflozin (2,5; 5 und 10 mg) über einen Zeitraum von 104 Wochen</p> <p>Beurteilung der Erhaltung der Wirksamkeit von Insulin+Dapagliflozin (2,5; 5 und 10 mg)</p> <p>Bewertung der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte über die 56-wöchige Verlängerungsphase, wenn die Dosis von 5 mg auf 10 mg erhöht wird</p>
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, randomisierte, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie mit zwei Extensionsphasen Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien (an <i>Enrollment / Visite 1</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorliegen der Patienteninformation und Einwilligungserklärung</li> <li>- Diagnose: Diabetes mellitus Typ 2</li> <li>- Alter <math>\geq 18</math> bis <math>\leq 80</math> Jahre</li> <li>- Patienten mit unzureichenden Blutzuckerwerten (<math>HbA1c \geq 7,5\%</math> und <math>\leq 10,5\%</math>) mit einer stabilen Insulindosis von mindestens 30 IE pro Tag. Patienten konnten auch mit maximal zwei weiteren oralen Antidiabetika behandelt werden</li> </ul> <p>Einschlusskriterien (vor Randomisierung / <i>Visite 2</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>HbA1c \geq 7,5\%</math> und <math>\leq 10,5\%</math> (Zentrallabor, Werte von <i>Visite 1</i>) mit einer stabilen Insulindosierung von mindestens 30 IE pro Tag mit oder ohne orale Antidiabetika</li> <li>- Täglicher Insulinbedarf über die letzten sieben Jahre</li> <li>- Frauen im gebärfähigem Alter müssen entsprechende Methoden zur Verhütung benutzen</li> <li>- <math>BMI \leq 45 \text{ kg/m}^2</math></li> </ul> <p>Ausschlusskriterium (vor Randomisierung /</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="906 275 997 309"><i>Visite 2)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="954 320 1380 448">- Diabetes mellitus Typ 1 <i>„Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) oder ein sekundärer Diabetes mellitus</i></li> <li data-bbox="954 459 1284 526">- Symptome einer schlecht eingestellten Diabetes</li> <li data-bbox="954 537 1340 604">- Behandlung mit mehr als zwei oralen Antidiabetika</li> <li data-bbox="954 616 1204 649">- Diabetes insipidus</li> <li data-bbox="954 660 1380 884">- Gebrauch von inhalativem Insulin oder injizierbarer <i>Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten oder Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren innerhalb von acht Wochen vor Enrollment</i></li> <li data-bbox="954 896 1316 996">- Kreatinin <i>Clearance</i> &lt;50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder Serum-Kreatinin &gt;2 mg/dL</li> <li data-bbox="954 1008 1380 1041">- Erblich bedingte renale Glukosurie</li> <li data-bbox="954 1052 1332 1086">- Gesamtbilirubin &gt;34,2µmol/L</li> <li data-bbox="954 1097 1380 1153">- Kreatinin-Kinase &gt; 3 x <i>upper limit of normal (ULN)</i></li> <li data-bbox="954 1164 1396 1232">- Hämoglobin für Männer ≤ 10,0 g/dL und für Frauen ≤ 9,5 g/dL</li> <li data-bbox="954 1243 1276 1276">- Abnorme freie T4-Werte</li> <li data-bbox="954 1288 1348 1355">- Positive Resultate für infektiöse Leberkrankheiten</li> <li data-bbox="954 1366 1396 1590">- Klinische Abnormalitäten (entdeckt bei einer körperlichen Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG) oder Labortests), die aus Sicht des Prüfarztes eine erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</li> <li data-bbox="954 1601 1396 1702">- Bedeutende kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monate vor <i>Screening</i></li> <li data-bbox="954 1713 1364 1747">- Schwangere und stillende Frauen</li> <li data-bbox="954 1758 1252 1825">- Behandlung mit Glukokortikosteroiden</li> <li data-bbox="954 1836 1220 1870">- Adipositaschirurgie</li> <li data-bbox="954 1881 1364 1948">- Einnahme gewichtsreduzierender Medikation</li> <li data-bbox="954 1960 1236 1993">- Behandlung von HIV</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unverträglichkeit, Kontraindikation oder eine potentielle Allergie gegen Dapagliflozin oder Placebo oder deren Inhaltsstoffe</li> <li>- Kongestive Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV</li> <li>- Schwere Atemwegserkrankungen</li> <li>- Schwere unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck <math>\geq</math> 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck <math>\geq</math> 110 mmHg)</li> <li>- Patienten mit Risiko einer Dehydrierung (aus Sicht des Prüfarztes)</li> <li>- Vorgeschichte einer chronischen hämolytische Anämie oder Hämoglobinopathien</li> <li>- Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>- Bösartiger Tumor innerhalb von 5 Jahren vor <i>Enrollment</i></li> <li>- Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie</li> <li>- Vorherige Teilnahme oder Randomisierung an dieser Studie</li> <li>- Erhalt eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen vor Erhalt der Studienmedikation</li> <li>- Blut/Plasma- oder Blutplättchen-spende oder Transfusion innerhalb 3 Monate vor <i>Visite 1</i></li> <li>- Patienten, die aus Sicht des Prüfarztes wahrscheinlich eine Protokollverletzung verursachen würden</li> <li>- Schwere Leberinsuffizienz und/oder abnorme Leberfunktionswerte</li> <li>- Urin-Albumin/Kreatinin-Verhältnis <math>&gt;</math>1800 mg/g</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie an 122 Zentren in 13 Ländern
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	2,5 mg Dapagliglozin+ <i>open-label</i> -Insulin mit oder ohne zusätzliche (bis zu zwei) orale Antidiabetika 5 mg Dapagliglozin+ <i>open-label</i> -Insulin mit oder ohne zusätzliche (bis zu zwei) orale Antidiabetika

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		10 mg Dapagliflozin+ <i>open-label</i> -Insulin mit oder ohne zusätzliche (bis zu zwei) orale Antidiabetika Placebo+ <i>open-label</i> -Insulin mit oder ohne zusätzliche (bis zu zwei) orale Antidiabetika
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<p><b>Primäre Zielkriterien (nach 24 Wochen):</b>            Veränderung des HbA1c</p> <p><b>Sekundäre Key-Zielkriterien (nach 24 Wochen):</b>            Veränderung des Körpergewichts            Veränderung der Insulindosis            Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der Insulindosis            Veränderung im FPG</p> <p><b>Andere sekundäre Ziele (nach 24 Wochen):</b>            Prozentuale Veränderung der täglichen Insulindosis            Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 9\%</math>            Anteil der Patienten mit einer glykämischen <i>Response</i> (HbA1c <math>&lt; 7\%</math>)            Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 7,5\%</math> und <math>&lt; 9\%</math>            Veränderung des HbA1c bei Patienten mit BMI-Ausgangswert <math>\geq 27 \text{ kg/m}^2</math>            Veränderung des HbA1c bei Patienten mit BMI-Ausgangswert <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math>            Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit BMI-Ausgangswert <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math>            Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit BMI-Ausgangswert <math>\geq 27 \text{ kg/m}^2</math>            Veränderung des Bauchumfangs            Veränderung des FPG nach einer Woche            Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks            Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit systolischem Blutdruck-Ausgangswert von <math>&gt; 140 \text{ mmHg}</math>            Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterin, des LDL-Cholesterin, des HDL-Cholesterin, der Triglyceride und der freien Fettsäuren</p> <p><b>Sicherheit:</b>            Unerwünschte Ereignisse            Laborwerte            EKG</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pulsmessungen</p> <p>Blutdruckmessungen</p> <p>Hypoglykämien</p> <p>Kreatinin-Clearance</p> <p>eCFR (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)</p> <p>Gesamt-Protein/Kreatinin-Verhältnis</p> <p>Resultate einer körperlichen Untersuchung</p> <p><b>Ziele (nach 48 und 104 Wochen):</b></p> <p>Sicherheitsziele wie nach 24 Wochen</p> <p>Veränderung des HbA1c nach 48 und 104 Wochen</p> <p>Veränderung des HbA1c von Woche 24 bis Woche 48 und bis Woche 104 und von Woche 48 bis Woche 104</p> <p>Veränderung des FPG nach Woche 48 und 104 sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des Körpergewichts nach Woche 48 und 104 sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der Insulindosis nach Woche 48 und nach Woche 104 sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Prozentuale Veränderung der täglichen Insulindosis nach 48 und nach 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 9\%</math> nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Anteil der Patienten mit einer glykämischen <i>Response</i> (HbA1c <math>&lt; 7\%</math>) nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 7,5\%</math> und <math>&lt; 9\%</math> nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit BMI-Ausgangswert <math>\geq 27 \text{ kg/m}^2</math> nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit BMI-Ausgangswert <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math> nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit Baseline BMI <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math> nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit Baseline BMI <math>\geq 27 \text{ kg/m}^2</math> nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des Bauchumfangs nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit systolischem Blutdruck-Ausgangswert von &gt;140 mmHg nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterin, des LDL-Cholesterin, des HDL-Cholesterins, der Triglyceride und der freien Fettsäuren nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Anteil der Patienten mit glykämischer <i>Response</i> (HbA1c-Senkung von <math>\geq 0,5\%</math>) in Woche 24 und 48</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 3 oder 5% innerhalb 24 und 48 Wochen</p> <p>Prozentuale Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 48</p> <p>Veränderung des BMI vom Ausgangswert bis Woche 24</p> <p>Anteil der Patienten mit glykämischer <i>Response</i> (HbA1c &lt; 7% in Woche 48 bei Patienten, die während der Kurzzeitstudie keine Insulin-Dosiserhöhung bekommen haben)</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen, um eine Differenz von 0,5% des HbA1c zwischen jeder Dapagliflozin-Gruppe und Placebo nach 24 Wochen zu entdecken Standardabweichung 1,2%, zweiseitiger Test mit Signifikanzniveau von 0,019 bei einer <i>Power</i> von 90%, 5%-ige Ausschlussrate
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß dem Protokoll wurden 644 Patienten für die Randomisierung eingeplant (siehe 7a). Die Anzahl der Patienten wurde nach Empfehlung der <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (CHMP) erhöht, um eine ausreichende Anzahl an Patienten mit Insulin-Monotherapie zu erhalten.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhielten einen E-Code (Randomisierungsnummer), nachdem sie die Patienteninformation und Einwilligungserklärung unterschrieben hatten.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Computergenerierte balancierte Blockrandomisierung (beinhaltet Randomisierungsnummer und Behandlung), Patienten wurden stratifiziert bezüglich der Frage, ob sie OAD einnehmen oder nicht. Nicht mehr als 60% der eingeschlossenen Patienten durften Insulin+OAD einnehmen.
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	AstraZeneca ( <i>Global Randomization Group</i> ) stellt computer-generierte Randomisierungsnummern und Behandlungszuteilung zur Verfügung
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca ( <i>Global Randomization Group</i> ) stellt Randomisierungsnummern und Behandlungszuteilung zur Verfügung und transferiert diese zu <i>Investigation Product</i> . <i>Investigation Product</i> übernimmt die Beschriftung, das Verpacken und die Lieferungen der Studienmedikation. Prüfarzte erhalten Randomisierungsnummern und Studienmedikation und teilen die Probanden sequentiell in eine Gruppe ein.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a.) ja b.) ja c.) ja Randomisierung und identisch aussehende Studienmedikation ( <i>double-dummy</i> -Technik)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von gleich viel und für Patienten und medizinisches Personal identisch aussehender Studienmedikation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>24 Wochen Studie:</b> Der primäre Endpunkt (Veränderung des HbA1c nach 24 Wochen) wird mit der Methode von Dunnett analysiert. (Gesamt- $\alpha = 0,05$ ). Das Signifikanzlevel für das paarweise Testen ist 0,019. Sekundäre <i>Key</i> -Endpunkte: Tests werden der Reihe nach durchgeführt, um $\alpha$ innerhalb jeder Dapagliflozin-Gruppe zu kontrollieren (hierarchisches Testen). Stetige Wirksamkeitsendpunkte werden mit ANCOVA analysiert. Fehlende Werte werden mittels LOCF-Methode ersetzt. Um Anteile zu analysieren, werden die Methode von Zhang, Tsiatis und Davidian sowie die Methode von Tsiatis, Davidian, Zhang und Lu mit Adjustierungen für Ausgangswerte und

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Gebrauch von oralen Antidiabetika (OAD) verwendet.</p> <p>Andere sekundäre Endpunkte werden unterstützend dargestellt.</p> <p><b>48- und 104-Wochen Studie:</b></p> <p>Statistische Analysen werden nur explorativ untersucht. Stetige Variablen werden mit Modellen mit wiederholten Messungen untersucht. Es wird keine LOCF-Methode verwendet. Es werden keine p-Werte für Gruppenvergleiche berechnet. Um Anteile zu analysieren, werden die Methode von Zhang, Tsiatis und Davidian sowie die Methode von Tsiatis, Davidian, Zhang und Lu mit Adjustierungen für Ausgangswerte und den Gebrauch von oralen Antidiabetika (OAD) verwendet Für die Lang- und Kurzzeitstudie werden für die Wirksamkeitsanalyse der <i>Full Analysis Set</i> und für die Sicherheitsanalyse der <i>Safety Analysis Set</i> verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt (<i>Per Protocol Set</i> und Modelle für wiederholte Messungen werden verwendet)</p> <p>Zwei Stratifizierungen (mit und ohne OAD) werden als Subgruppe betrachtet.</p> <p>Pre-spezifizierte Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt: Geschlecht, Alter, Alter und Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, Ethnizität, BMI, geographische Region, HbA1c-Ausgangswert.</p> <p>Durchgeführt wurden aufgrund zu kleiner Gruppen keine Subgruppen nach BMI, Ethnizität und Rasse. Eine <i>ad-hoc</i> Subgruppenanalyse für eGFR wurde durchgeführt.</p>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Placebo vs. 2,5 mg vs. 5 mg vs. 10 mg Dapagliflozin</p> <p>a.) 197 vs. 202 vs. 212 vs. 196</p> <p>b.) 197 vs. 202 vs. 212 vs. 196</p> <p>c.) 193 vs. 202 vs. 211 vs. 194</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	24 Wochen: 30.04.2008 – 19.05.2009 48 Wochen: – 17.11.2009 104 Wochen – 12.01.2012
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar*

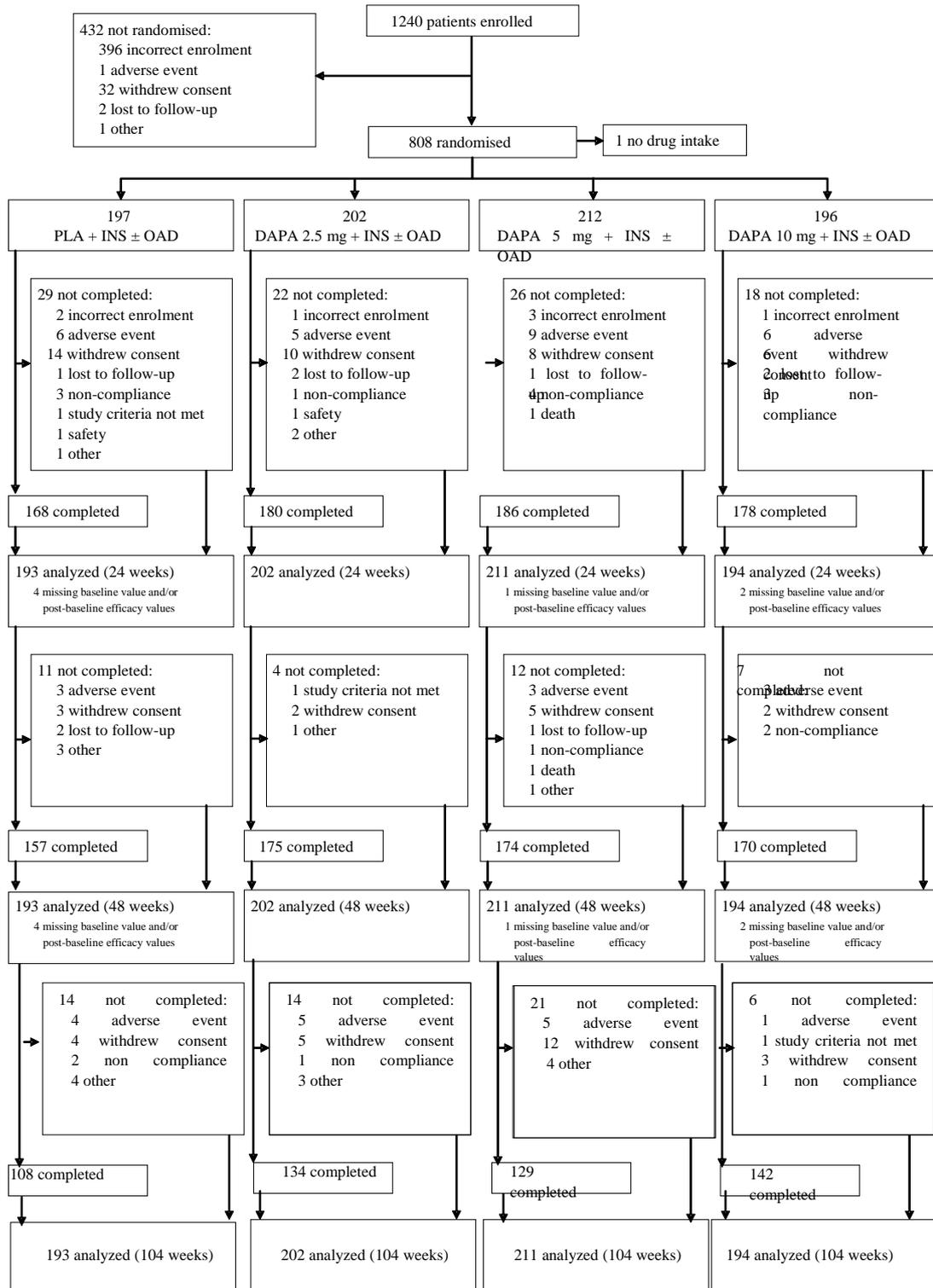


Abbildung 7: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00006

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00018

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäre Ziele (24 Wochen)</b></p> <p>Bewertung der glykämischen Wirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Bluthochdruck, gemessen als mittlere Veränderung des Ausgangs-HbA1c-Werts zu Woche 24, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Bewertung des klinischen Nutzens von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Bluthochdruck in Woche 24, gemessen als Anteil an <i>Respondern</i>, diese definiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– absolute Abnahme von 0,5% oder mehr des Ausgangs-HbA1c-Werts und</li> <li>– relative Abnahme von 3% oder mehr des Baseline-Gesamtkörpergewichts und</li> <li>– absolute Abnahme von 3 mmHg oder mehr des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</li> </ul> <p><b>Wichtige sekundäre Ziele:</b></p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von Ausgangswert zu Woche 8 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts in Prozent vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit Ausgangs-BMI ≥27 kg/m<sup>2</sup> mit einer Abnahme des Körpergewichts von 5% oder mehr vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p><b>Weitere sekundäre Ziele:</b></p> <p>Auswertung jeweils basierend auf der Gesamtstudienpopulation und auf den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre):</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des diastolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, &lt;130 mmHg zu Woche 24 an allen Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, von ≥130 mmHg zum Ausgangswert</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Patienten mit Ausgangs-HbA1c ≥8,0% und Ausgangs-HbA1c ≥9,0% von Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response, definiert als HbA1c &lt;7,0% mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo zu Woche 24 erreichen</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels vom Ausgangswert zu Woche 1 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungskriterien zum Nüchtern-Plasmaglukosespiegel bewahrt werden konnten, zu Woche 4, 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungskriterien zum Blutdruck (systolisch und diastolisch) bewahrt werden konnten, zu</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten die einen therapeutischen <i>Response</i>, definiert als Abnahme des HbA1c-Werts von 0,5% oder mehr zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo, erreichen</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von mind. 3 mmHg oder mind. 5 mmHg, im Sitzen gemessen, zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung in Prozent der Nüchtern-Lipide (Gesamtcholesterin, Cholesterin mit Lipoprotein geringer Dichte, Cholesterin mit Lipoprotein hoher Dichte, Triglyceride und freie Fettsäure) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der berechneten durchschnittlichen täglichen Insulindosis bei Patienten mit Insulinbehandlung vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> (EQ-5D) von <i>Baseline</i> zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p><b>Ziele zur Sicherheit:</b></p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin durch die unerwünschten Ereignisse, einschließlich der kardiovaskulären Ereignissen, die Laborwerte, das Elektrokardiogramm, den Puls, den Blutdruck, die hypoglykämischen Ereignisse, die errechnete Kreatinin-Clearance, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung</p> <p><b>Pharmakogenetische Ziele:</b></p> <p>Sammeln und Aufbewahren von DNA für zukünftige explorative Forschung zu Genen, die das Ansprechen, z.B. Verbreitung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, einer Dapagliflozin-Behandlung beeinflussen können und zu genetischen Faktoren, welche die Aufnahmefähigkeit von Patienten mit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diabetes mellitus Typ 2 und/oder damit zusammenhängenden Krankheiten beeinflussen können. Der Zweck der genetischen Forschung war, zukünftige explorative pharmakogenetische Forschung zu ermöglichen.</p> <p><b>Ziele (nach 52 Wochen):</b></p> <p>Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg gegenüber Placebo</p> <p>Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin</p>
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, nach Alter stratifizierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie über 24 Wochen mit einer 28-wöchigen Verlängerungsphase</p> <p>Zuteilungsverhältnis:</p> <p>1 (Dapagliflozin 10 mg): 1(Placebo)</p> <p>Randomisierung stratifiziert nach Altersgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	-
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Einschlusskriterien bei Studieneintritt (1. Visite) und Start der Placeboeinführung (2. Visite):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienteninformation und Einverständniserklärung</li> <li>- Vorherige Diagnose Diabetes mellitus Typ 2</li> <li>- Alter bei der Antritsuntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männer ≥45 Jahre</li> <li>- Frauen ≥50 Jahre</li> </ul> </li> <li>- Die anti-hyperglykämische Behandlung sollte ohne Unterbrechung täglich für 8 Wochen und gleichbleibend für die letzten 4 Wochen vor Studienantritt erfolgt sein und eine der folgende sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monotherapie oder duale Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, z.B. Metformin,</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pioglitazon, Sulfonylharnstoff, Acarbose. oder DPP-4-Inhibitoren (Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin), ausgenommen Rosiglitazon, das für die letzten 8 Wochen vor Studienantritt nicht erlaubt war) oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Insulintherapie in Kombination mit oraler anti-hyperglykämischen Therapie oder</li> <li>– Insulin-Monotherapie</li> </ul> <p>– Beim Studieneintritt: <math>7,2\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,5\%</math> (Wert aus der Blutprobe entnommen beim <i>Screening</i>)</p> <p>– Kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorherig dokumentierte koronare Herzerkrankung <ul style="list-style-type: none"> <li>– Krankheitsgeschichte eines Myokardinfarkts oder</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer Revaskularisierung oder einer Arterienstenose &gt;50%, bestätigt durch eine Angiographie oder</li> <li>– Abnormales Bild beim Leistungstest, passend zu einer Ischämie oder einem vorhergehenden Myokardinfarkt oder</li> </ul> </li> <li>– Vorherig dokumentierter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke oder</li> <li>– Vorherig dokumentierte periphere Arterienerkrankung, die mit Revaskularisierung behandelt wurde (Amputation war nicht erlaubt)</li> </ul> <p>– Bluthochdruck, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorherige Diagnose essentieller Bluthochdruck oder ähnliches durch einen Arzt, vor <i>Screening</i>, oder</li> <li>– Behandlung mit zwei oder mehr anti-hypertensiven Wirkstoffen (Diuretika, Beta-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Calciumkanalantagonisten), bei dem mit einem der Wirkstoffe begonnen wurde, um den Blutdruck zu senken</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung mit einem blutdrucksenkendem Wirkstoff und einer vorherigen Aufzeichnung eines Blutdrucks von mehr als 130/80 mmHg durch einen Arzt</li> <li>– Die blutdrucksenkende Behandlung für Patienten mit blutdrucksenkender Behandlung sollte ununterbrochen täglich in den letzten 4 Wochen vor Studienantritt erfolgt sein</li> <li>– Nur für Frauen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht-gebärfähige Frauen oder gebärfähige Frauen unter folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gebrauch einer hocheffektiven Verhütungsmethode, um eine Schwangerschaft während der Studie und für 4 Wochen nach der Studie zu vermeiden</li> <li>– Negativer Schwangerschafts-Urin-Test (minimale Sensitivität 25 IE/L oder vergleichbare Einheit auf der HCG-Skala) in den letzten 72 Stunden vor der ersten Einnahme der Studienmedikation und bei jeder Visite</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Einschlusskriterien bei Randomisierung (4. Visite, Laborwerte bei 3. Visit):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> und <math>\leq 10,0\%</math> bei Randomisierung (Wert aus der Blutprobe entnommen bei 3. Visite)</li> <li>– Ununterbrochene Monotherapie oder duale Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (mit oder ohne Insulin) in den letzten 12 Wochen vor Randomisierung</li> <li>– Behandlung mit Insulin in den letzten 12 Wochen vor Randomisierung, falls verordnet</li> <li>– Gleichbleibende Dosis der anti-glykämischen Medikamente und der Insulingabe in den letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>– Ununterbrochene Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln für die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten 8 Wochen vor Randomisierung und gleichbleibende Dosis der blutdrucksenkenden Mittel für die letzten 4 Wochen vor Randomisierung für Patienten mit aktueller blutdrucksenkender Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ununterbrochene lipidsenkende Behandlung und/oder Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern für die letzten 4 Wochen vor Randomisierung, falls verordnet</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> Endokrine und metabolische Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diagnose von Diabetes mellitus Typ 1, bekannte Diagnose Erwachsenenenddiabetes</li> <li>– Der Gebrauch von 3 oder mehr oralen anti-hyperglykämischen Medikamenten mit oder ohne Insulin</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer diabetischen Ketoazidose</li> <li>– Symptome einer schlecht kontrollierten Diabetes einschließlich, aber nicht notwendigerweise einer ausgeprägten Polyurie, Polydipsie und/oder einem Gewichtsverlust von mehr als 10% während der letzten 3 Monate vor Studieneintritt</li> <li>– Nüchtern-Plasmaglukosespiegel &gt;270 mg/dL (&gt;15 mmol/L) bei Randomisierung (Probe wurde bei 3. Visite entnommen)</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer Adipositaschirurgie (d.h. einer Operation zur Behandlung von Übergewicht, z.B. Magenplastik oder Verfahren, die das Umgehen oder das Verschieben von Teilen des Dünndarms beinhalten. Krankheitsgeschichte einer Fettabsaugung war erlaubt.</li> <li>– Diabetes insipidus</li> <li>– Thyreoidea-stimulierende Hormon und freie T4-Werte außerhalb des Normbereichs. Auf einen abnormalen Thyreoidea-stimulierenden Hormon-Wert musste</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ein freier T4-Test folgen. Patienten mit abnormalen freien T4-Wert wurden ausgeschlossen.</p> <p><b>Kardiovaskuläre Beschwerden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kürzliche kardiokarduläre Ereignisse eines Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>– akutes Koronarsyndrom in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt</li> <li>– Krankheitsaufenthalt aufgrund einer instabilen Angina oder eines akuten Myokardinfarkts in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt</li> <li>– Akuter Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Anfall in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt</li> <li>– Weniger als 2 Monate Rekanalisierung</li> </ul> </li> <li>– Kongestive Herzinsuffizienz definiert als New York Heart Association Stadium IV, instabile oder akute Kongestive Herzinsuffizienz</li> <li>– Blutdruck: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bei Studieneintritt (1. Visite): Systolischer Blutdruck <math>\geq 165</math> mmHg und/oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 100</math> mmHg</li> <li>– Bei Randomisierung (4. Visite): Systolischer Blutdruck <math>\geq 160</math> mmHg und/oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 100</math> mmHg</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nierenbeschwerden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Errechnete Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> mL/min <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verhältnis von Urin-Albumin : Kreatinin <math>&gt; 1800</math> mg/g (<math>&gt; 203,4</math> mg/mmol/L)</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer instabilen oder rasch fortschreitenden Nierenerkrankung</li> <li>– Familiäre renale Glucosurie, diagnostiziert als Glucosurie (<math>&gt; 1,0</math> mmol/L Urin) in Gegenwart von Normoglykämie bei Patienten ohne Diagnose Diabetes mellitus</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Hepatische Beschwerden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schwere Leberinsuffizienz und/oder signifikant abnormale Leberfunktion definiert als Aspartat-Aminotransferase <math>&gt; 3x</math> der Obergrenze des Normbereichs und/oder Alanin- Aminotransferase</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>&gt;3x der Obergrenze des Normbereichs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gesamt-Bilirubinwert &gt;2,0 mg/dL (&gt;34,2 µmol/L)</li> <li>– Positiver serologischer Nachweis einer aktuellen infektiösen Lebererkrankung einschließlich Hepatitis B-viralen IgM-Antikörpern, Hepatitis B-Oberflächenantigenen und Hepatitis C-Virus-Antikörpern</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer arzneimittelbedingten Erhöhungen der Leberenzymwerte</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer schweren hepatobiliären Krankheit oder Hepatotoxizität mit Medikation</li> </ul> <p>Hämatologische/Onkologische Beschwerden/Gegebenheiten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hämoglobin &lt;10 g/dL (&lt;100 g/L) oder &lt;6,2 mmol/L für Männer, Hämoglobin &lt;9,0 g/dL (&lt;90 g/L) oder &lt;5,9 mmol/L für Frauen</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer chronischen hämolytische Anämie oder Hämoglobinpathien (z.B. Sichelzellanämie, Thalassämie, Sideroblastische Anämie). Milde Hämolyse aufgrund von künstlichen Herzklappen oder Sichelzellanlage war kein Ausschlusskriterium, außer wenn die Hämoglobinwerte zu niedrig waren (wie oben definiert)</li> <li>– Spende oder Transfusion von Blut, Plasma oder Blutplättchen in den letzten 3 Monaten vor 1. Visite</li> <li>– Krankheitsgeschichte eines bösartigen Tumors in den letzten 5 Jahren, ausgenommen erfolgreich behandelte Basalzell-und Plattenepithelkarzinomen</li> </ul> <p>Infektionskrankheiten/immunologische Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bekannter immunschwächender Zustand, einschließlich Patienten mit Organtransplantation</li> </ul> <p>Muskuloskeletale Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kreatinkinase &gt;3x der Obergrenze des Normbereichs</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer arzneimittelbedingten Myopathie oder arzneimittelbedingten Erhöhung des Kreatinkinase-Werts</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Reproduktionszustand</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schwangere oder stillende Patienten</li> </ul> <p>Verbotene Medikamente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rosiglitazon in den 12 Wochen vor Randomisierung</li> <li>– Gebrauch von gewichtsreduzierenden Medikamenten, einschließlich aber nicht notwendigerweise Sibutramin, Phentermin, Orlistat, Rimonabant, Benzphetamin, Diethylpropion, Methamphetamin und/oder Phendimetrazin in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt</li> <li>– Behandlung mit Glukokortikoiden gleichwertig mit oralem Prednisolon <math>\geq 10</math> mg (Betamethason <math>\geq 1,2</math> mg, Dexamethason <math>\geq 1,5</math> mg, Hydrocortison <math>\geq 40</math> mg) täglich in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt (topische oder inhalativen Kortikosteroide waren erlaubt)</li> <li>– Behandlung mit un stetigen Dosen von Teriparatid, Bisphosphonat und/oder Calcitonin (Teriparatid, Bisphosphonat und Calcitonin waren erlaubt vorausgesetzt die Dosis wurde in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt nicht geändert)</li> <li>– Behandlung des menschlichen Immunschwäche-Virus und/oder der Gebrauch von antiviralen Medikamenten (Delavirdin, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)</li> </ul> <p>Weitere Standardkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unverträglichkeit, Kontraindikation potentielle Allergien oder Hypersensitivität im Bezug auf Dapagliflozin, Placebo oder Trägersubstanzen</li> <li>– Klinisch signifikante Abnormalitäten, die bei der körperlichen Untersuchung, beim Elektrokardiogramm oder bei Labortests entdeckt wurden und nach Beurteilung des Prüfarztes die Sicherheit oder erfolgreiche Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie beeinträchtigt</li> <li>– Patienten die nach Beurteilung des Prüfarztes ein Risiko für</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dehydration haben könnten</li> <li>– Akute oder chronische metabolische Azidose</li> <li>– Krankheitsgeschichte eines Alkoholabhängigkeit oder eines illegalen Drogenkonsums in den letzten 12 Monaten</li> <li>– Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie (angewandt auf AstraZeneca- und Bristol-Myers Squibb (BMS)-Mitarbeiter oder Mitarbeiter der Prüfzentren)</li> <li>– Vorherige Teilnahme oder Randomisierung zum Behandlungsarm in dieser Studie</li> <li>– Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Dapagliflozin (BMS-512148) und/oder mit einem anderen SGLT2-Inhibitor, in welcher der Patient mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat</li> <li>– Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während des letzten Monats</li> <li>– Symptome einer klinisch relevanten Krankheit in den letzten 4 Wochen vor Randomisierung, einschließlich grippeähnlichen Erkrankungen die als „Vogelgrippe“ oder H1N1 Influenza A diagnostiziert werden könnten</li> <li>– Verdacht, dass der Patient an einer Infektion nach WHO-Risikoklasse 2 bis 4 leiden könnte</li> </ul> <p>Für die Teilnahme an der optionalen genetischen Forschung durften die Patienten nicht haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorherige Knochenmarkstransplantation</li> <li>– Gesamte Bluttransfusion innerhalb 120 Tagen vor der Entnahme des genetischen Materials</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Internationale, multizentrische Studie in 4 europäischen Ländern, 2 Ländern in Asien/der pazifischen Region, in den USA, in Kanada und in Argentinien
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Behandlungsgruppe:</b> Täglich 10 mg Dapagliflozin, oral, morgens innerhalb 30 Minuten vor Aufnahme des Frühstücks für die 24-wöchige Behandlungsphase und die 28-wöchige Verlängerungsphase</p> <p><b>Kontrollgruppe:</b> Auf Dapagliflozin 10 mg abgestimmtes</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo für die 4-wöchige Einführungsphase, die 24-wöchige Behandlungsphase und die 28-wöchige Verlängerungsphase
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	<p><b>Primäre Ziele:</b></p> <p>Bewertung der glykämischen Wirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Bluthochdruck, gemessen als mittlere Veränderung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Bewertung des klinischen Nutzens von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Bluthochdruck in Woche 24, gemessen als Anteil an <i>Respondern</i>, diese definiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– absolute Abnahme von 0,5% oder mehr des Ausgangs-HbA1c-Werts und</li> <li>– relative Abnahme von 3% oder mehr des Baseline-Gesamtkörpergewichts und</li> <li>– absolute Abnahme von 3 mmHg oder mehr des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</li> </ul> <p><b>Wichtige sekundäre Ziele:</b></p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts in Prozent vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit Ausgangs-BMI ≥27 kg/m<sup>2</sup> mit einer Abnahme des Körpergewichts von 5% oder mehr vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p><b>Weitere sekundäre Ziele:</b></p> <p>Auswertung jeweils basierend auf der Gesamtstudienpopulation und auf den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre):</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des diastolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, &lt;130 mmHg zu Woche 24 an allen Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, von ≥130 mmHg als Ausgangswert</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Patienten mit Ausgangs-HbA1c ≥8,0% und Ausgangs-HbA1c ≥9,0% von <i>Baseline</i> zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die einen therapeutischen glykämischen <i>Response</i>, definiert als HbA1c &lt;7.0% mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo zu Woche 24 erreichen</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels vom Ausgangswert zu Woche 1 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungskriterien zum Nüchtern-Plasmaglukosespiegel bewahrt werden konnten, zu Woche 4, 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungskriterien zum Blutdruck (systolisch und diastolisch) bewahrt werden konnten, zu Woche 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten die einen therapeutischen <i>Response</i>, definiert als Abnahme des HbA1c-Werts von 0,5% oder mehr zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo, erreichen</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von mind. 3 mmHg oder mind. 5 mmHg, im Sitzen gemessen, zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung in Prozent der Nüchtern-Lipide (Gesamtcholesterin, Cholesterin mit Lipoprotein geringer Dichte, Cholesterin mit Lipoprotein hoher Dichte, Triglyceride und freie Fettsäure) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der berechneten durchschnittlichen täglichen Insulindosis bei Patienten mit Insulinbehandlung von <i>Baseline</i> zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> (EQ-5D) von <i>Baseline</i> zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p><b>Ziele zur Sicherheit:</b></p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin durch die unerwünschten Ereignisse, einschließlich der kardiovaskulären Ereignissen, die Laborwerte, das Elektrokardiogramm, den Puls, den Blutdruck, die hypoglykämischen Ereignisse, die errechnete Kreatinin-Clearance, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung</p> <p><b>Pharmakogenetische Ziele:</b></p> <p>Sammeln und Aufbewahren von DNA für zukünftige explorative Forschung zu Genen, die das Ansprechen, z.B. Verbreitung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, einer Dapagliflozin-Behandlung beeinflussen können und zu genetischen Faktoren, welche die Aufnahmefähigkeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und/oder damit zusammenhängenden Krankheiten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		beeinflussen können. Der Zweck der genetischen Forschung war, zukünftige explorative pharmakogenetische Forschung zu ermöglichen.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	- Methode der zufällig permutierten Blöcke mit einer Blockgröße von 4, stratifiziert nach Altersgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<b>Annahmen:</b> Fehler 1. Art = 0,05, d.h. Test jedes primären Endpunkts zum Signifikanzniveau = 0,025 in der Gesamtpopulation und zum Signifikanzniveau = 0,0125 in jedem Altersstratum Zu entdeckende Differenz = 15% in jedem Altersstratum (in der primären Zielvariable zur <i>Responderdefinition</i> ) statistische Power = 90%
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	-
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	AstraZeneca ( <i>Global randomization administrator</i> ) bereitet Randomisierungsnummern vor
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung stratifiziert nach Altersgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre), nach Insulineinnahme zu Baseline (ja / nein) und Zeitpunkt des letzten kardialen Ereignisses (< 1Jahr / ≥1Jahr)
<b>9</b>	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	Durchführung der Randomisierung erfolgte durch IWRS/IVRS in balancierten Blöcken
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca ( <i>Global randomization administrator</i> ) bereitet Randomisierungsnummern vor und stellt diese für ein Einsatz des IWRS/IVRS zur Verfügung
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a.) ja b.) ja

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c.) ja Randomisierung und identisch aussehende Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende (in Form, Größe, Geschmack, Geruch, in der Verpackung und in der Beschriftung) Studienmedikation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäre Zielvariablen:</b> Analyse der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA-Modell) Analyse der Anteile an <i>Respondern</i> mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, Berechnung des exakten Tests nach Fisher</p> <p><b>Sekundäre Zielvariablen:</b> Analyse der stetigen Variablen zur Wirksamkeit mittels einer deskriptiven Zusammenfassung, Berechnung eines ANCOVA-Modells, Logarithmieren der Werte, falls es sich um prozentuale Veränderungen vom <i>Baseline</i>-Wert handelt</p> <p>Analyse der Anteile mittels Anzahlen, Anteilen und den dazugehörigen zweiseitigen Konfidenzintervallen für die Gesamtpopulation und, wenn möglich, für jedes der beiden Altersstrata, Berechnung des exakten Tests nach Fisher</p> <p><b>Variablen zur Sicherheit:</b> Deskriptive Analyse der Zielvariablen zur Sicherheit</p> <p><b>Verwendeter Datensatz:</b> Analyse der Daten auf Grundlage der gesamten Daten. Die primären Zielvariablen und die wichtigen sekundären Zielvariablen wurden auch nach dem Per-protokoll-Prinzip ausgewertet, wenn mehr als 10% der Patienten der Behandlungsgruppe im Gesamtdatensatz aufgrund des Per-protokoll-Prinzip ausgeschlossen wurden. Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Grundlage aller Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben, ausgewertet.</p> <p><b>Kontrolle des Fehlers 1. Art:</b> Kontrolle des Fehlers 1. Art innerhalb der beiden primären Zielvariablen in der Gesamtpopulation und in den beiden Altersstrata mittels Bonferroni-Korrektur. Kontrolle des Fehlers 1. Art innerhalb der beiden primären Zielvariablen und den 4</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		wichtigen sekundären Zielvariablen mittels einer hierarchischen Testprozedur  <b>Ersetzen der fehlenden Werte:</b> Ersetzen der fehlenden Werte mittels des <i>last-observation-carried-forward</i> -Ansatzes
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach - Geschlecht - Alter - Rasse - Ethnizität - BMI - geografische Region - Ausgangs-HbA1c-Wert - Ausgangs-eGFR-Wert - Insulin-Gebrauch - Metformin-Gebrauch - Sulfonylharnstoff-Gebrauch - Thiazolidinedion-Gebrauch - DPP4-Gebrauch - Gebrauch von weiteren oralen antidiabetischen Medikamenten - Zeit seit dem jüngsten kardiovaskulären Ereignis - Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer/ Angiotensin Receptor Blocker-Gebrauch - Schleifendiuretika-Gebrauch - Herzinsuffizienz beim Ausgangswert
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	Placebo versus Dapagliflozin 10mg a.) 462 versus 460 b.) 462 versus 460 c.) 459 versus 455
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	24 Wochen: 10.02.2010 – 26.05.2011 52 Wochen: – 19.12.2011

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

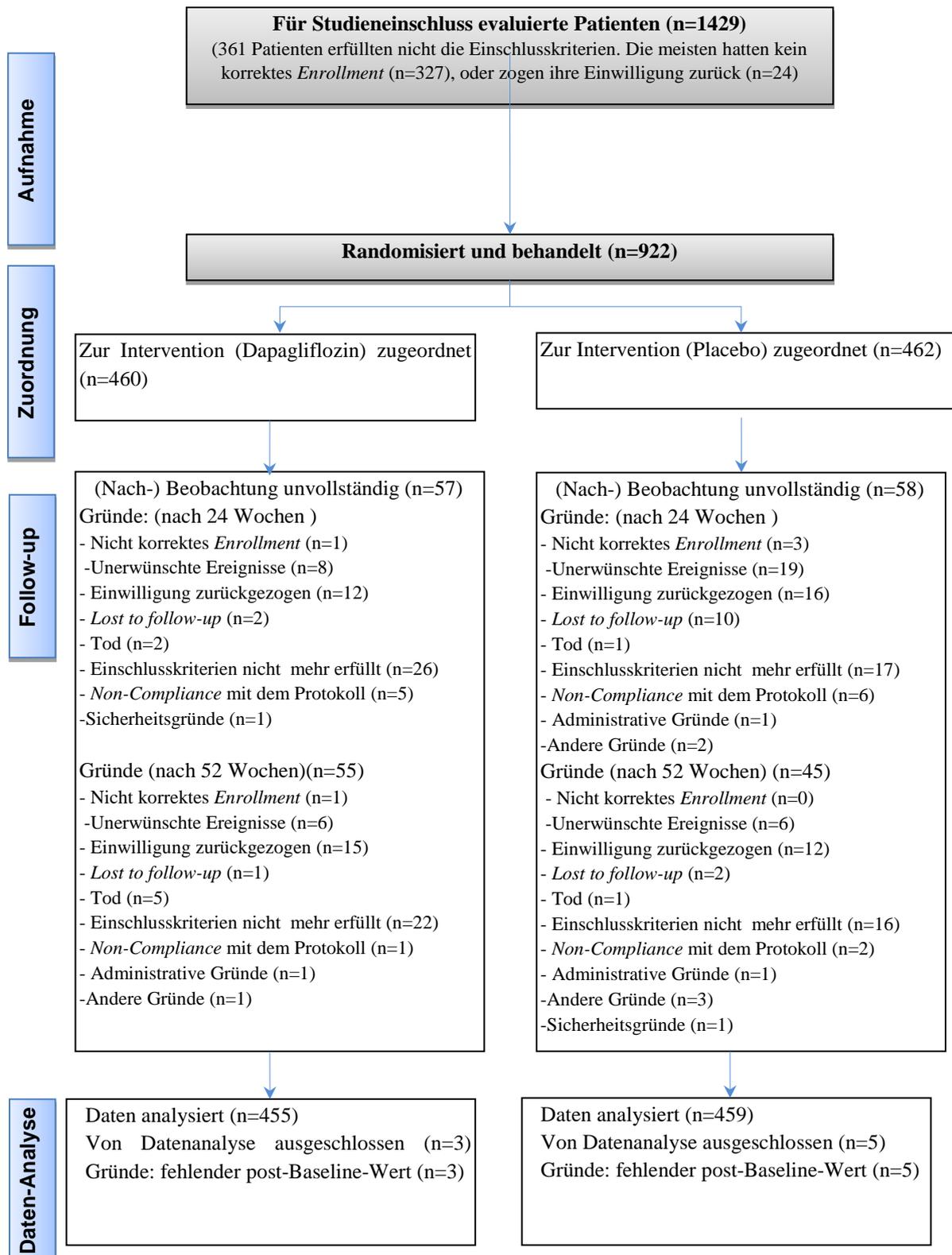


Abbildung 8: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00018

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00019

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäre Ziele:</b></p> <p>Bewertung der glykämischen Wirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, gemessen als mittlere Veränderung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Bewertung des klinischen Nutzens von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung in Woche 24, gemessen als Anteil an <i>Respondern</i> für den 3-Item Endpunkt des klinischen Nutzen, diese ist definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– absolute Abnahme des Ausgangs-HbA1c-Werts von 0,5% oder mehr und</li> <li>– relative Abnahme des Ausgangs-Gesamtkörpergewichts und von 3% oder mehr und</li> <li>– absolute Abnahme des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von 3 mmHg oder mehr</li> </ul> <p>in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p><b>Wichtige sekundäre Ziele:</b></p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit einem Ausgangs-BMI<sup>1</sup> ≥27 kg/m<sup>2</sup> mit einer Abnahme des Körpergewichts von 5% oder mehr vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 zwischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 bei Patienten mit einem Ausgangswert, im Sitzen gemessen, von ≥130 mmHg zwischen Dapagliflozin versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p><b>Weitere sekundäre Ziele:</b></p> <p>Auswertung jeweils basierend auf der Gesamtstudienpopulation und auf den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre):</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des diastolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo insgesamt und bei allen Patienten mit Ausgangswert des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von ≥130 mmHg</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangswert des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, ≥130 mmHg zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, &lt;130 mmHg in Woche 24 an allen Patienten mit einem Ausgangswert des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von ≥ 130 mmHg und die mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo behandelt wurden</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungskriterien zum Blutdruck (systolisch und diastolisch) bewahrt werden konnten, zu Woche 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleich der Anteile an Patienten, die eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von mind. 3 mmHg oder mind. 5 mmHg, im Sitzen gemessen, zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Patienten mit Ausgangs-HbA1c-Wert <math>\geq 8,0\%</math> und Ausgangs-HbA1c-Wert <math>\geq 9,0\%</math> vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response, definiert als HbA1c <math>&lt; 7,0\%</math> mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in Woche 24 erreichen</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels vom Ausgangswert zu Woche 1 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungskriterien zum Nüchtern-Plasmaglukosespiegel bewahrt werden konnten, in den Wochen 4, 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten die einen therapeutischen Response, definiert als Abnahme des HbA1c-Werts von 0,5% oder mehr in Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo, erreichen.</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung in Prozent der Nüchtern-Lipide (Gesamtcholesterin, Cholesterin mit Lipoprotein geringer Dichte, Cholesterin mit Lipoprotein hoher Dichte, Triglyceride und freie Fettsäure) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo.</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der berechneten durchschnittlichen täglichen Insulindosis bei Patienten mit Insulinbehandlung vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> (EQ-5D) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der glykämischen Wirksamkeit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(HbA1c-Wert und Nüchtern-Plasmaglukosespiegel) zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Patienten die stabil mit Metformin und Sulfonylharnstoffen behandelt wurden (ausschließlich anderen oralen Antidiabetika und Insulin)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der Plasmaharnsäurespiegel zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo vom Ausgangswert zu Woche 24</p> <p><b>Ziele zur Sicherheit:</b></p> <p>Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin wurden die unerwünschten Ereignisse, einschließlich der kardiovaskulären Ereignissen, die Laborwerte, das Elektrokardiogramm, den Puls, den Blutdruck, die hypoglykämischen Ereignisse, die errechnete Kreatinin-Clearance, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung beurteilt. In einem Teil der Studienpopulation wurden das Auftreten einer asymptomatischen Bakteriuria und potentielle Risiken von anschließenden Harnwegsinfektionen bewertet.</p> <p><b>Pharmakogenetische Ziele:</b></p> <p>Sammeln und Aufbewahren von DNA für zukünftige explorative Forschung zu Genen, die das Ansprechen, z.B. Verbreitung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, einer Dapagliflozin-Behandlung beeinflussen können und zu genetischen Faktoren, welche die Aufnahmefähigkeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und/oder damit zusammenhängenden Krankheiten beeinflussen können. Der Zweck der genetischen Forschung war, zukünftige explorative pharmakogenetische Forschung zu ermöglichen.</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, nach Alter stratifizierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie über 24 Wochen mit einer 28-wöchigen Verlängerungsphase</p> <p>Randomisierung stratifiziert nach Altersgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre),</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Insulintherapie (ja oder nein) und der Zeit des letzten kardiovaskulären Ereignisses (&gt;1 Jahr oder ≤1 Jahr [z.B. innerhalb den letzten 12 Monaten] vor der Behandlung). Durch Kombination dieser drei Faktoren wurden für die Randomisierung insgesamt 8 Strata gebildet.</p> <p>Zuteilungsverhältnis in jedem Strata: 1(Dapagliflozin 10 mg): 1(Placebo)</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen vor Verblindung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung in der Definition von unbedeutenden hypoglykämischen Ereignissen (Begründung: Erreichen von Konsistenz in der Dapagliflozin Entwicklung)</li> <li>- Änderung der Definition der Sicherheitsanalysegruppe von randomisiert auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhält. (Begründung: Einbezug der Patienten die unbeabsichtigt die doppelblinde Studienmedikation erhielten)</li> </ul> <p>Änderungen nach Verblindung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daten aus der geplanten Analyse über asymptomatische Bakteriuria wurden nicht in Tabellen und Listen eingeschlossen (Begründung: Die komplette Analyse wird mit dem 52-Wochen CSR dargestellt.)</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Einschlusskriterien bei Studieneintritt (1. Visite) und Start der Placeboeinführung (2. Visite):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienteninformation und Einwilligungserklärung</li> <li>- Vorherige Diagnose von Diabetes mellitus Typ 2</li> <li>- Alter bei der Antrittsuntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männer ≥45 Jahre</li> <li>- Frauen ≥50 Jahre</li> </ul> </li> <li>- Die anti-hyperglykämische Behandlung sollte ohne Unterbrechung täglich für 8 Wochen und gleichbleibend für die letzten 4 Wochen vor Studienantritt erfolgt sein und eine der folgende sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monotherapie oder duale Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, z.B. Metformin, Pioglitazon, Sulfonylharnstoff, Acarbose. oder DPP-4-Inhibitoren</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin), ausgenommen Rosiglitazon, das für die letzten 8 Wochen vor Studienantritt nicht erlaubt war oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Insulintherapie in Kombination mit oraler anti-hyperglykämischen Therapie oder</li> <li>– Insulin-Monotherapie</li> <li>– Beim Studieneintritt: <math>7,2\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,5\%</math> (Wert wurde aus der Blutprobe beim <i>Screening</i> entnommen)</li> <li>– Kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorherig dokumentierte koronare Herzerkrankung <ul style="list-style-type: none"> <li>– Krankheitsgeschichte eines Myokardinfarkts, oder</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer Revaskularisierung oder einer koronaren Arterienstenose <math>&gt;50\%</math>, bestätigt durch eine Angiographie, oder</li> <li>– Abnormales Bild beim Leistungstest, passend zu einer Ischämie oder einem vorhergehenden Myokardinfarkt, oder</li> </ul> </li> <li>– Vorherig dokumentierter Schlaganfall oder transitorische ischämische Anfall, oder</li> <li>– Vorherig dokumentierte periphere Arterienerkrankung, die mit Revaskularisierung behandelt wurde (Amputation war nicht erlaubt)</li> </ul> </li> <li>– Bluthochdruck, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorherige Diagnose essentieller Bluthochdruck oder ähnliches durch einen Arzt, vor <i>Screening</i>, oder</li> <li>– Behandlung mit zwei oder mehr anti-hypertensiven Wirkstoffen (Diuretika, Beta-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker oder Calciumkanalantagonisten), bei dem mit einem der Wirkstoffe begonnen wurde, um den Blutdruck zu senken</li> <li>– Behandlung mit einem blutdrucksenkendem Wirkstoff und</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer vorherigen Aufzeichnung eines Blutdrucks von mehr als 130/80 mmHg durch einen Arzt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die blutdrucksenkende Behandlung für Patienten mit blutdrucksenkender Medikation (Diuretika, Beta-Blocker, <i>Agiotensin-Converting-Enzym</i> Inhibitoren, oder Calciumkanal Antagonisten, und andere blutdrucksenkende Mittel) sollte ununterbrochen täglich in den letzten 4 Wochen vor Studienantritt erfolgt sein</li> <li>– Nur für Frauen: Nicht-gebärfähige Frauen oder gebärfähige Frauen unter folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gebrauch einer hocheffektiven Verhütungsmethode, um eine Schwangerschaft während der Studie und für 4 Wochen nach der Studie zu vermeiden</li> <li>– Negativer Schwangerschafts-Urin-Test (minimale Sensitivität 25 IE/L oder vergleichbare Einheit auf der HCG-Skala) in den letzten 72 Stunden vor der ersten Einnahme der Studienmedikation und bei jeder Visite</li> </ul> </li> </ul> <p>Einschlusskriterien bei Randomisierung (4. Visite, Laborwerte bei 3. Visite):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> und <math>\leq 10,0\%</math> bei Randomisierung (Wert stammt aus der bei der 3. Visite entnommenen Blutprobe)</li> <li>– Ununterbrochene Monotherapie oder duale Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (mit oder ohne Insulin) in den letzten 12 Wochen vor Randomisierung</li> <li>– Behandlung mit Insulin in den letzten 12 Wochen vor Randomisierung, falls verordnet</li> <li>– Gleichbleibende Dosis der anti-glykämischen Medikamente und der Insulingabe in den letzten 8 Wochen vor Randomisierung</li> <li>– Ununterbrochene Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln für die letzten 8 Wochen vor Randomisierung und gleichbleibende Dosis der blutdrucksenkenden Mittel für die letzten 4 Wochen vor</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung für Patienten mit aktueller blutdrucksenkender Behandlung (einschließlich Diuretika und blutdrucksenkende Mittel z.B. Medikamente zur Behandlung einer Herzinsuffizienz)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ununterbrochene lipidsenkende Behandlung und/oder Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern für die letzten 4 Wochen vor Randomisierung, falls verordnet</li> </ul> <p>Zum Einschluss in die optionale genetische Forschung muss folgendes Kriterium erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienteninformation und Einwilligungserklärung</li> </ul> <p>Die Teilnahme an der optionalen genetischen Forschung bringt keine Nachteile oder Vorteilminderung. Die Patienten wurden von keinen weiteren im Studienprotokoll beschriebenen Aspekten der Studie ausgeschlossen, insofern sie einwilligten.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Folgende Kriterien betreffen den Studienantritt, die Placebo-Einnahme und die Randomisierung (1., 2. und 4. Visite):</p> <p>Endokrine und metabolische Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diagnose Diabetes mellitus Typ 1, bekannte Diagnose des Altersdiabetes bei Jüngeren oder Typ 2 Diabetes mellitus</li> <li>– Der Gebrauch von 3 oder mehr oralen anti-hyperglykämischen Medikamenten mit oder ohne Insulin</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer diabetischen Ketoazidose</li> <li>– Symptome einer schlecht kontrollierten Diabetes einschließlich, aber nicht notwendigerweise einer ausgeprägten Polyurie, Polydipsie und/oder einem Gewichtsverlust von mehr als 10% während der letzten 3 Monate vor Studieneintritt</li> <li>– Nüchtern-Plasmaglukosespiegel &gt;270 mg/dL (&gt;15 mmol/L) bei Randomisierung (Probe wurde bei der 3. Visite entnommen)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adipositaschirurgie in der Krankheitsgeschichte (d.h. einer Operation zur Behandlung von Übergewicht, z.B. Magenplastik oder Verfahren, die das Umgehen oder das Verschieben von Teilen des Dünndarms beinhalten)</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer Fettabsaugung war erlaubt</li> <li>– Diabetes insipidus</li> <li>– Thyreoidea-stimulierendes Hormon und freie T4-Werte außerhalb des Normbereichs. Auf einen abnormalen Thyreoidea-stimulierenden Hormon-Wert musste ein freier T4-Test folgen. Patienten mit abnormalen freien T4-Wert wurden ausgeschlossen</li> </ul> <p>Kardiovaskuläre Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kürzliche kardiologische Ereignisse eines Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>– akutes Koronarsyndrom in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt</li> <li>– Krankheitsaufenthalt aufgrund einer instabilen Angina oder eines akuten Myokardinfarkts in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt</li> <li>– Akuter Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Anfall in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt</li> <li>– Weniger als 2 Monate nach einer Rekanalisierung</li> </ul> </li> <li>– Kongestive Herzinsuffizienz definiert nach New York Heart Association Stadium IV, instabile oder akute kongestive Herzinsuffizienz</li> <li>– Blutdruck: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bei Studieneintritt (1. Visite): Systolischer Blutdruck <math>\geq 165</math> mmHg und/oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 100</math> mmHg</li> <li>– Bei Randomisierung (4. Visite): Systolischer Blutdruck <math>\geq 160</math> mmHg und/oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 100</math> mmHg</li> </ul> </li> </ul> <p>Nierenbeschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Errechnete Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> mL/min</li> <li>– Verhältnis von Urin-Albumin : Kreatinin <math>&gt; 1800</math> mg/g (<math>&gt; 203,4</math> mg/mmol/L)</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>instabilen oder rasch fortschreitenden Nierenerkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Familiäre renale Glucosurie, diagnostiziert als Glucosurie (&gt;1,0 mmol/L Urin) in Gegenwart von Normoglykämie bei Patienten ohne Diagnose Diabetes mellitus</li> </ul> <p>Hepatische Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schwere Leberinsuffizienz und/oder signifikant abnormale Leberfunktion definiert als Aspartat-Aminotransferase &gt;3x der Obergrenze des Normbereichs und/oder Alanin- Aminotransferase &gt;3x der Obergrenze des Normbereichs</li> <li>– Gesamt-Bilirubinwert &gt;2,0 mg/dL (&gt;34,2 µmol/L)</li> <li>– Positiver serologischer Nachweis einer aktuellen infektiösen Lebererkrankung einschließlich Hepatitis B-viralen IgM-Antikörpern, Hepatitis B-Oberflächenantigenen und Hepatitis C-Virus-Antikörpern</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer arzneimittelbedingten Erhöhungen der Leberenzymwerte</li> <li>– Krankheitsgeschichte einer schweren hepatobiliären Krankheit oder Hepatotoxizität mit Medikation</li> </ul> <p>Hämatologische/Onkologische Beschwerden/Gegebenheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Männer: Hämoglobin &lt;10 g/dL (&lt;100 g/L) oder &lt;6,2 mmol/L, Fraeune: Hämoglobin &lt;9,0 g/dL (&lt;90 g/L) oder &lt;5,9 mmol/L</li> <li>– Chronische hämolytische Anämie oder Hämoglobinopathien in der Krankheitsgeschichte (z.B. Sichelzellanämie, Thalassämie, Sideroblastische Anämie). Milde Hämolyse aufgrund von künstlichen Herzklappen oder Sichelzellanlage war kein Ausschlusskriterium, außer wenn die Hämoglobinwerte zu niedrig waren (wie oben definiert)</li> <li>– Spende oder Transfusion von Blut, Plasma oder Blutplättchen in den letzten 3 Monaten vor der 1. Visite</li> <li>– Krankheitsgeschichte eines bösartigen Tumors in den letzten 5 Jahren, ausgenommen erfolgreich behandelte Basalzell- und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Plattenepithelkarzinomen</p> <p>Infektionskrankheiten/immunologische Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bekannter immunschwächender Zustand, einschließlich Patienten mit Organtransplantation</li> </ul> <p>Muskuloskeletale Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kreatinkinase &gt;3x der Obergrenze des Normbereichs</li> <li>– Arzneimittelbedingten Myopathie oder arzneimittelbedingten Erhöhung des Kreatinkinase-Werts in der Krankheitsgeschichte</li> </ul> <p>Reproduktionszustand</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schwangere oder stillende Patienten</li> </ul> <p>Verbotene Medikamente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rosiglitazon in den 12 Wochen vor Randomisierung</li> <li>– Gebrauch von gewichtsreduzierenden Medikamenten, einschließlich aber nicht notwendigerweise Sibutramin, Phentermin, Orlistat, Rimonabant, Benzphetamin, Diethylpropion, Methamphetamin und/oder Phendimetrazin in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt</li> <li>– Behandlung mit Glukokortikoiden gleichwertig mit oralem Prednisolon <math>\geq 10</math> mg (Betamethason <math>\geq 1,2</math> mg, Dexamethason <math>\geq 1,5</math> mg, Hydrocortison <math>\geq 40</math> mg) täglich in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt (topische oder inhalativen Kortikosteroide waren erlaubt)</li> <li>– Behandlung mit un stetigen Dosen von Teriparatid, Bisphosphonat und/oder Calcitonin (Teriparatid, Bisphosphonat und Calcitonin waren erlaubt vorausgesetzt die Dosis wurde in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt nicht geändert)</li> <li>– Behandlung des menschlichen Immunschwäche-Virus und/oder der Gebrauch von antiviralen Medikamenten (Delavirdin, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)</li> </ul> <p>Weitere Standardkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unverträglichkeit, Kontraindikation</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>potentielle Allergien oder Hypersensitivität in Bezug auf Dapagliflozin, Placebo oder Trägersubstanzen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Klinisch signifikante Abnormalitäten, die bei der körperlichen Untersuchung, beim Elektrokardiogramm oder bei Labortests entdeckt wurden und nach Beurteilung des Prüfarztes die Sicherheit oder erfolgreiche Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie beeinträchtigt</li> <li>– Patienten die nach Beurteilung des Prüfarztes ein Risiko für Dehydration haben könnten</li> <li>– Akute oder chronische metabolische Azidose</li> <li>– Alkoholabhängigkeit oder illegalen Drogenkonsums in den letzten 12 Monaten in der Krankengeschichte</li> <li>– Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie (angewandt auf AstraZeneca- und BMS-Mitarbeiter oder Mitarbeiter der Prüfzentren)</li> <li>– Vorherige Teilnahme oder Randomisierung zum Behandlungsarm in dieser Studie</li> <li>– Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Dapagliflozin (BMS-512148) und/oder mit einem anderen SGLT2-Inhibitor, in welcher der Patient mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat</li> <li>– Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während des letzten Monats</li> <li>– Symptome einer klinisch relevanten Krankheit in den letzten 4 Wochen vor Randomisierung, einschließlich grippeähnlichen Erkrankungen die als „Vogelgrippe“ oder H1N1 Influenza A diagnostiziert werden könnten</li> <li>– Verdacht, dass der Patient an einer Infektion nach WHO-Risikoklasse 2 bis 4 leiden könnte</li> </ul> <p>Für die Teilnahme an der optionalen genetischen Forschung durften die Patienten nicht habe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorherige Knochenmarkstransplantation</li> <li>– Gesamte Bluttransfusion innerhalb 120 Tagen vor der Entnahme des</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		genetischen Materials
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Internationale, multizentrische Studie in den USA, Kanada, Australien, Chile, Argentinien und 5 europäischen Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>Behandlungsgruppe:</b> Täglich 10 mg Dapagliflozin, oral, morgens innerhalb 30 Minuten vor Aufnahme des Frühstücks für die 24-wöchige Behandlungsphase und die 28-wöchige Verlängerungsphase <b>Kontrollgruppe:</b> Auf Dapagliflozin 10 mg abgestimmtes Placebo für die 4-wöchige Einführungsphase, die 24-wöchige Behandlungsphase und die 28-wöchige Verlängerungsphase
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	<b>Primäre Ziele:</b> Bewertung der glykämischen Wirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, gemessen als mittlere Veränderung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre) Bewertung des klinischen Nutzens von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung in Woche 24, gemessen als Anteil an <i>Respondern</i> für den 3-Item Endpunkt des klinischen Nutzen, diese ist definiert durch: – absolute Abnahme des Ausgangs-HbA1c-Werts von 0,5% oder mehr und – relative Abnahme des Ausgangs-Gesamtkörpergewichts und von 3% oder mehr und – absolute Abnahme des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von 3 mmHg oder mehr  in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre) <b>Wichtige sekundäre Ziele:</b> Vergleich der mittleren Veränderung des

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit einem Ausgangs-BMI<sup>1</sup> ≥27 kg/m<sup>2</sup> mit einer Abnahme des Körpergewichts von 5% oder mehr vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 bei Patienten mit einem Ausgangswert, im Sitzen gemessen, von ≥130 mmHg zwischen Dapagliflozin versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p><b>Weitere sekundäre Ziele:</b></p> <p>Auswertung jeweils basierend auf der Gesamtstudienpopulation und auf den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (&lt;65 Jahre und ≥65 Jahre):</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des diastolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo insgesamt und bei allen Patienten mit Ausgangswert des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von ≥130 mmHg</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangswert des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, <math>\geq 130</math> mmHg zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, <math>&lt; 130</math> mmHg in Woche 24 an allen Patienten mit einem Ausgangswert des systolischem Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von <math>\geq 130</math> mmHg und die mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo behandelt wurden</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungskriterien zum Blutdruck (systolisch und diastolisch) bewahrt werden konnten, zu Woche 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von mind. 3 mmHg oder mind. 5 mmHg, im Sitzen gemessen, zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Patienten mit Ausgangs-HbA1c-Wert <math>\geq 8,0\%</math> und Ausgangs-HbA1c-Wert <math>\geq 9,0\%</math> vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response, definiert als HbA1c <math>&lt; 7,0\%</math> mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in Woche 24 erreichen</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels vom Ausgangswert zu Woche 1 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungskriterien zum Nüchtern-Plasmaglukosespiegel bewahrt werden konnten, in den Wochen 4, 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten die einen therapeutischen Response, definiert als Abnahme des HbA1c-Werts von 0,5% oder mehr in Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo, erreichen.</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung in Prozent der Nüchtern-Lipide (Gesamtcholesterin, Cholesterin mit Lipoprotein geringer Dichte, Cholesterin mit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lipoprotein hoher Dichte, Triglyceride und freie Fettsäure) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo.</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der berechneten durchschnittlichen täglichen Insulindosis bei Patienten mit Insulinbehandlung vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> (EQ-5D) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der glykämischen Wirksamkeit (HbA1c-Wert und Nüchtern-Plasmaglukosespiegel) zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Patienten die stabil mit Metformin und Sulfonylharnstoffen behandelt wurden (ausschließlich anderen oralen Antidiabetika und Insulin)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der Plasmaharnsäurespiegel zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo vom Ausgangswert zu Woche 24</p> <p><b>Ziele zur Sicherheit:</b></p> <p>Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin wurden die unerwünschten Ereignisse, einschließlich der kardiovaskulären Ereignissen, die Laborwerte, das Elektrokardiogramm, den Puls, den Blutdruck, die hypoglykämischen Ereignisse, die errechnete Kreatinin-Clearance, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung beurteilt. In einem Teil der Studienpopulation wurden das Auftreten einer asymptomatischen Bakteriuria und potentielle Risiken von anschließenden Harnwegsinfektionen bewertet.</p> <p><b>Pharmakogenetische Ziele:</b></p> <p>Sammeln und Aufbewahren von DNA für zukünftige explorative Forschung zu Genen, die das Ansprechen, z.B. Verbreitung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, einer Dapagliflozin-Behandlung beeinflussen können und zu genetischen Faktoren, welche die Aufnahmefähigkeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und/oder damit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		zusammenhängenden Krankheiten beeinflussen können. Der Zweck der genetischen Forschung war, zukünftige explorative pharmakogenetische Forschung zu ermöglichen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><b>Annahmen:</b></p> <p>Fehler 1. Art=0,05, d.h. jeder primäre Endpunkt wurde zum Signifikanzniveau=0,025 in der Gesamtpopulation und zum Signifikanzniveau=0,0125 in jedem Altersstratum getestet</p> <p>Erwartet wird ein Behandlungsunterschied gegenüber Placebo von 15% innerhalb jedes Altersstratums bei einer statistischen Power von 90%</p> <p>Insgesamt werden deshalb 940 Patienten zur Randomisierung benötigt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	-
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	AstraZeneca ( <i>Global randomization administrator</i> ) bereitet Randomisierungsnummern vor
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung stratifiziert nach Altersgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre), nach Insulitneinnahme zu Baseline (ja / nein) und Zeitpunkt des letzten kardialen Ereignisses (< 1Jahr / ≥1Jahr)
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	Durchführung der Randomisierung erfolgte durch IWRS/IVRS in balancierten Blöcken
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca ( <i>Global randomization administrator</i> ) bereitet Randomisierungsnummern vor und stellt diese für ein Einsatz des IWRS/IVRS zur Verfügung
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a.) ja b.) ja c.) ja Randomisierung und identisch aussehende Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende (in Form, Größe, Geschmack, Geruch, in der Verpackung und

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		in der Beschriftung) Studienmedikation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Zielvariablen:</p> <p>Analyse der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24 (LOCF) mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA-Modell), wobei die Behandlungsgruppe und die Strata <i>fixed effects</i> waren und die Ausgangs-Behandlung Kovariable war.</p> <p>Die Normalverteilung der Residuen nicht angenommen werden (<i>Shapiro-Wilk Test</i>), aber Symmetrie konnte angenommen werden (<i>diagnostic normal plots</i>)</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Sekundäre Zielvariablen:</p> <p>Die Cochran-Mantel-Haenzel Methode wurde benutzt um den Anteil der Personen in Woche 24 (LOCF) zu bestimmen, der alle Kriterien für die 3-Item Kombination des medizinischen Nutzens erfüllt</p> <p>Ein Homogenitätstest für den Behandlungseffekt zwischen den Altersstrata wurde verwendet, um den Behandlungseffekt zu beschreiben.</p> <p>Zur Bestimmung des Anteils der Responder, Schätzer, Konfidenzintervalle und Tests wurde für die Ausgangs-HbA1c-Werte und die Altersgruppe adjustiert.</p> <p>Für die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens wurde ein logistisches Regressionsmodell benutzt mit dem Ausgangs-HbA1c-Wert als Kovariable.</p> <p>Die Zeitreihe aller stetigen Variablen wurde mittels einer deskriptiven Standardzusammenfassung dargestellt, wobei jeder planmäßige Zeitpunkt und der letzte individuelle Messpunkt berechnet wurden. Die deskriptive Standardzusammenfassung wurde für die Veränderungen (absolut und prozentuell) vom Ausgangswert zu jedem planmäßigen Zeitpunkt nach der Ausgangsmessung und jedem individuellen Messpunkt benutzt.</p> <p>Diskrete Variablen wurden mittels Anzahlen, Anteilen und den dazugehörigen zweiseitigen Konfidenzintervallen für die Gesamtpopulation und, wenn möglich, für jedes der beiden Altersstrata zusammengefasst. Vergleiche zwischen Behandlungen wurden mit dem exakten Tests</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach Fisher aufgestellt, wenn verfügbar.</p> <p>Die mittlere Änderung des EQ-5D und des <i>EuroQol Group Visual Analog Scale</i> (EQ VAS) vom Ausgangspunkt bis zu jeder Visite nach der Randomisierung wurde mit einer deskriptiven Statistik und Punktschätzer mit 95% Konfidenzintervallen zusammengefasst.</p> <p>Variablen zur Sicherheit: Deskriptive Analyse der Zielvariablen zur Sicherheit und Benutzung der LOCF Methode für fehlende Werte.</p> <p>Verwendeter Datensatz: Analyse der Daten auf Grundlage der gesamten Daten. Die primären Zielvariablen und die wichtigen sekundären Zielvariablen wurden auch nach dem Per-protokoll-Prinzip ausgewertet, wenn mehr als 10% der Patienten der Behandlungsgruppe im Gesamtdatensatz aufgrund des Per-protokoll-Prinzip ausgeschlossen wurden. Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Grundlage aller Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben, ausgewertet. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode ersetzt.</p> <p>Kontrolle des Fehlers 1. Art: Die Kontrolle des Fehlers 1. Art erfolgte zunächst innerhalb der beiden Tests, die mit den primären Zielvariablen in der Gesamtpopulation und in den beiden Alterstrata assoziiert waren, mittels Bonferroni-Korrektur, so dass jede Variable auf einem <math>\alpha</math>-Niveau von 0,025 (zweiseitig) getestet wurde. Die Kontrolle des Fehlers 1. Art erfolgte innerhalb der beiden primären Zielvariablen und der fünf sekundären Zielvariablen in der Gesamtpopulation und in den beiden Alterstrata mittels einer hierarchischen Testprozedur. Wenn bei einer gegebenen primären Wirksamkeitsvariable ein signifikantes Testergebnis resultierte, wurde eine zusätzliche Bonferroni-Korrektur benutzt, so dass der Test innerhalb der Altersstrata bei <math>\alpha=0,0125</math> (zweiseitig) stattfand. Wenn der Test in der Gesamtpopulation nicht signifikant war, wurde kein Test innerhalb der Alters-Strata angewendet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ersetzen der fehlenden Werte: Die fehlenden Werte wurden mittels <i>des last-observation-carried-forward</i>-Ansatzes ersetzt ohne Rücksichtnahme auf die Rettungs-Medikation. Falls nicht anders beschrieben, wurde bei den Patienten, die eine Rettungsmedikation erhalten haben, der letzte Wert vor der Anwendung der Rettungs-Medikation benutzt (dies gilt nur für glykämische Variablen und Blutdruck Variablen).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen nach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht</li> <li>- Alter</li> <li>- Rasse</li> <li>- Ethnizität</li> <li>- BMI</li> <li>- geografische Region</li> <li>- <i>Baseline</i>-HbA1c-Wert</li> <li>- <i>Baseline</i>-eGFR-Wert</li> <li>- Insulin-Gebrauch</li> <li>- Metformin-Gebrauch</li> <li>- Sulfonylharnstoff-Gebrauch</li> <li>- Thiazolidinedion-Gebrauch</li> <li>- DPP4-Gebrauch</li> <li>- Gebrauch von weiteren oralen antidiabetischen Medikamenten</li> <li>- Zeit seit dem jüngsten kardiovaskulären Ereignis</li> <li>- Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer/Angiotensin Receptor Blocker-Gebrauch</li> <li>- Schleifendiuretika-Gebrauch</li> <li>- Herzinsuffizienz bei <i>Baseline</i></li> </ul>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<p>Placebo versus Dapagliflozin 10mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a.) 483 versus 482</li> <li>b.) 483 versus 482</li> <li>c.) 482 versus 480</li> </ul>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	24 Wochen: 15.03.2010 – 30.05.2011 52 Wochen: Studienbericht für die Verlängerungsphase liegt noch nicht vor
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende

**a: nach CONSORT 2010.**

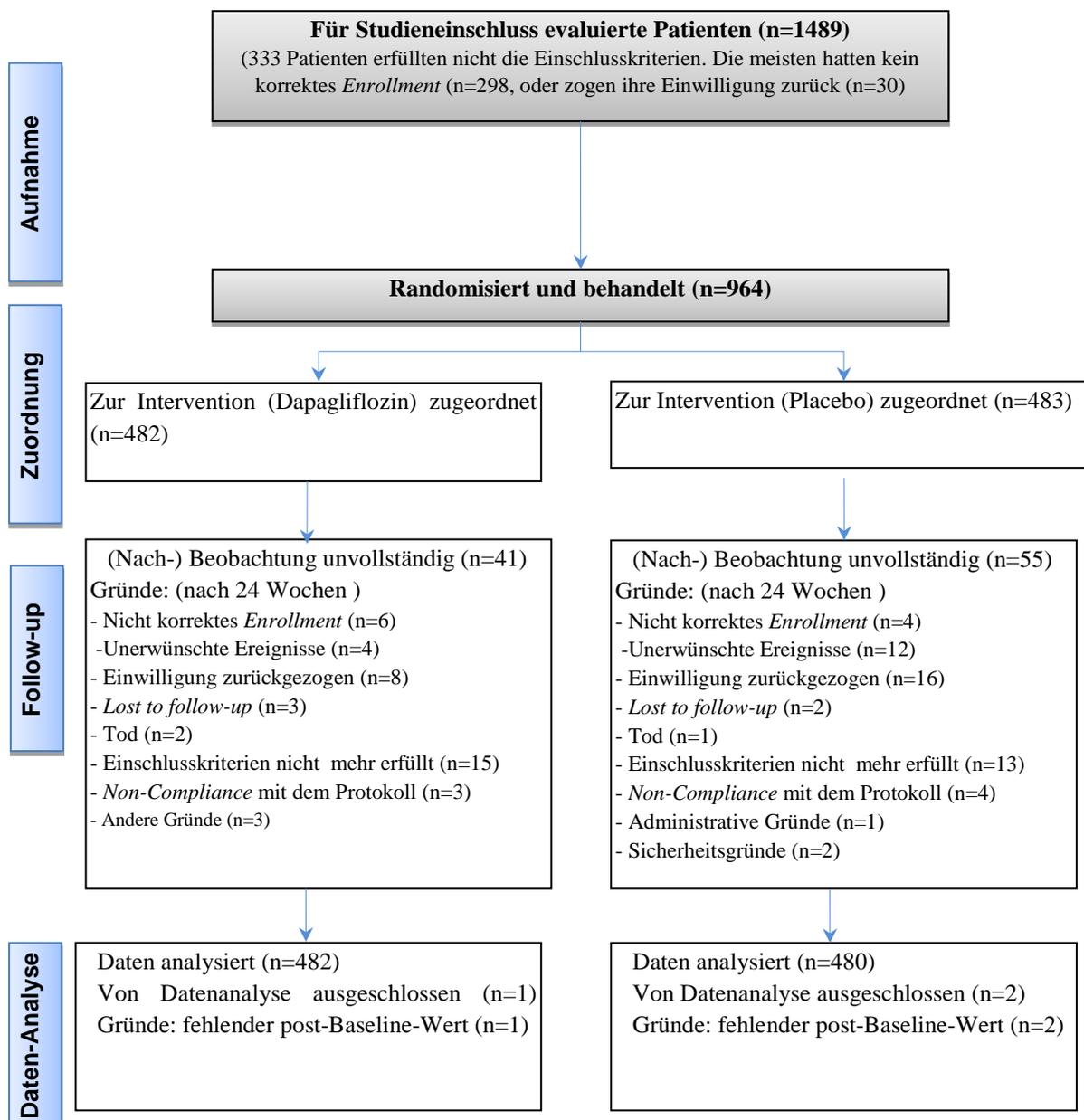


Abbildung 9: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00019

**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

*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 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00006

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

**Studie:** D1690C00006

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
D1690C00006 (AstraZeneca, 2010b; AstraZeneca, 2010a; AstraZeneca, 2011a)	CSR

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR)

---

---

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

#### 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:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

---

### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer*

*Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)****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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Hypoglykämien

### 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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu*

*beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Endpunkt: Gewichtsveränderung

##### 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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---



---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Blutdrucksenkung****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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine*

*Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine***Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---



---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen***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:  
 Es gibt keine Angaben zur Therapie für Bluthochdruck der Patienten oder ob sich  
 diese Therapie während der Studie verändert hat

---



---

**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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt:** Veränderung der täglichen Insulindosis**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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr*

*genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse

#### **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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Kardiale Ereignisse

### 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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass*

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00018

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

**Studie:** D1690C00018

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
D1690C00018 (AstraZeneca, 2011b) (AstraZeneca, 2012b)	CSR

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR)

---

---

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

#### 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:

---

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

---

### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer*

*Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)****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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Hypoglykämien

### 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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Endpunkt: Gewichtsveränderung

##### 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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---



---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Blutdrucksenkung****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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine*

*Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine***Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---



---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen***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:  
 Es gibt keine Angaben zur Therapie für Bluthochdruck der Patienten oder ob sich  
 diese Therapie während der Studie verändert hat

---



---

**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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt:** Veränderung der täglichen Insulindosis**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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse

#### **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

---

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

## Endpunkt: Kardiale Ereignisse

### 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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-*

*Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00019

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

**Studie:** D1690C00019

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
D1690C00019 (AstraZeneca, 2011c)	CSR

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR)

---

---

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

#### 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:

---

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

---

### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer*

*Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)****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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Hypoglykämien

### 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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Endpunkt: Gewichtsveränderung

##### 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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---



---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Blutdrucksenkung****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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine*

*Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*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:  
Es gibt keine Angaben zur Therapie für Bluthochdruck der Patienten oder ob sich diese Therapie während der Studie verändert hat

---

---

**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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt:** Veränderung der täglichen Insulindosis**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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr*

*genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse

#### **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

---

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Kardiale Ereignisse

### 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  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-*

*Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---