Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin/Metformin
(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)
(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, wenn Metformin allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand 21.12.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **11**
Abkürzungsverzeichnis ... **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 55
4.2.1 Fragestellung ... 55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 58
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 61
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 62
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 62
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 63
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 64
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 68
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 80
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 90
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 90
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 99
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 103
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 126
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 127
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 130
4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT ... 131
4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT ... 144

4.3.1.3.1.3 Gewichtsveränderung – RCT ... 156
4.3.1.3.1.4 Veränderung des Blutdrucks – RCT ... 168
4.3.1.3.1.5 Therapiezufriedenheit – RCT ... 176
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 179
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 198
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 218
4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - RCT ... 223
4.3.1.3.2.2 Hypoglykämien - RCT ... 228
4.3.1.3.2.3 Gewichtsveränderung ... 234
4.3.1.3.2.4 Veränderung des Blutdrucks ... 240
4.3.1.3.2.5 Therapiezufriedenheit ... 246
4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 248
4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse ... 254
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 265
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 283
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 283
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 283
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 283
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 284
4.3.2.1.4 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 284
4.3.2.1.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 287
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 287
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 287
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 288
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 289
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 289
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 290
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 290
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 290
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 291
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 291
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 291
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 292
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 292
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 292
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 292
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 295
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 332
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 333
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 333

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 333
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 334
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 334
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 336
4.7 Referenzliste ... 338
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 351
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 356
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 359
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 361
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 418
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 443

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 22

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene 41

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

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 61

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) 111

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung I 111

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung II 112

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung III 112

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) 113

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung I 113

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung II 114

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung III 114

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004) 115

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004) – Fortsetzung 115

Tabelle 4–21: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004) 115

Tabelle 4–22: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004) - Fortsetzung I 116

Tabelle 4–23: Charakterisierung der Zielpopulationen –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004) – Fortsetzung II 116

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, D1690C0004) 128

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, D1690C0004) – Fortsetzung I 128

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, D1690C0004) – Fortsetzung II 128

Tabelle 4–28: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) 131

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 134

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 137

Tabelle 4–32**:** Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) 139

Tabelle 4–33: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) 142

Tabelle 4–34: Operationalisierung von Hypoglykämien 144

Tabelle 4–35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 147

Tabelle 4–37: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) 150

Tabelle 4–38: Operationalisierung von Responder-Analysen zu Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 153

Tabelle 4–39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Responder-Analysen zu Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) ... 153

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) ... 154

Tabelle 4–41: Operationalisierung von Gewichtsveränderung ... 156

Tabelle 4–42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 157

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gewichtsveränderung, BMI-Veränderung und Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) ... 159

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) und Gewichtsabnahme (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) ... 161

Tabelle 4–45: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 163

Tabelle 4–46: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (≥5% Gewichtsreduktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 164

Tabelle 4–47: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (≥5% Gewichtszunahme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 164

Tabelle 4–48: Operationalisierung von Veränderung des Blutdrucks ... 168

Tabelle 4–49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdrucksenkung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 168

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung des systolischen Blutdrucks aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) ... 171

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung des systolischen Blutdrucks (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) ... 172

Tabelle 4–52: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 173

Tabelle 4–53: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit (DTSQ) ... 176

Tabelle 4–54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit (DTSQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 177

Tabelle 4–55: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit (DTSQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 178

Tabelle 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 180

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 182

Tabelle 4-58: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, HFS-II Worry Subscale und IWQOL-Lite survey) zu Woche 24 und Woche 52 (DapaZu, Zielpopulation) ... 184

Tabelle 4-59: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 186

Tabelle 4-60: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HFS-II Worry Subscale) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 191

Tabelle 4-61: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (IWQOL-Lite survey) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 193

Tabelle 4–62: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse 198

Tabelle 4–63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)..... 202

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 204

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 208

Tabelle 4–67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)..... 212

Tabelle 4–68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) 214

Tabelle 4–69: Ergebnisse für schwerwiegende kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) 216

Tabelle 4–70: Ergebnisse für schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) 217

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (DapaZu, Zielpopulation)..... 223

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 224

Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation (DapaZu, Zielpopulation) 225

Tabelle 4–74: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1690C00004, Studienpopulation) . 226

Tabelle 4–75: Ergebnisse für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker (FPG), Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208 227

Tabelle 4–76: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) 228

Tabelle 4-77: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien (DapaZu, Zielpopulation) ... 228

Tabelle 4–78: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 229

Tabelle 4–79: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 232

Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für Responder-Analysen zu Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Studienpopulation) ... 232

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Hypoglykämien (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) ... 233

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung (DapaZu, Zielpopulation) ... 234

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Gewichtsveränderung und BMI-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) ... 235

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gewichtsveränderung stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208 ... 237

Tabelle 4–85: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 239

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (DapaZu, Zielpopulation) ... 240

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Veränderung des systolischen Blutdrucks (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) ... 241

Tabelle 4–88: Ergebnisse für den Endpunkt Blutdrucksenkung stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208 ... 242

Tabelle 4–89: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 244

Tabelle 4–90: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiezufriedenheit stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004 ; Zielpopulation) in Woche 52 ... 246

Tabelle 4–91: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) ... 247

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (DapaZu, Zielpopulation) ... 248

Tabelle 4-93: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 250

Tabelle 4-94: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HFS-II Worry Subscale) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 252

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (DapaZu, Zielpopulation) 254

Tabelle 4-96: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 256

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (DapaZu, Zielpopulation) 257

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC (DapaZu, Zielpopulation) 259

Tabelle 4-99: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation) 261

Tabelle 4–100: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004; Zielpopulation) in Woche 52 und 208 262

Tabelle 4–101: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende kardiale Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208 263

Tabelle 4–102: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208 264

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 284

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 285

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 285

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 286

Tabelle 4-107: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 286

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 288

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 289

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 289

Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 291

Tabelle 4-112: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene 319

Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 333
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DapaZu 419
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00004..... 433
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DapaZu 444
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00004 455

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Einnahme von Notfallmedikation der Studie DapaZu (Zielpopulation, FAS). 138

Abbildung 3: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) unter Metformin+Dapagliflozin versus Metformin+Glimepirid kumulativ im Zeitverlauf der Zielpopulation der Studie DapaZu (kumulative Anzahl Ereignisse, Analyse vor Gabe der Notfallmedikation) 148

Abbildung 4: Symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) unter Metformin+Dapagliflozin versus Metformin+Glimepirid kumulativ im Zeitverlauf der Zielpopulation der Studie DapaZu (kumulative Anzahl Ereignisse, Analyse vor Gabe der Notfallmedikation) 149

Abbildung 5: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) unter Metformin+Dapagliflozin versus Metformin+Glipizid kumulativ im Zeitverlauf der Studie D1690C00004 bis 208 Wochen (kumulative Anzahl Ereignisse) 152

Abbildung 6: Die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen aber auch mit Hypoglykämien unterscheidet sich nicht zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen (Bristol-Myers Squibb Company, 2010). 213

Abbildung 7: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DapaZu 432

Abbildung 8: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00004 442

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
C-Peptid	connecting peptide
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRF	Case Report Form
CSR	Studienbericht (clinical study report)
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DECLARE-TIMI58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events - Thrombolysis in Myocardial Infarction
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMP	Disease Management Programm
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
DTSQc	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire for Change

Abkürzung	**Bedeutung**
DTSQs	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire for Status
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FEM	Modelle mit festen Effekten
FFS	Freie Fettsäuren
FPG	Nüchternplasmaglukose (fasting plasma glucose)
GAD	Glutamat-Decarboxylase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Glucagon-like peptide
GRand	Global randomisation system
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High density lipoprotein
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol
HFS	Hypoglycemia Fear Survey
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HR	Hazard Ratio
IB	Investigator's Brochure
ICH	International Council for Harmonisation
IgM	Immunglobulin-M
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive voice response system

Abkürzung	**Bedeutung**
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
LKW	Lastkraftwagen
LOCF	Last observation carried forward
LT	Long Term
MCS	Psychischer Summenscore (mental component summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
m	Männlich
MI	Myokardinfarkt
MMRM	Repeated-Measurements-Modell
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MR	Modified Release
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	Nicht zutreffend
NE	Not estimable
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
OR	Odds Ratio
PCS	Körperlicher Summenscore (physical component summary)
PHQ	Gesundheitsfragebogen für Patienten (patient health questionnaire)
PP	Per Protocol
PPG	Postprandial glucose
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Term
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit (corrected QT interval)

Abkürzung	**Bedeutung**
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RevMan	Review Manager
RR	Relatives Risiko
RSA	Risikostrukturausgleich
RSA-ÄndV	Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
SAP	Statistischer Analyseplan (statistical analysis plan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-1	Sodium Glucose Co-Transporter 1
SGLT-2	Sodium Glucose Co-Transporter 2
SHIELD	Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T4	Thyroxin
TB	Gesamt-Bilirubin
TC	Gesamtcholesterin
TG	Triglyceride
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UACR	Urin Albumin Kreatinin Verhältnis
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	**Bedeutung**
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Upper limit of normal
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
XR	Verlängerte Wirkstofffreisetzung (extended release)
ZN	Zusatznutzen

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

AstraZeneca hat nach § 14 Abs. 1 und 1a Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®, Xigduo®) einen Antrag für eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eingereicht. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse liegen in Form einer randomisierten, kontrollierten Phase-IV-Studie, der Studie DapaZu (D1689C00014), vor. Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gemäß den Vorgaben des G-BA geplant und entsprechend durchgeführt. Die Studie DapaZu ermöglicht einen direkten Vergleich von Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff und liefert damit neue Evidenz für das Anwendungsgebiet Add-on Metformin. Des Weiteren wurde die Studie überwiegend in deutschen Zentren durchgeführt, wodurch die Ergebnisse der Studie DapaZu unzweifelhaft auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Daten der Studie DapaZu werden in dem Modul 4 A des Forxiga®-Dossiers und in dem Modul 4 A des Xigduo®-Dossiers dargestellt und für die Ableitung eines Zusatznutzens für Dapagliflozin herangezogen. Für die Zulassungsstudie D1690C00004 von Dapagliflozin/Metformin, die auch bereits dem Beschluss nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin/Metformin vom 07. August 2014 zugrunde lag, wird der Datenschnitt zu 208 Wochen eingereicht. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen, neben den neuen Erkenntnissen der Studie DapaZu, im Rahmen der Studie D1690C00004 somit Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren vor. Der G-BA hat die Studie mit der Begründung eines nicht zulassungskonformen Einsatzes der Wirkstoffe in den Behandlungsarmen im Rahmen der ersten Bewertung zum Zusatznutzen von Xigduo® nicht berücksichtigt. Aufgrund der jüngsten Bewertungspraxis des G-BA wird die Studie D1690C00004 nun erneut dargestellt: Im Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin wurde die vergleichbare Zulassungsstudie 1245.28 im Anwendungsgebiet Empagliflozin in Kombination mit Metformin, vom G-BA als bewertungsrelevant eingestuft und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen obwohl auch in dieser Studie Wirkstoffe entgegen der Zulassung eingesetzt wurden. Demnach ist die Evidenz aus Studie D1690C00004 ebenfalls bewertungsrelevant. Dem Antrag auf eine erneute Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Forxiga®, Xigduo®) wurde vom G-BA stattgegeben.

Fragestellung

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid; Glipizid wurde durch den G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertungen von Forxiga® und Xigduo® als gleichwertig anerkannt) oder Metformin und Empagliflozin. In der Nutzenbewertung des IQWiG für Komboglyze® wurde angemerkt, dass der G-BA eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen hat: „Diese hat zum Inhalt, dass in den Therapiesituationen, in denen Empagliflozin eine Option der zweckmäßigen

Vergleichstherapie darstellt, nun auch Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt.“ Basierend auf dieser Information kommt zusätzlich noch Metformin und Liraglutid für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage (siehe Modul 3). Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse für dieses Anwendungsgebiet liegen in Form einer randomisierten, kontrollierten Phase-IV-Studie, der Studie DapaZu (D1689C00014), vor. Diese ermöglichen einen direkten Vergleich von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glimepirid. Daher wird im Folgenden die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Fragestellung lautet:

Ist für Metformin+Dapagliflozin in der Indikation Typ-2-Diabetes bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren bis 74 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min oder geschätzten glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥60 mL/min/1,73 m^2 und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin und Sulfonylharnstoff) nachweis- und quantifizierbar?

Die Quantifizierung des Zusatznutzens soll mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und anhand patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Die folgenden Zielgrößen werden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Indikation Diabetes mellitus als relevant zur Beurteilung von patientenrelevanten Therapiezielen erachtet. Diese Zielgrößen sollen grundsätzlich berücksichtigt werden, sofern sie in den als relevant identifizierten Studien berichtet wurden:

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
    - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität
    - Erblindung/Visusverschlechterung
    - Terminale Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
    - Amputationen

  - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
  - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
  - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
  - Blutdrucksenkung[1]
  - Gewichtsveränderung
- Hypoglykämien, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien
- Glykiertes Hämoglobin (HbA1c)[1]
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Unerwünschte Ereignisse

Angaben zum HbA1c-Wert werden als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung dargestellt.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin und der Tatsache, dass Hypertonie einen zusätzlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, werden die Änderungen im systolischen und im diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

Datenquellen

Zur Identifizierung aller verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin und der nach Auffassung des G-BA zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zu bewertenden Indikation wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.1 sowie Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Die Identifizierung geeigneter Studien erfolgte über unternehmenseigene Informationsquellen und über die gemäß Dossiervorlage durchzuführenden Recherchen. Es wurde sowohl eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) als auch eine Studienregistersuche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt.

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Daten von zwei kontrollierten doppelblinden RCT herangezogen (DapaZu, D1690C00004). Es wurden die Daten der vorliegenden

[1] Surrogatendpunkt

Studienberichte sowie daraus berechnete Post-hoc-Analysen für die Zielpopulation verwendet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Metformin+Dapagliflozin gemäß der für die vorliegende Teilindikation (Anwendungsgebiet A) formulierten Fragestellung sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

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

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten[1] mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	Patienten mit anderen Diabetes-Typen Tierexperimentelle Studien
Intervention[2]	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin (10 mg einmal täglich[3]) und Metformin ≥1.700 mg/Tag[5] (freie Kombination oder fixe Kombination)	Monotherapie oder andere Kombinationstherapien
Vergleichstherapie[2]	Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff[4]	Monotherapie oder andere Kombinationstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

[1] Patienten im Alter von 18 Jahren bis 74 Jahren (zu Studienbeginn). Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate, eGFR] <60 ml/min/1,73 m^2 oder mit begleitender Therapie mit Schleifendiuretika werden ausgeschlossen.

[2] Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden

[3] 5 mg bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung als Anfangsdosis

[4] Glimepirid, Glibenclamid (engl. Glyburide), Glipizid

[5] Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Xigduo® möglich ist (Zielpopulation)

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens und zur Darstellung des Nutzens relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt im Rahmen des vorliegenden Dossiers anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den vorliegenden Quellen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und ggf. jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Auf Studienebene werden insbesondere Aspekte wie Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes und ergebnisgesteuerte Berichterstattung extrahiert. Auf Endpunktebene werden 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 wird gemäß Verfahrensordnung 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 würden. 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.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des Odds Ratios (OR), des relativen Risikos (RR) und der absoluten Risikoreduktion (ARR) zusammengefasst. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wird (Nullzelle), wird für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert.

Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwertdifferenzen (MWD) berechnet.

Für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis werden Hazard Ratios (HR) aus adjustierten Cox-Regressionen als Effektschätzer dargestellt.

Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden neben den primären Analysen auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen (Alter [<65 Jahre versus ≥65 bis <75 Jahre], Geschlecht [männlich versus weiblich], Länder und präspezifizierte Subgruppen je Studie) werden mittels Stratifikation und eines Interaktionstests bewertet. Diese werden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Zentrum werden die Subgruppenanalysen nicht auf Zentrenebene durchgeführt.

Lag der p-Wert unter 0,05, so konnte von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden. 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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zusatznutzen von Dapagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff)

Die Fragestellung dieses Anwendungsgebiets betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Xigduo® ist für erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Dossier – anhand der vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-017) am 24. März 2017 festgelegten Therapien – eine Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff gewählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.1).

Die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sind das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Veränderung des Blutdrucks, Therapiezufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zum Zeitpunkt nach 52 Wochen (Studie DapaZu), sowie nach 208 Wochen (Studie D1690C00004) dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für Xigduo® betrachtet. Die Ergebnisse basieren auf zwei direkt vergleichenden RCT, der Studie DapaZu und der Studie D1690C00004. Die Studien wurden an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufwiesen, durchgeführt. Die Studien verglichen eine Therapie der freien Kombination Metformin+Dapagliflozin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff. In Bioäquivalenzstudien wurde gezeigt, dass die Fixkombination aus Metformin und Dapagliflozin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses für Xigduo® hatte sich die Empfehlung für eine Population ergeben, die Patienten mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2 bzw. einer Kreatinin-

Clearance ≥60 mL/min einschließt, welche <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden.

Für die Studie DapaZu wurde die eine Zielpopulation herausgerechnet, um das vorliegende Anwendungsgebiet abbilden zu können. Dazu wurden post hoc in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit der labelkonformen Metformindosis von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren. Die Zielpopulation der Studie DapaZu wurde des Weiteren bezüglich der Kriterien Alter, Kreatinin-Clearance, eGFR, Schleifendiuretika und Metformindosierung (≥1.700 mg/Tag und ≤3.000 mg/Tag) für die Zielpopulation gemäß Fachinformation überprüft. Der Anteil an randomisierten Patienten in der Zielpopulation der Studie DapaZu, die der Zielpopulation gemäß Fachinformation entsprechen, beträgt in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 93,6%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 93,7%. Somit entspricht die Zielpopulation der Studie DapaZu hinreichend der Zielpopulation von Metformin+Dapagliflozin in diesem Anwendungsgebiet gemäß den Anforderungen der Fachinformation.

Die Bewertung des Zusatznutzens für die Studie D1690C00004 erfolgte ebenfalls im Rahmen einer Zielpopulation, die das vorliegende Anwendungsgebiet wiederspiegelt. Diese Teilpopulation (exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min, (2) Schleifendiuretika zu Baseline, (3) ≥75 Jahre zu Baseline, (4) <1.700 mg Metformin täglich) wurde zum Zweck dieser Nutzenbewertung post hoc aus der Studienpopulation extrahiert und ausgewertet. Der Zusatznutzen wird basierend auf den Daten zu Woche 208 abgeleitet. Die Studie liefert somit Langzeitdaten über einen Zeitraum von vier Jahren zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glipizid.

Bezüglich der Subgruppenanalysen werden in diesem Abschnitt nur Ergebnisse für Effektmodifikatoren beschrieben, die eine Auswirkung auf das aus der Gesamtpopulation (Studienpopulation der Studie DapaZu bzw. Zielpopulation der Studie D1690C00004) abgeleitete Fazit haben.

HbA1c

Studie DapaZu

Der Vergleich von Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle zeigte zu Woche 52 die Nichtunterlegenheit von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glimepirid (MWD Standardfehler (SE) [95%-KI]: 0,14 (0,074) [-0,00;0,29]; p=0,0558). Die Nichtunterlegenheit war gegeben, da das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall (KI) der adjustierten Mittelwertdifferenz zwischen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid die im statistischen Analyseplan (SAP)

präspezifizierte Nichtunterlegenheitsschranke von 0,30% nicht überschreitet. Somit wurde in der Studie DapaZu der primäre Studienendpunkt erreicht.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation (Insulin) zeigte sich zu Woche 52 in der Studie DapaZu kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe erhielten 19,6% (55/280) der Patienten Notfallmedikation, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es 21,5% (57/265) der Patienten (HR [95%-KI]: 1,00 [0,69;1,45]; p=0,9797). Eine Insulintherapie sollte gemäß Leitlinie in der Regel erst eingesetzt werden, wenn orale Antidiabetika (OAD) für die Behandlung nicht mehr ausreichen, also der HbA1c dadurch nicht ausreichen kontrolliert ist. Sie stellt die letzte Therapiestufe in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Mit einer Insulintherapie sind deutliche Einschränkungen für den Alltag der Patienten verbunden. Zum einen muss Insulin subkutan injiziert werden. Zum anderen sind regelmäßige Blutzuckermessungen notwendig und die Therapie sollte durch geeignete Schulungen begleitet werden. Aufgrund der aufgeführten Aspekte ist dieser Endpunkt als patientenrelevante Ergänzung zum Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anzusehen.

Studie D1690C00004

Der blutzuckersenkende Effekt war im Vergleich zum Ausgangswert nach 208 Wochen Studiendauer bei der mit Metformin+Dapagliflozin behandelten Gruppe ähnlich stark ausgeprägt wie bei den Patienten, die mit Metformin+Glipizid behandelt wurden (MWD (SE) [95%-KI]: -0,07% (0,14) [-0,34;0,21]). Studienabbrüche aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle waren nach 208 Wochen in beiden Gruppen vergleichbar (OR [95%-KI]: 0,86 [0,58;1,28]). Es wurden die Daten inklusive Notfallmedikation betrachtet.

Hypoglykämien

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu traten keine schweren Hypoglykämien auf. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) traten bis Woche 52 bei keinem der Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und bei 3,4% (9/265) der Patienten aus der Metformin+Glimepirid-Gruppe auf; dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,83]). Symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) traten in der Studie DapaZu bis Woche 52 bei keinem der Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und bei 19,2% (51/265) der Patienten aus der Metformin+Glimepirid-Gruppe auf; auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,01 [0,00;0,12]).

In der Studie DapaZu konnte die Titrierung von Glimepirid/Placebo über den gesamten Studienzeitraum erfolgen und es war kein striktes Titrationsziel für die Behandlung der Patienten vorgegeben. Die Titration konnte somit nach Maßgabe des Artzes, unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Disposition durchgeführt werden, was maßgeblich dem Vorgehen im Behandlungsalltag entspricht. Als Empfehlung für die Titration wurde im Protokoll ein Nüchternglukosezielwert von 110 mg/dL angegeben. Eine mögliche Titration wurde bei jeder Visite erneut geprüft. Das im Rahmen der Studie geplante Vorgehen bezüglich der Einstellung des Blutzuckers gemäß Vorgaben der Fachinformation entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen und dem deutschen Versorgungsalltag. Aufgrund dieser praxisnahen Titration von Glimepirid/Placebo über den gesamten Studienzeitraum hinweg werden für die Studie DapaZu die Hypoglykämien über die Zeit betrachtet. Im Metformin+Dapagliflozin-Arm traten innerhalb der 52 Wochen über die Zeit gesehen keine bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und keine symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) auf. In der Studie DapaZu konnte das Auftreten von bestätigten symptomatischen, und symptomatischen Hypoglykämien somit vollständig vermieden werden. Im Metformin+Glimepirid-Arm hingegen traten bis Woche 52 insgesamt 18 bestätigte symptomatische Hypoglykämien bei 9 Patienten und 184 symptomatische Hypoglykämien bei 51 Patienten auf (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Somit wurden bei rund jedem fünften Patienten (19,2%) im Metformin+Glimepirid Arm symptomatische Hypoglykämien beobachtet. Überdies traten bis Woche 52 bei 14,3% (38/265) der Patienten unter Metformin+Glimepirid Hypoglykämien wiederkehrend, d. h. mehr als einmal pro Patient, auf.

Damit ergibt sich unter dem Gesichtspunkt der deutlichen Vermeidung von Hypoglykämien in der Studie DapaZu ein **beträchtlicher Zusatznutzen** durch die bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen für Xigduo® in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin+Glimepirid.

Studie D1690C00004

In der direkten Vergleichsstudie von Metformin+Dapagliflozin mit Metformin+Glipizid konnte nach 208 Wochen für die Zielpopulation gezeigt werden, dass bei statistisch signifikant weniger Patienten, die mit Metformin+Dapagliflozin behandelt wurden, patientenberichtete Hypoglykämien, d. h. vom Patienten mittels Tagebuch dokumentierte Hypoglykämien und durch Auslesung des Glukometers, auftraten als in der Gruppe der mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten (OR [95%-KI]: 0,04 [0,02;0,07]). Von diesen hatten 2 (1,0%) Patienten, die mit Metformin+Glipizid behandelt wurden, eine schwere Hypoglykämie. Bei den mit Metformin+Dapagliflozin behandelten Patienten trat dieses Ereignis nicht auf. Auch Studienabbrüche aufgrund einer Hypoglykämie traten bei Patienten, die mit Metformin+Dapagliflozin behandelt wurden, nicht auf, wohingegen 5 (2,6%) Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, die Studie abbrachen. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe gab es gegenüber der Metformin+Glipizid-Gruppe statistisch signifikant weniger bestätigte symptomatische

Hypoglykämien mit dem Blutzucker-Cut-off von ≤50 mg/dL (OR [95%-KI]: 0,04 [0,01;0,16]). Über die Zeit gesehen traten im Metformin+Dapagliflozin-Arm innerhalb der 208 Wochen bei zwei Patienten insgesamt zwei bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) auf. Im Metformin+Glipizid-Arm hingegen traten bis Woche 52 insgesamt 143 bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) bei 40 Patienten auf. Auch die Sensitivitätsanalyse (Patienten welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten) der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien mit dem Blutzucker-Cut-off von ≤50 mg/dL zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glipizid (OR [95%-KI]: 0,03 [0,01;0,15]).

Insgesamt hatten nach 208 Wochen 1,0% (2/193) der Patienten, die mit Metformin+Glipizid behandelt wurden, eine schwere Hypoglykämie. Bei den mit Metformin+Dapagliflozin behandelten Patienten trat dieses Ereignis nicht auf. Auch Abbrüche aufgrund einer Hypoglykämie traten bei Patienten, die mit Metformin+Dapagliflozin behandelt wurden, nicht auf, wohingegen 2,6% (5/193) der Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, die Studie bis Woche 208 abbrachen.

Die deutliche Hypoglykämievermeidung stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin dar, sodass sich für die Zielpopulation der Studie D1690C00004 ein **beträchtlicher Zusatznutzen** gegenüber Metformin+Glipizid ergibt.

Gesamtbeurteilung zum Auftreten von Hypoglykämien

Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) nennt als wichtiges Therapieziel die Vermeidung von Hypoglykämien im Rahmen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle. Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, und somit als bedeutsame Nebenwirkung einer antidiabetischen Therapie einzustufen. So können Hypoglykämien vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Zudem können bei einem breiten Spektrum an Berufsgruppen (z. B. Bus oder LKW-Fahrer, Patienten, die in großer Höhe oder mit gefährlichen Maschinen arbeiten oder Patienten, die im öffentlichen Dienst tätig sind, wie z. B. Polizisten) Unterzuckerungen nicht nur zur Eigen- sondern auch zur Gefährdung anderer Personen führen. Die Vermeidung von Hypoglykämien stellt somit eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und entsprechend der Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Hinsichtlich des Studiendesigns hatte sich AstraZeneca bereits im Rahmen der Planungen zu dieser Studie Beratung vom G-BA eingeholt: Ein Beratungsgespräch fand am 5. Januar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-106). Die Beratungsergebnisse, sowie die

Kritikpunkte hinsichtlich der Studie D1690C00004 aus der Erstbewertung wurden beim Design der Studie Dapazu berücksichtigt. Die bereits in der ersten Bewertung zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet Add-on Metformin präsentierten Ergebnisse der Studie D1690C00004, insbesondere die Überlegenheit hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien im Vergleich zum Kontrollarm, konnten durch die Studie DapaZu bestätigt werden. Gemessen an dem Ziel, eine bedeutsame Vermeidung von Hypoglykämien zu erreichen, ergibt sich für Xigduo® unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus beiden Studien (DapaZu, D1690C00004) insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Studie DapaZu

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten die Patienten zu Woche 52 im Mittel einen Gewichtsverlust von -3,65 kg, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe hingegen nahmen die Patienten bis zu Woche 52 im Mittel 1,76 kg an Gewicht zu. Der Unterschied von 5,41 kg zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD (SE) [95%-KI]: -5,41 (0,342) [-6,08;-4,74]). Die mittlere Gewichtsdifferenz von ca. 5 kg ist bei einem durchschnittlichen Körpergewicht der Zielpopulation von etwa 98 kg nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant. Eine Gewichtsreduktion von etwa 5% wird bei einem Body Mass Index (BMI) von 27-35 kg/m^2 empfohlen (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.2.2). Im Mittel wurde dieses Ziel in der Studie DapaZu bei einem größeren Teil der Patienten unter einer Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin erreicht. Die Responder-Analyse bezüglich einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% zeigte zu Woche 52 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 9,57 [4,75;22,05]). Zu Woche 52 zeigten hier in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 22,9% (64/280) der Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es lediglich 3,0% (8/265) der Patienten. Die Responder-Analyse hinsichtlich einer Gewichtszunahme von mindestens 5% zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,06 [0,02;0,18]). Das Risiko, eine Gewichtszunahme von mindestens 5% zu erleiden war somit unter Metformin+Dapagliflozin signifikant geringer als unter Metformin+Glimepirid-Behandlung.

Bezüglich des BMI zeigten Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel eine Reduktion zu Woche 52, wohingegen Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Zunahme aufwiesen (-1,18 kg/m^2 versus 0,57 kg/m^2). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD (SE) [95%-KI]: -1,74 (0,113) [-1,97;-1,52]).

In beiden Behandlungsgruppen zeigten sich nach 52 Wochen im Mittel keine Veränderungen hinsichtlich des Taille-Hüft-Verhältnisses. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 0,00 (0,007) [-0,01;0,01]).

Aufgrund der Vorteile bei der Gewichtsveränderung, der Gewichtszunahme ≥5%, der Gewichtsreduktion ≥5% und bei der Veränderung des BMI ergibt sich somit für den Endpunkt Gewichtsveränderung für die Studie DapaZu ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Xigduo® im Vergleich zu Metformin+Glimepirid.

Studie D1690C00004

Hinsichtlich der Gewichtsveränderung zeigte sich nach 208 Wochen in der Zielpopulation der Studie D1690C00004 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glipizid (MWD (SE) [95%-KI]: -4,92 kg (0,72) [-6,33;-3,50]). Die mit Metformin+Dapagliflozin behandelten Patienten nahmen im Mittel um 3,94 kg ab, während die mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten an Gewicht zunahmen (0,98 kg). Die mittlere Gewichtsdifferenz von ca. 5 kg ist bei einem durchschnittlichen Körpergewicht der Zielpopulation von etwa 88,5 kg nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant. Eine Gewichtsreduktion von etwa 5% wird bei einem BMI von 27-35 kg/m^2 empfohlen (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.2.2).

Der Anteil der Patienten, die mindestens 5% an Gewicht verloren hatten, war in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Metformin+Glipizid-Gruppe. Nach 208 Wochen hatten 30/198 (15,1%) Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 9/189 (4,5%) in der Metformin+Glipizid-Gruppe eine Gewichtsreduktion von ≥5% (adjustiert nach Ausgangsgewicht). Der Unterschied war statistisch signifikant (p<0,0001) zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 5,45 [2,21;13,41]).

Dies bedeutet, dass Patienten, die mit Metformin+Dapagliflozin behandelt wurden, nach 208 Wochen eine etwa 5-fach höhere Chance auf eine Gewichtsreduktion von ≥5% hatten.

Gleichzeitig nahm in der Metformin+Glipizid-Gruppe ein signifikant größerer Anteil an Patienten 16/189 (8,5%) mindestens 5% an Gewicht zu als in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 1/198 (0,5%) (OR [95%-KI]: 0,05 [0,01;0,42]) (adjustiert nach Ausgangsgewicht).

Es ergibt sich somit für den Endpunkt Gewichtsveränderung für die Zielpopulation der Studie D1690C00004 ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Xigduo® im Vergleich zu Metformin+Glipizid.

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

Die beobachtete Gewichtsabnahme während einer Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin ist angesichts der großen Bedeutung der Adipositas sowohl für die Pathogenese und

Pathophysiologie wie auch für die Lebensqualität der Patienten als sehr bedeutsam einzuschätzen.

Die Reduktion des Körpergewichts stellt ein wichtiges Ziel der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Eine Gewichtsreduktion um rund 5% wird auch vom Patienten direkt wahrgenommen und kann sich auf den psychischen Zustand des Patienten positiv auswirken. Daher handelt es sich hierbei um eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Die Vermeidung einer Gewichtszunahme, die häufig die Folge einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist, stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Die gewichtsreduzierende Eigenschaft von Metformin+Dapagliflozin wurde auch in einer weiteren von AstraZeneca durchgeführten Studie gezeigt, die speziell darauf ausgelegt war, den Einfluss auf das Gewicht zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin nicht nur das Körpergewicht abnahm, sondern auch der Taillenumfang reduziert werden konnte. Es zeigte sich, dass der Gewichtsverlust hauptsächlich auf einer Reduktion der Körperfettmasse, des viszeralen Fettgewebes und des subkutanen Fettgewebes beruht. Der Verlust an Fettmasse war in dieser Studie im Vergleich zu Placebo signifikant und klinisch relevant.

Die Tatsache, dass größtenteils die Körperfettmasse reduziert wird, ist ein wichtiger Vorteil der Behandlung mit Dapagliflozin. Dapagliflozin hat durch seinen einzigartigen Wirkmechanismus und den dadurch bedingten ständigen Verlust von Kalorien über den Urin einen durch RCT bestätigten, anhaltenden positiven Effekt auf den Gewichtsverlust, bedingt durch die Abnahme der Körperfettmasse.

Da die Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin einer Gewichtszunahme entgegenwirkt, ergibt sich eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Durch die langanhaltende Gewichtsreduktion wird zusätzlich das Erreichen eines wichtigen Therapieziels in der Diabetesbehandlung unterstützt. Daraus ergibt sich hinsichtlich der Gewichtsveränderung unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus allen Studien (DapaZu, D1690C00004) ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Xigduo® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Betrachtung der Blutdruckveränderung

Studie DapaZu

Die Veränderung des Blutdrucks wurde als Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse) gemessen. Patienten mit einer Metformin+Dapagliflozin-Behandlung erreichten im Mittel während der Behandlungsphase bis Woche 52 eine systolische Blutdrucksenkung

von -5,81 mmHg, während Patienten mit einer Metformin+Glimepirid-Behandlung eine systolische Blutdrucksenkung von -1,73 mmHg erreichten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen war für den systolischen Blutdruck statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD (SE) [95%-KI]: -4,08 (1,160) [-6,36;-1,80]).

In einer Responder-Analyse wurde bei Patienten, die zu Studienbeginn (Woche 0) einen systolischen Blutdruck ≥140 mmHg aufwiesen, der Anteil an Patienten mit einer Senkung des systolischen Blutdrucks auf <140 mmHg zu Woche 52 ermittelt. Insgesamt erreichten zu Woche 52 in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 38,5% (50/130) und in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 31,2% (43/138) der Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck zu Studienbeginn eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg. Zu Woche 52 zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg, von Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn (OR [95%-KI]: 1,56 [0,93;2,64]). Da die Responder-Analyse für die Blutdruckveränderung kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt, ist der statistisch signifikante Vorteil für die Therapie mit Metformin+Dapagliflozin bei der Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn bis zu Woche 52 nicht als klinisch relevant zu beurteilen.

Für die Blutdruckveränderung kann anhand der Studie DapaZu **weder ein Vorteil noch ein Nachteil** für Xigduo® gegenüber Metformin+Glimepirid abgeleitet werden.

Studie D1690C00004

Nach 208 Wochen war in der Zielpopulation der systolische Blutdruck bei den Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe um durchschnittlich 5,76 mmHg gesunken, in der Metformin+Glipizid-Gruppe war er um 0,20 mmHg gestiegen.

Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der Behandlungsphase war für den systolischen Blutdruck statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -5,97 mmHg (1,57) [-9,08;-2,86]) und klinisch relevant (Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95%-KI]: -0,66 [-1,01;-0,31]). Hinsichtlich der Senkung des diastolischen Blutdrucks zeigte sich nach 208 Wochen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

Aufgrund der unter Metformin+Dapagliflozin alleine erzielten stärkeren Senkung des systolischen Blutdrucks wird das Auftreten von nicht schwerwiegenden Symptomen verringert, sodass sich für die Studie D1690C00004 ein **geringer Zusatznutzen** ergibt.

Gesamtbeurteilung der Blutdruckveränderung

Sowohl die Gewichtsreduktion als auch die natriuretische/diuretische Wirkung von Dapagliflozin tragen zur Reduktion des Blutdrucks bei. Die durch Dapagliflozin bedingte Diurese führte in Studien zur Erhöhung der Harnmenge verbunden mit einem leichten und

vorübergehenden Anstieg der Natriumionenausscheidung, der nicht mit Veränderungen der Serum-Natriumionenkonzentration assoziiert war. Insgesamt traten in den klinischen Studien nur wenige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel auf (1,1% unter Dapagliflozin 10 mg versus 0,7% unter Placebo).

Vor dem Hintergrund, dass zum Erreichen des Zielblutdruckes oft eine Kombination von zwei oder mehr Antihypertensiva benötigt werden, kann die durch Metformin+Dapagliflozin erzielte, statistisch signifikante Senkung des Blutdrucks, im Besonderen des systolischen Blutdrucks, einen wertvollen Beitrag leisten. Darüber hinaus kann die erzielte Blutdrucksenkung zur Prävention einer Mikroangiopathie und von kardiovaskulären Ereignissen beitragen.

Die Ergebnisse zur Blutdruckveränderung waren in beiden Studien (DapaZu, D1690C00004) statistisch signifikant und in der Studie D1690C00004 auch klinisch relevant. Für diesen Endpunkt wird daher **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Xigduo® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff abgeleitet.

Betrachtung der Therapiezufriedenheit

Studie DapaZu

Der Endpunkt Therapiezufriedenheit mittels Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)-Fragebogen wurde in der Studie DapaZu nicht erhoben.

Studie D1690C00004

Die Therapiezufriedenheit wurde zu Woche 52 jedoch nicht zu Woche 208 erhoben. Damit ergab sich in Bezug auf die Veränderung der Therapiezufriedenheit, gemessen mit dem Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire for Change (DTSQc)-Fragebogen, kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

Für die Fixkombination Metformin+Dapagliflozin gilt es zu berücksichtigen, dass die nur zweimal tägliche orale Anwendung zu einer geringeren Komplexität der antidiabetischen Therapie und damit der Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen kann. Einfach zu handhabende Therapieregime wie Metformin+Dapagliflozin sind unter Alltagsbedingungen vorteilhaft, weil dadurch die Therapieadhärenz verbessert werden kann. Metformin+Dapagliflozin ist auch deshalb besonders anwenderfreundlich, da im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen die Dapagliflozindosis normalerweise nicht fortlaufend während der Behandlung angepasst werden muss. Für die Dosistitrierung von Sulfonylharnstoffen sind häufigere Blut- und Harnzuckermessungen sowie Arztbesuche notwendig, die bei einer Therapie mit Metformin+Dapagliflozin nicht notwendig sind. Darüber hinaus leiden die meisten Typ-2-Diabetiker unter Komorbiditäten und müssen deshalb viele Begleitmedikamente einnehmen. Für die Mehrzahl in der Diabetestherapie gängigen

Begleitmedikamente konnten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Metformin+Dapagliflozin nachgewiesen werden, wodurch Metformin+Dapagliflozin mit einer Vielfalt von Medikamenten kombiniert werden kann.

Gesamtbeurteilung der Therapiezufriedenheit

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt Veränderung der Therapiezufriedenheit, gemessen mit dem DTSQc-Fragebogen für die Studie D1690C00004, weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Xigduo® ableiten.

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, HFS-II, IWQOL-Lite survey)

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von drei verschiedenen Fragebögen erhoben: dem Short Form (36) Health Survey (SF-36), dem Hypoglycemia Fear Survey (HFS-II) und dem Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Lite survey. In Abschnitt 4.3.1.3.1.6 sind sowohl die Ergebnisse zu Woche 24 als auch zu Woche 52 dargestellt. Die Rücklaufquote für die Fragebögen zu Woche 24 lag bei etwa 88%, die für Woche 52 bei etwa 70%. Die Ergebnisse für die einzelnen Fragebögen zu Woche 24 sind aufgrund der höheren Rücklaufquoten als valider anzusehen, gleichzeitig bestätigen diese die Resultate aus Woche 52.

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen, der alle wichtigen Domänen der allgemeinen Lebensqualität anhand von Fragen zu Vitalität, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Soziale Funktionsfähigkeit und Psychisches Wohlbefinden abdeckt. Die acht Domänen wurden zu den zwei Summenscores zusammengefasst (Körperlicher Summenscore [PCS]; Psychischer Summenscore [MCS]). Patienten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 1,01 Punkte, Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigten nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,78 Punkte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 0,22 (0,607) [-0,96;1,41]). Hinsichtlich des MCS erfuhren Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung um 0,08 Punkte, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe Patienten im Mittel eine Verbesserung um 1,46 Punkte nach 52 Wochen zeigten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für den MCS ebenfalls nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -1,38 (0,746) [-2,84;0,08]).

Für Woche 24 zeigte sich im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,79 Punkte bei Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm und um 0,71 Punkte im Metformin+Glimepirid-Arm. Der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 0,08 (0,501)

[-0,91;1,06]). Hinsichtlich des MCS erfuhren Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe nach 24 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um -0,61 Punkte, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe Patienten im Mittel eine Verbesserung um 0,67 Punkte zeigten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für den MCS ebenfalls nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -1,27 (0,700) [-2,65;0,10]). In den einzelnen Domänen des SF-36 zeigten sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Woche 24.

Für die Domäne emotionale Rollenfunktion des SF-36 zeigte sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD (SE) [95%-KI]: -2,38 (0,994) [-4,33;-0,44]). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht klinisch relevant und zu Woche 24 auch nicht statistisch signifikant. Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten nach 52 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um -0,32 Punkte, wohingegen Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Verbesserung um 2,07 Punkte zeigten. In den weiteren Domänen des SF-36 zeigten sich zu Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der HFS-II ist ein Fragebogen, der die krankheitsspezifische Lebensqualität adressiert und hier die Angst der Patienten vor Hypoglykämien ermittelt. Nach 24 Wochen zeigte sich in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel eine Verbesserung des HFS-II Gesamtscore um -0,03 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Verschlechterung um 0,03 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -0,07 (0,050) [-0,16;0,03]). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigt sich nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des Gesamtscores des HFS-II um -0,03 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich nach 52 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um 0,02 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -0,04 (0,049) [-0,14;0,05]).

Der IWQOL-Lite stellt einen für die Indikation relevanten, gewichtsspezifischen Fragebogen dar. Er adressiert die Lebensqualität der Patienten bezogen auf die bei Typ-2-Diabetes mellitus häufig auftretenden, teils durch Therapien wie Sulfonylharnstoff oder Insulin bedingten, Gewichtszunahmen.

Für den IWQOL-Lite survey Gesamtscore zeigt sich bei Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mittlere Verbesserung um 2,76 Punkte und bei Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine mittlere Verbesserung von 0,95 Punkten zu Woche 24. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 1,81 (1,092) [-0,33;3,95]). Für die Domäne physische Funktion zeigt sich zu Woche 24 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 3,37 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 0,24 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin, jedoch laut der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht klinisch

relevant. In den weiteren Domänen des IWQOL-Lite zeigten sich zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für den Gesamtscore des IWQOL-Lite survey zeigte sich zu Woche 52 bei Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mittlere Verbesserung um 2,35 Punkte und bei Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine mittlere Verschlechterung von -0,26 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 2,61 (1,527) [-0,38;5,60]). Bezüglich der einzelnen Domänen zeigte sich zu Woche 52 für die Domäne Selbstwertgefühl bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 4,79 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -0,20 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe, jedoch nicht klinisch relevant. Auch für die Domäne Belastbarkeit zeigte sich zu Woche 52 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 1,99 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -1,48 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe, jedoch nicht klinisch relevant. Zu Woche 52 zeigten sich in den weiteren Domänen des IWQOL-Lite keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Studie DapaZu **weder ein Vorteil noch ein Nachteil** für Xigduo® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Glimepirid abgeleitet. Da in der Studie DapaZu jedoch ein Vorteil bezüglich der Gewichtsveränderung unter Metformin+Dapagliflozin gezeigt werden konnte, unterstützen die statistisch signifikanten Ergebnisse aus dem gewichtsbezogenen Fragebogen IWQOL-Lite survey die Patientenrelevanz der Gewichtsreduktion, da diese für den Patienten zu einer spürbaren und bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität führte.

Studie D1690C00004

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie D1690C00004 nicht erhoben.

Gesamtbetrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Verbesserung der Lebensqualität ist eines der Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen. Wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (mit Bezug auf die Anforderungen der European Medicines Agency [EMA]) ausgeführt, sollen zur Erfassung der Lebensqualität nur Instrumente eingesetzt werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen für die Indikation Typ-2-Diabetes mellitus verschiedene generische sowie krankheitsspezifische Fragebögen zur Verfügung. In der Studie DapaZu wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der

Fragebögen SF-36, HFS-II und IWQOL-Lite survey ermittelt. Der in der Studie DapaZu erfasste Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt somit die in der aktuellen NVL sowie die in den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider.

Speziell beim gewichtspezifischen Fragebogen IWQOL-Lite survey konnten für die Domänen Selbstwertgefühl und Belastbarkeit statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff gezeigt werden. Die Ergebnisse unterstützen den beobachteten, signifikanten Gewichtsvorteil einer Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff. Nach Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz zeigte sich allerdings keine klinische Relevanz bezüglich des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des IWQOL-Lite.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Studie DapaZu **weder ein Vorteil noch ein Nachteil** für Xigduo® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff ableiten.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Studie DapaZu

Hinsichtlich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl bei Betrachtung der Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (OR [95%-KI]: 1,28 [0,91;1,79]), als auch bei Betrachtung der Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (OR [95%-KI]: 1,18 [0,84;1,66]).

Für die **Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** zeigte sich in der Studie DapaZu ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,64;1,85] exklusive Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten; 1,04 [0,62;1,74] inklusive Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten).

Hinsichtlich der **Abbrüche der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse** waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten (OR [95%-KI]: 2,07 [0,99;4,33]) exklusive Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten; 1,98 [0,97;4,04] inklusive Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten).

Todesfälle traten in der Studie DapaZu nicht auf.

Hypoglykämien, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden und als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, traten in beiden Armen

gar nicht auf. Darüber hinaus traten in keiner der beiden Gruppen Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien auf.

Bezüglich der **unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (SOC)** zeigte sich in der DapaZu für die Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,79 [1,08;7,19]; p=0,0335). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe haben 6,0% (17/282) der Patienten bis zu Woche 52 mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe weisen 2,2% (6/267) der Patienten mindestens ein Ereignis auf. Balanoposthitis war das am häufigsten aufgetretene PT in diesem SOC (bei 10 Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe; bei 0 Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe). Die aufgetretenen Fälle von Balanoposthitis waren, bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und die Patienten erholten sich von der Erkrankung. Die Ereignisse für Balanoposthitis sind zusätzlich auch als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse unter Genitalinfektionen erfasst. Um eine Doppelzählung dieser unerwünschten Ereignisse zu vermeiden, werden die Fälle von Balanoposthitis bei der Interpretation der Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen nicht einbezogen, sondern bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse mit berücksichtigt. Nur bei wenigen Patienten traten weitere PT in der SOC Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen auf und es zeigte sich keine erkennbare Häufung eines PTs in einer Gruppe. Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC ohne den PT Balanoposthitis zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied mehr (OR [95%-KI]: 1,27 [0,43;3,71]). Für die weiteren unerwünschten Ereignisse nach SOC zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC werden nach der genaueren Betrachtung insgesamt nicht als Nachteil für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin erachtet.

Bei den **unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** zeigte sich für Genitalinfektionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95% KI]: 11,21 [2,61;48,16]; p=0,0012). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe wiesen 7,8% (22/282) der Patienten Genitalinfektionen auf, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es 0,7% (2/267) der Patienten. Die aufgetretenen Genitalinfektionen waren, bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und traten in beiden Behandlungsgruppen pro Patient in der Regel nur einmal auf. Genitalinfektionen führten insgesamt nur bei drei Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm zum Abbruch der Therapie.

Für Harnwegsinfektionen, ein weiteres unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (OR [95% KI]: 1,86 [0,85;4,07]; p=0,1223). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe wiesen 6,7% (19/282) der Patienten Harnwegsinfektionen auf, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es 3,7%

(10/267) der Patienten. Für die weiteren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse wird nach genauerer Betrachtung für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin lediglich ein geringfügiger Nachteil für Genitalinfektionen gesehen.

Insgesamt ergibt sich aus der Studie DapaZu für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (Genitalinfektionen) ein **geringfügiger Nachteil** für Xigduo® im Vergleich zu Metformin+Glimepirid.

Studie D1690C00004

Die Gesamtrate der Patienten der Zielpopulation, die ein unerwünschtes Ereignis, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder einen Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses hatten, war nach 208 Wochen vergleichbar.

Insgesamt gab es bis zum Zeitpunkt nach 208 Wochen 2 (1,0%) Todesfälle in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 4 (2,1%) Todesfälle in der Metformin+Glipizid-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Daten zu **Hypoglykämien**, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, wurden im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe traten zu Woche 208 keine Ereignisse auf, während in der Metformin+Glipizid-Gruppe bei 1 Patient eine Hypoglykämie die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde, auftrat.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin im Vergleich zu Metformin+Glipizid ergaben sich bei der Betrachtung der Gesamtraten der Patienten mit Genital- oder Harnwegsinfektionen (OR [95%-KI]: 4,41 [2,13;9,11] für Genitalinfektionen, 2,25 [1,17;4,30] für Harnwegsinfektionen).

Die aufgetretenen Genital- und Harnwegsinfektionen waren, bezogen auf den Schweregrad, allerdings meist nur leicht oder moderat und mit den gängigen Behandlungsmethoden gut therapierbar. Das bestätigen auch die Ergebnisse einer Untersuchung zur Häufigkeit von Urogenitalinfektionen bei Typ-2-Diabetikern. Mittels eines Fragebogens, der an 1.194 diabetologisch tätige Hausärzte im gesamten Bundesgebiet verschickt wurde, wurde dabei nach der Prävalenz, Geschlechterverteilung sowie dem Schweregrad und Verlauf von Urogenitalinfektionen gefragt. Die Auswertung zeigte, dass Urogenitalinfektionen eine häufige Komplikation des Typ-2-Diabetes mellitus sind und die Mehrzahl der Infektionen in der Regel einfach zu behandeln ist und nicht zu schweren Verläufen führt. Studienabbrüche aufgrund von Genital- und Harnwegsinfektionen waren in der Studie D1690C00004 selten. Im Gegensatz zu den Genitalinfektionen liegt das Konfidenzintervall zu den Harnwegsinfektionen nahe der eins. Daher wird der Effekt nicht als klinisch relevant erachtet.

In der Zusammenschau mit den oben angeführten Argumenten werden die Harnwegsinfektionen bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Weiterhin wurde das Auftreten von schwerwiegenden kardialen Ereignissen und schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems betrachtet. Die Anzahl der im Rahmen der Sicherheitsevaluation aufgetretenen schwerwiegenden kardialen Ereignisse war in beiden Gruppen sehr gering und ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen.

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems traten über den Zeitraum von 208 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (2,5% versus 2,1%). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen fanden sich nicht.

Insgesamt ergibt sich aus der Studie D1690C00004 für Genitalinfektionen ein **geringfügiger Nachteil** für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin+Glipizid.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern. Die Verringerung von Nebenwirkungen als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität wird vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt.

Die beiden Studien und die Ergebnisse weiterer Auswertungen zur Anwendung von Metformin+Dapagliflozin zeigen, dass die Anwendung von Metformin+Dapagliflozin auch über den Zeitraum von vier Jahren gut verträglich ist. Die in den Studien DapaZu und D1690C00004 häufiger beobachteten Genitalinfektionen unter Metformin+Dapagliflozin-Behandlung waren in beiden Studien leicht oder moderat in ihrer Intensität und mit den gängigen Behandlungsmethoden sehr gut zu behandeln. Sie traten bei der Mehrheit der Patienten einmalig auf und führten überdies nur sehr selten zum Abbruch der Therapie. Mit dem Auftreten einer leichten oder moderaten Genitalinfektionen ist kein irreversibler Schaden für den Patienten verbunden. Sie sind daher als nachrangig zu betrachten. In der Gesamtschau wird für die Genitalinfektionen daher ein **Beleg für einen geringfügigen Nachteil** für Xigduo® gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff abgeleitet.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen in den Studien DapaZu und D1690C00004 zeigten in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Blutzuckerkontrolle			
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in % (MWD (SE) [95%-KI])	MMRM, FAS: 0,14 (0,074) [-0,00;0,29]; 0,0558 Nichtunterlegenheit von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glimepirid zu Woche 52 konnte mittels der präspezifizierten Nicht-unterlegenheitsschranke von 0,30% gezeigt werden.	-0,07 (0,14) [-0,34;0,21][b,c]	Kein Vorteil/Nachteil
Sensitivitätsanalysen zum Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in % (MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert)	MMRM, PPS: **0,17 (0,078) [0,01;0,32] 0,0316** ANCOVA, LOCF: 0**,16 (0,072) [0,02;0,30], 0,0272**	-NA	Kein Vorteil/Nachteil
Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation (HR [95%-KI]; p-Wert)	1,00 [0,69,1,45]; 0,9797	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (OR [95%-KI])	NA	0,86 [0,58;1,28][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Hypoglykämien			
Patientenberichtete Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NA	**0,04 [0,02;0,07][d]**	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Analyse der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (≤50 mg/dL) (OR [95%-KI])	**0,05 [0,00;0,83]**	**0,04 [0,01;0,16][b]** **0,03 [0,01;0,15][b,f]**	**Beleg für beträchtlichen ZN**

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Symptomatische Hypoglykämien (≤70 mg/dL) (OR [95%-KI])	**0,01 [0,00;0,12]**	NA	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Analyse der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NE	0,19 [0,01;3,98][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Leichte Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NA	**0,02 [0,01;0,05]**	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Analyse der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen
Andere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NA	**0,15 [0,05;0,44]**	
Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NA[j]	0,09 [0,005;1,55][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	0,81 [0,57;1,16]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	1,31 [0,92;1,88]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Gewichtsveränderung			
Veränderung des Körpergewichts in kg (MWD (SE) [95%-KI])	**-5,41 (0,342) [-6,08;-4,74]**	**-4,92 (0,72) [-6,33;-3,50][b,c]**	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Responder-Analyse des Gewichts herangezogen
Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme von mindestens 5% (OR [95%-KI])	**0,06 [0,02;0,18]**	**0,05 [0,01;0,42][b]**	**Beleg für beträchtlichen ZN**
Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% (OR [95%-KI])	**9,57 [4,75;22,05]**	**5,45 [2,21;13,41][b]**	

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Veränderung des BMI in kg/m^2 (MWD (SE) [95%-KI])	**-1,74 (0,113) [-1,97;-1,52]**	NA	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Responder-Analyse des Gewichts herangezogen
Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses in cm/cm (MWD (SE) [95%-KI])	**0,00 (0,007) [-0,01;0,01]**	NA	Kein Unterschied zwischen den Behandlungen, der Endpunkt wird ergänzend zur Responder-Analyse des Gewichts herangezogen
Veränderung des Blutdrucks			
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg (MWD (SE) [95%-KI]; ggf. SMD [95%-KI])	**-4,08 (1,160) [-6,36;-1,80]**	**-5,97 (1,57) [-9,08;-2,86][b,c]** **-0,66 [-1,01;-0,31][b,e]**	**Hinweis auf geringen ZN**
Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg (MWD (SE) [95%-KI])	NA	-0,31 (1,08) [-2,45;1,83][b,c]	Kein Vorteil/Nachteil
Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn (OR [95%-KI])	1,56 [0,93;2,64]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Therapiezufriedenheit (MWD [95%-KI])			
Veränderung des DTSQ	NA	NA[n]	Kein Vorteil/Nachteil
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MWD (SE) [95%-KI]; ggf. SMD (SE) [95%-KI])			
Veränderung der SF-36 Summenscores			
Psychischer Summenscore (MCS) des SF-36	Woche 24: -1,27 (0,700) [-2,65;0,10] Woche 52: -1,38 (0,746) [-2,84;0,08]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Körperlicher Summenscore (PCS) des SF-36	Woche 24: 0,08 (0,501) [-0,91;1,06] Woche 52: 0,22 (0,607) [-0,96;1,41]	NA	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Veränderung der SF-36 Domänen			
Körperlicher Schmerz	Woche 24: -0,89 (0,823) [-2,50;0,73] Woche 52: -0,12 (0,958) [-2,00;1,75]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Woche 24: -0,08 (0,642) [-1,34;1,18] Woche 52: 0,45 (0,739) [-1,00;1,90]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Psychisches Wohlbefinden	Woche 24: -1,30 (0,696) [-2,66;0,06] Woche 52: -0,71 (0,792) [-2,27;0,84]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Körperliche Funktionsfähigkeit	Woche 24: 0,15 (0,503) [-0,84;1,14] Woche 52: -0,42 (0,615) [-1,63;0,79]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Emotionale Rollenfunktion	Woche 24: -1,66 (0,866) [-3,36;0,04] Woche 52: **-2,38 (0,994)** **[-4,33;-0,44]** **-0,25 (0,103)** **[-0,45;-0,04]**	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Körperliche Rollenfunktion	Woche 24: -0,88 (0,720) [-2,29;0,53] Woche 52: -0,84 (0,842) [-2,49;0,81]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Soziale Funktionsfähigkeit	Woche 24: -0,21 (0,729) [-1,64;1,22] Woche 52: -1,12 (0,809) [-2,71;0,46]	NA	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Vitalität	Woche 24: -0,10 (0,633) [-1,34;1,14] Woche 52: 0,36 (0,767) [-1,14;1,86]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Veränderung der HFS-II Worry Subscale			
Veränderung der HFS-II Worry Subscale	Woche 24: -0,07 (0,050) [-0,16;0,03] Woche 52: -0,04 (0,049) [-0,14;0,05]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Veränderung der IWQOL-Lite survey			
Gesamtscore	Woche 24: 1,81 (1,092) [-0,33;3,95] Woche 52: 2,61 (1,527) [-0,38;5,60]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Physische Funktion	Woche 24: **3,13 (1,363)** **[0,46;5,80]** **0,21 (0,091)** **[0,03;0,39]** Woche 52: 3,11 (1,768) [-0,35;6,58]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Belastbarkeit	Woche 24: 0,61 (1,261) [-1,86;3,09] Woche 52: **3,48 (1,699)** **[0,15;6,81]** **0,21 (0,103)** **[0,01;0,41]**	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Selbstwertgefühl	Woche 24: 2,80 (1,451) [-0,05;5,64] Woche 52: **4,99 (1,872)** **[1,32;8,66]** **0,27 (0,103)** **[0,07;0,47]**	NA	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Arbeitsleben	Woche 24: 0,12 (1,364) [-2,55;2,80] Woche 52: 1,05 (1,736) [-2,35;4,45]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Sexualleben	Woche 24: -0,62 (1,838) [-4,23;2,98] Woche 52: -2,59 (2,244) [-6,99;1,81]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Unerwünschte Ereignisse (OR [95%-KI])			
Gesamtrate UE	1,18 [0,84;1,66][g] 1,28 [0,91;1,79][h]	1,27 [0,69;2,32][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Gesamtrate SUE	1,04 [0,62;1,74][g] 1,09 [0,64;1,85][h]	0,84 [0,52;1,37][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Todesfälle	NE[g]	0,47 [0,09;2,62][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Abbrüche der Behandlung aufgrund von UE	1,98 [0,97;4,04][g] 2,07 [0,99;4,33][h]	0,84 [0,42;1,70][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien	NE[g] NE[h]	NA[j]	Kein Vorteil/Nachteil
Anteil an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde und daher im CRF als unerwünschtes Ereignis erfasst wurde.	NE[g] NE[h]	NE [o]	Kein Vorteil/Nachteil
Studienabbrüche aufgrund UE	2,88 [0,58;14,40][q]	Siehe Abbrüche der Behandlung aufgrund von UE	Kein Vorteil/Nachteil
UE nach SOC (OR [95%-KI])			
Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen	**2,79 [1,08;7,19][g,k]**	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Weitere untersuchte UE nach SOC	Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede	NA[p]	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	Studie DapaZu[a]	Studie D1690C00004	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
UE von speziellem Interesse (OR [95%-KI])			
Genitalinfektionen	**11,21 [2,61;48,16][g]**	**4,41 [2,13;9,11][b]**	**Beleg für geringfügigen Nachteil[l]**
Genitalinfektionen nach Geschlecht - Männer	**29,08 [1,72;493,05][g]**	NA[i]	
Antimikrobielle Behandlung bei Genitalinfektionen nach Geschlecht - Männer	**22,22 [1,29;382,18][g]**	NA[i]	
Harnwegsinfektionen	1,86 [0,85;4,07][g]	**2,25 [1,17;4,30][b]**	Kein Vorteil/Nachteil[m]
Weitere untersuchte UE von speziellem Interesse	Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede	NA	Kein Vorteil/Nachteil

a: 52 Wochen

b: 208 Wochen

c: Repeated-Measurements-Modell

d: Safety Analysis Set

e: SMD [95%-KI]

f: Patienten welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten

g: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

h: Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

i: Dieser Endpunkt wurde in der Studie D1690C00004 nicht als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse präspezifiziert.

j: In der Studie DapaZu wurden die Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien im Rahmen des Endpunkts unerwünschte Ereignisse betrachtet. In der Studie D1690C00004 wurden die Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien im Rahmen des Endpunkts Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes betrachtet.

k: Balanoposthitis war das häufigste PT in diesem SOC (10 Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe; 0 Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe). Die Ereignisse für Balanoposthitis sind zusätzlich auch als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse unter Genitalinfektionen erfasst. Um eine Doppelzählung dieser unerwünschten Ereignisse zu vermeiden, werden die Fälle von Balanoposthitis bei der Interpretation der Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen nicht einbezogen, sondern bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse mitberücksichtigt. Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC werden nach der genaueren Betrachtung insgesamt nicht als Nachteil für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin erachtet.

l: Die Genitalinfektionen waren in beiden Studien leicht oder moderat in ihrer Intensität und mit den gängigen Behandlungsmethoden einfach zu behandeln. Es wird daher ein geringfügiger Nachteil abgeleitet. Genitalinfektionen in der Studie DapaZu führten insgesamt nur bei drei Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm zum Abbruch der Therapie.

m: Die aufgetretenen Harnwegsinfektionen waren in beiden Studien, bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und traten pro Patient in der Regel nur einmal auf und waren gut behandelbar. Darüber hinaus zeigte sich nur für die Studie D1690C00004 ein stat. signifikanter Unterschied. Da das Konfidenzintervall jedoch nahe an der eins liegt, ist dies als nicht klinisch relevant zu bewerten. Für die Studie DapaZu zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Harnwegsinfektionen führten im Metformin+Dapagliflozin-Arm zu keinen Behandlungsabbrüchen, jedoch bei einem Patienten im Metformin+Glimepirid-Arm führten Harnwegsinfektionen zum Abbruch der Therapie. Die Ergebnisse zu Harnwegsinfektionen werden daher nicht als Nachteil für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin erachtet.

n: Die Therapiezufriedenheit wurde in der Studie D1690C00004 nur zu Woche 52 erhoben, jedoch nicht zu Woche 208.

o: Daten zu Hypoglykämien, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, wurden im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe traten zu Woche 208 keine Ereignisse auf, während in der Metformin+Glipizid-Gruppe bei 1 Patient eine Hypoglykämie die als SUE eingestuft wurde, auftrat.

Endpunkt	Studie DapaZu[a]	Studie D1690C00004	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)
Die Daten sind in Modul 5 abgelegt. p: Eine Übersicht der UE nach SOC und PT bezogen auf die Zielpopulation der Studie D1690C00004, die im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet wurden, befindet sich in Modul 5. q: Randomized Analysis Set Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; CRF: Case Report Form; DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; HR: Hazard Ratio; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MCS: Psychischer Summenscore (mental component summary); MMRM: Repeated-Measurements-Modell; MWD: Mittelwertdifferenz; NA: Nicht zutreffend (Endpunkt nicht erhoben bzw. nicht betrachtet); NE: Not estimable; OR: Odds Ratio; PCS: Körperlicher Summenscore (physical component summary); PPS: Per Protocol Set; PT: Preferred Term SE: Standardfehler; SF-36: Short Form (36) Health Survey; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzen			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die zwei im vorliegenden Modul herangezogenen Studien weisen eine hohe methodische Qualität auf. Sie entsprechen der Evidenzstufe 1b und ermöglichen einen Vergleich von Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff. Für die Studien DapaZu und D1690C00004 ist insgesamt von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen. Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter und deutlich gleichgerichteter Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die als Beleg gewertet werden. Liegen Ergebnisse zu bestimmten Endpunkten in nur einer Studie vor oder sind diese verzerrt, verringert sich die Aussagesicherheit.

Die Studie DapaZu stellt neue Evidenz für das Anwendungsgebiet Dapagliflozin in der Kombination mit Metformin dar und wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und entsprechend der Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt. Daher entspricht die Studie gänzlich den Anforderungen des G-BA an eine Studie für die Nutzenbewertung im Allgemeinen und für das vorliegende Anwendungsgebiet im Speziellen. Zudem sind die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils deutscher Studienzentren in der Studie DapaZu in hohem Maße auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie D1690C00004, die auch bereits dem Beschluss nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin/Metformin vom 07. August 2014 zugrunde lag, ist eine Zulassungsstudie für Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®). Der G-BA hat die Studie mit der Begründung eines nicht zulassungskonformen Einsatzes der Wirkstoffe in den Behandlungsarmen im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Aufgrund der jüngsten Bewertungspraxis des G-BA wird die Studie D1690C00004 nun erneut dargestellt: Im Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin wurde die vergleichbare Zulassungsstudie 1245.28 im Anwendungsgebiet Empagliflozin in Kombination mit Metformin, vom G-BA als bewertungsrelevant eingestuft und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen obwohl auch in dieser Studie Wirkstoffe entgegen der Zulassung eingesetzt wurden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen im Rahmen der Studie D1690C00004 Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren (Daten zum Zeitpunkt nach 208 Wochen) vor. Mit Blick auf das Vorliegen von Langzeitdaten über mehrere Jahre ist der vom G-BA kritisierte Effekt des laut Studienprotokolls vorgegebenen Einsatzes der Wirkstoffe in den ersten Wochen der Studie D1690C00004 sowie 1245.28 zu vernachlässigen. Somit ist auch die Berücksichtigung der Langzeitdaten für Empagliflozin durch den G-BA als folgerichtig zu bewerten, und die im vorliegenden Dossier eingereichten Langzeitdaten der Studie D1690C00004 als bewertungsrelevant zu betrachten.

Weitere Langzeitdaten u. a. Daten zur kardiovaskulären Mortalität, sowie zum Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfällen, und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz werden in der derzeit laufenden DECLARE-TIMI58 Studie untersucht. Erste Ergebnisse werden Anfang 2019 erwartet.

Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse mit der Evidenzstufe 1b **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Xigduo® im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Metformin**.

Dieser Zusatznutzen im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Metformin begründet sich insbesondere auf der in den Studien DapaZu und D1690C00004 gezeigten bedeutsamen Vermeidung sowohl der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (≤50 mg/dL) als auch der symptomatischen Hypoglykämien (≤70 mg/dL). In der Studie DapaZu, die nach den Vorgaben des G-BA konzipiert wurde, konnte das Auftreten von Hypoglykämien sogar vollständig vermieden werden. Bei keinem der Patienten die mit Metformin+Dapagliflozin behandelt wurden, zeigten sich bestätigte symptomatische (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) oder symptomatische (≤70 mg/dL) Hypoglykämien, während in der Metformin+Glimepirid-Gruppe bei 9 Patienten (3,4%) bestätigte symptomatische und bei 51 Patienten (19,2%) symptomatische Hypoglykämien auftraten. Somit traten bei rund jedem fünften Patienten des zVT-Kontrollarms, symptomatische Hypoglykämien auf. Die NVL nennt als übergeordnetes Therapieziel die Vermeidung von Hypoglykämien im Rahmen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle. Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, und somit als bedeutsame Nebenwirkung einer antidiabetischen

Therapie einzustufen. So können Hypoglykämien vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4.2).

Aus den Studien DapaZu und D1690C00004 ergab sich außerdem ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf die Gewichtsveränderung. In den beiden Studien zeigte sich bei den Patienten unter einer Therapie mit Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine statistisch signifikant größere Abnahme des Körpergewichts und ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten erreichte eine Abnahme des Körpergewichts um ≥5%. Unterstützt wird dieser Vorteil für Metformin+Dapagliflozin durch eine statistisch signifikante Verringerung des BMI in der Studie DapaZu. Das Körpergewicht hat einen wichtigen Einfluss auf metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck. Zudem korreliert der Anteil der Körperfettmasse positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher ein wichtiger Teil der Diabetestherapie. In der Studie DapaZu konnte für den gewichtsbezogenen Fragebogen IWQOL-Lite survey diesbezüglich eine statistisch signifikante Verbesserung im Gesamtscore sowie den Domänen Selbstwertgefühl und Belastbarkeit gezeigt werden. Wie aus der Literatur bereits bekannt, bestätigt sich anhand der Ergebnisse der Studie DapaZu, dass sich eine Gewichtsabnahme positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus auswirken kann.

Für beide Studien konnte außerdem ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff bezüglich der Senkung des systolischen Blutdrucks gezeigt werden. Der Vorteil war in der Studie D1690C00004 auch klinisch relevant. Eine Senkung des Blutdrucks, im Besonderen des systolischen Blutdrucks, kann einen wertvollen Beitrag bei der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus leisten. Darüber hinaus kann die erzielte Blutdrucksenkung zur Prävention einer Mikroangiopathie und von kardiovaskulären Ereignissen beitragen.

Die Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen die Sicherheit von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin. Die Daten aus der Studie DapaZu und Studie D1690C00004 zeigen im Hinblick auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, sowie bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Abbrüche der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit Xigduo® und einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff. Diese Resultate werden durch die Langzeitdaten (208 Wochen) aus der Studie D1690C00004 bestätigt.

Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC zeigte sich in der DapaZu für die Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin. Dieser Unterschied ist primär durch das gehäufte Auftreten von Balanoposthitis im Metformin+Dapagliflozin-Arm bedingt. Die Ereignisse für Balanoposthitis sind zusätzlich auch als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse unter Genitalinfektionen erfasst. Um eine Doppelzählung dieser unerwünschten Ereignisse zu vermeiden, werden die Fälle von Balanoposthitis bei der Interpretation der Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen nicht einbezogen, sondern bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse mitberücksichtigt. Nach der genaueren Betrachtung besteht somit für unerwünschte Ereignisse nach SOC insgesamt kein Nachteil für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin.

Weitere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 208 der Studie D1690C00004 wurden im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. Eine Übersicht der UE nach SOC und PT bezogen auf die Zielpopulation der Studie D1690C00004 befindet sich in Modul 5.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurde in der Studie D1690C00004 ein statistisch signifikanter Unterschied für Harnwegsinfektionen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin beobachtet. Harnwegsinfektionen werden aufgrund des geringen Schweregrades, der guten Therapierbarkeit, der fehlenden klinischen Relevanz und der nicht vorhandenen Abbrüche der Therapie aufgrund von Harnwegsinfektionen nicht als ein Nachteil für Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff erachtet.

Für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse wurde sowohl in der Studie DapaZu als auch in der Studie D1690C00004 ein statistisch signifikanter Unterschied für Genitalinfektionen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin beobachtet. Die aufgetretenen Genitalinfektionen waren, bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und traten in beiden Behandlungsgruppen pro Patient in der Regel nur einmal auf. Die beobachteten Genitalinfektionen waren sehr gut behandelbar und führten überdies insgesamt nur bei wenigen Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm zum Abbruch der Therapie. In der Gesamtschau wird für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin ein geringfügiger Nachteil bezüglich der Genitalinfektionen gesehen.

Langzeitdaten bezüglich des kardiovaskulären Sicherheitsprofils, sind aufgrund der Chronizität der Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus von besonderem Interesse. Durch das Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Komplikationen, die sich auf Mortalität und Morbidität auswirken. Bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden nennt der G-BA als zu erhebende Endpunkte neben der kardiovaskulären Mortalität u. a. Myokardinfarkte (nicht fatal, symptomatisch) und

Schlaganfälle (nicht fatal, ischämisch). Zu den in Studien zu einer antihyperglykämischen Therapie erfassten und in Meta-Analysen ausgewerteten makrovaskulären Folgekomplikationen zählen neben der kardiovaskulären Mortalität kardiale Ereignisse wie nichttödlicher Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und zerebrale Ereignisse wie Schlaganfälle. Diese sind in den im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse nach SOC ausgewiesenen kardialen Ereignissen bzw. Erkrankungen des Nervensystems enthalten, die zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts verwendet wurden. Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit liegen mit der Studie D1690C00004 nur bedingt vor, da diese in der Studie nicht speziell erhoben wurden. Um kardiovaskuläre Endpunkte abzubilden, wurden in der Studie D1690C00004 die SOC für kardiale Ereignisse und die SOC für Erkrankungen des Nervensystems dargestellt. Hier konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Da jedoch auch nach Woche 208 nur geringe Ereigniszahlen vorlagen ist die Aussagekraft diesbezüglich beschränkt. AstraZeneca führt derzeit eine große multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie mit über 17.000 eingeschlossenen Patienten durch (Dapagliflozin Effect on the Incidence of Cardiovascular Events [DECLARE-TIMI58]). Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI58 werden u. a. Daten zur kardiovaskulären Mortalität, sowie zum Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfällen, und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in einem breiten Patientenkollektiv (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, sowie Patienten mit multiplen Risikofaktoren) untersucht. Erste Ergebnisse werden Anfang 2019 erwartet. Überdies liegen bereits Daten aus retrospektiven Beobachtungsstudien vor, die einen möglichen positiven Effekt einer Behandlung mit Dapagliflozin in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte zeigen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass das vorliegende Modul zur Bewertung der neuen Evidenz von Metformin+Dapagliflozin den initial beanspruchten Zusatznutzen anhand der Studie D1690C00004 bestätigt und auf Basis einer breiteren Datenbasis sogar bestärken konnte. Für Metformin+Dapagliflozin besteht ein durch die Studie DapaZu bestätigter Zusatznutzen aufgrund der vollständigen Vermeidung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (≤50 mg/dL) (Beleg für beträchtlich) sowie aufgrund der Vorteile bei der Gewichtsveränderung (Beleg für beträchtlich), die mit einer statistisch signifikanten Verbesserung in der Lebensqualität einherging. Den Vorteilen steht ein geringfügiger Nachteil für das Auftreten von Genitalinfektionen (Beleg) gegenüber. Betrachtet man diesen Nachteil jedoch genauer, dann waren die Ereignisse an Genitalinfektionen im Wesentlichen nur leicht oder moderat in ihrer Intensität und mit den gängigen Behandlungsmethoden einfach und sehr gut zu behandeln. Sie sind damit als vergleichsweise leichte Nebenwirkung einzuordnen und als nachrangig, insbesondere im Hinblick auf die signifikante Vermeidung von Hypoglykämien, zu betrachten. Die Vermeidung bezüglich der bestätigten, symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) unter Dapagliflozin in Kombination mit Metformin ist vor dem Hintergrund der in der NVL genannten Therapieziele als bedeutsamer Vorteil für die Patienten einzustufen. Hypoglykämien sind gemäß der genannten

Therapieziele in der NVL als klar übergeordnetes Ziel einer antidiabetischen Therapie in jedem Falle zu vermeiden, da sie für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich sind. Insbesondere auch die Vermeidung von wiederkehrenden Hypoglykämien durch eine zielgerichtete Wirkstoffauswahl ist demnach klar im Sinne des Patienten zu berücksichtigen.

Im Rahmen der Studie DapaZu wurden bei keinem Patienten bestätigte, symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) oder symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL) beobachtet, während unter Metformin+Glimepirid hinsichtlich der symptomatischen Hypoglykämien für 51 Patienten 184 Ereignisse dokumentiert wurden. Bei 38 Patienten trat im Metformin+Glimepirid-Arm mehr als eine symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker ≤70 mg/dL) auf. Das bedeutet, dass unter einer Therapie mit Metformin+Glimepirid nicht nur insgesamt mehr Patienten von einer symptomatischen Hypoglykämie betroffen waren, sondern, dass bei vielen Patienten mehrere symptomatische Hypoglykämien auftraten. Bezüglich Genitalinfektionen traten hingegen im Metformin+Dapagliflozin-Arm nur bei 22 Patienten Ereignisse auf und hier in der Regel nur einmal pro Patient. Die Ereignisse waren, bezogen auf den Schweregrad, dabei nur leicht bis moderat und führten in der Regel nicht zum Studienabbruch. Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. Zudem kann das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindern. Die aktuelle NVL empfiehlt zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus – unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele einen HbA1c im Korridor von 6,5% bis 7,5% – Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (insbesondere hinsichtlich Hypoglykämien und Gewichtszunahme) abzuwiegen. Damit sind die vereinzelt unter Metformin+Dapagliflozin auftretenden Genitalinfektionen in Anbetracht des deutlichen Vorteils bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL), insbesondere aber auch bei den symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL), als im Wesentlichen deutlich untergeordnete, und sehr gut behandelbare Nebenwirkung einzustufen.

Insgesamt ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Xigduo® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.** Ohne die Gefahr von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen, gepaart mit einem positiven Effekt auf den Blutdruck, senkt Metformin+Dapagliflozin langfristig den HbA1c und ermöglicht somit die Erreichung der in der NVL genannten Therapieziele.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Metformin+Dapagliflozin herangezogenen Studien sind unter Berücksichtigung des Studiendesigns (z. B. Wahl und Dosierung der Vergleichstherapie, Vortherapie, Erhebung der Endpunkte) und durch die

Patientenpopulation in hohem Maße als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext einzustufen.

Speziell die Studie DapaZu erfüllt die Kriterien an die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Studie wurde überwiegend in deutschen Studienzentren durchgeführt und entspricht hinsichtlich der Vorgaben zum Einsatz der Studienmedikation den aktuellen Leitlinienempfehlungen. In der Studie DapaZu war es den Ärzten möglich jederzeit eine Anpassung der Dosierung entsprechend der Fachinformation (Auf- oder Abtitrierung) von Glimepirid/Placebo beim jeweiligen Patienten durchzuführen. Die Ziele für HbA1c und Nüchternplasmaglukose (Fasting Plasma Glucose, FPG) wurden mit jedem Patienten individuell vereinbart. Damit entspricht das im Rahmen der Studie geplante Vorgehen bezüglich der Einstellung des Blutzuckers den Leitlinienempfehlungen und dem deutschen Versorgungsalltag. Auch die Kritikpunkte des G-BA hinsichtlich des Studiendesigns der Studie D1690C00004 im Rahmen der Erstbewertung wurden beim Design der Studie DapaZu berücksichtigt. Daher entspricht die Studie gänzlich den Anforderungen des G-BA für die Nutzenbewertung im Allgemeinen und für das vorliegende Anwendungsgebiet im Speziellen.

Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff

Endpunkt	**Quantifizierung des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
HbA1c	Weder ein Vorteil noch ein Nachteil	
Hypoglykämien	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Gewichtsveränderung	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Veränderung des Blutdrucks	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
Therapiezufriedenheit	Weder ein Vorteil noch ein Nachteil	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Weder ein Vorteil noch ein Nachteil	
Unerwünschte Ereignisse	Geringfügiger Nachteil	Beleg
Gesamt	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin		

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

AstraZeneca hat nach § 14 Abs. 1 und 1a der VerfO des G-BA für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®, Xigduo®) einen Antrag für eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eingereicht. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse liegen in Form einer randomisierten, kontrollierten Phase-IV-Studie, der Studie DapaZu (D1689C00014), vor. Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und entsprechend der Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Hinsichtlich des Studiendesigns hatte sich AstraZeneca bereits im Rahmen der Planungen zu dieser Studie Beratung vom G-BA eingeholt: Ein Beratungsgespräch fand am 5. Januar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-106) statt. Die Beratungsergebnisse (G-BA (Klipper), 2015; G-BA (Löbker), 2015) wurden beim Design der Studie entsprechend berücksichtigt. Die Studie erfüllt somit die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung an eine bewertungsrelevante Studie in höchstem Maße. Die Studie DapaZu ermöglicht einen direkten Vergleich von Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff und liefert damit neue Evidenz für das Anwendungsgebiet Add-on Metformin. Des Weiteren wurde die Studie überwiegend in

deutschen Zentren durchgeführt, wodurch die Ergebnisse der Studie DapaZu unzweifelhaft auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Daten der Studie DapaZu werden in dem Modul 4 A des Forxiga®-Dossiers und in dem Modul 4 A des Xigduo®-Dossiers dargestellt und für die Ableitung eines Zusatznutzens für Dapagliflozin herangezogen. Dem Antrag auf eine erneute Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Forxiga®, Xigduo®) wurde vom G-BA stattgegeben (G-BA, 2017).

Typ-2-Diabetes mellitus ist eine verbreitete chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie, die im Verlauf zu erheblicher Morbidität und erhöhten Mortalitätsraten führen kann. Mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen sind mit Abstand die wichtigste Ursache für Morbidität und Sterblichkeit von Typ-2-Diabetes-Patienten. Dem Typ-2-Diabetes mellitus liegt eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde.

Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Xigduo®, eine Filmtablette mit dem Wirkstoff Dapagliflozin in der fixen Kombination mit Metformin in den zugelassenen Wirkstärken 5 mg Dapagliflozin mit 850 bzw. 1.000 mg Metformin. Dapagliflozin war der erste zugelassene Vertreter der sogenannten Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium Glucose Co-Transporter 2, SGLT-2)-Inhibitoren und ist auch als Monopräparat (Forxiga®) zugelassen. Xigduo® wird zweimal täglich verabreicht. Die empfohlene Dosierung von Dapagliflozin liegt bei 10 mg täglich. Die mit den zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von Metformin beträgt ≥1.700 mg täglich.

Das vorliegende Modul 4 A hat den Zusatznutzen von Metformin+Dapagliflozin für Metformin-vorbehandelten Patienten zum Inhalt. Weitere Anwendungsgebiete von Metformin+Dapagliflozin sind nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung, da sich die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse auf das Anwendungsgebiet der Metformin-vorbehandelten Patienten beziehen.

Fragestellung

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung adressiert den Zusatznutzen von Xigduo® (Metformin+Dapagliflozin) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff.

Somit ergibt sich folgende Fragestellung:

Ist für Metformin+Dapagliflozin in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren bis 74 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min oder eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2 und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, deren Blutzucker mit Metformin (≥1.700 mg/Tag) zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, basierend auf den Daten aus RCT, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten

zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin und Sulfonylharnstoff) nachweis- und quantifizierbar?

Patientenpopulation

Die Fragestellung im vorliegenden Anwendungsgebiet betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Dazu werden Studien mit erwachsenen Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker (HbA1c) mit Metformin (≥1.700 mg/Tag) zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist. Patienten, die nicht entsprechend der Fachinformation zu Xigduo® (AstraZeneca GmbH, 2017a) behandelt wurden, werden aus der Analyse ausgeschlossen.

Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid; Glipizid wurde durch den G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertungen von Forxiga® und Xigduo® als gleichwertig anerkannt (G-BA, 2013a; G-BA, 2014a; G-BA (Wink), 2017)) oder Metformin und Empagliflozin (G-BA (Wink), 2017). In der Nutzenbewertung des IQWiG für Komboglyze® wurde angemerkt, dass der G-BA eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen hat: „Diese hat zum Inhalt, dass in den Therapiesituationen, in denen Empagliflozin eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, nun auch Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt.“ Basierend auf dieser Information kommt zusätzlich noch Metformin und Liraglutid für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage (siehe Modul 3; (IQWiG, 2017b)). Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse liegen in Form einer randomisierten, kontrollierten Phase-IV-Studie, der Studie DapaZu (D1689C00014), vor. Diese ermöglichen einen direkten Vergleich von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glimepirid. Daher wird im Folgenden die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. Detaillierte Informationen zu den einzelnen relevanten Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.2.2.

Studientypen

Zu den in Abschnitt 4.2.2 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 wird zur Bewertung des Nutzens sowie des Zusatznutzens von Dapagliflozin auf die Daten aus RCT zurückgegriffen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 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 diesem Modul zugrunde liegenden Zielpopulation, für die Metformin+Dapagliflozin zugelassen ist (AstraZeneca GmbH, 2017a): Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 18 bis 74 Jahren mit einer Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min oder eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2 und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, die unter einer Metformin-Monotherapie (≥1.700 mg/Tag), zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. Die Metformindosis darf nach Fachinformation maximal 3.000 mg/Tag betragen, Patienten die eine höhere Dosis Metformin erhalten, werden ausgeschlossen (Merck Serono GmbH, 2017).

Intervention: Behandlung mit Dapagliflozin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich 10 mg) als Kombinationstherapie mit Metformin in einer unter Anwendung von Xigduo® erreichbaren Dosis (≥1.700 mg täglich).

Vergleichstherapie: Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird anhand der vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-017) am 24. März 2017 (G-BA (Wink), 2017) festgelegten Therapien eine Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff für das vorliegende Dossier gewählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.1). Wie in Abschnitt 4.2.1 dargelegt, werden hierbei Glimepirid oder Glibenclamid oder Glipizid berücksichtigt.

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

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
    - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität
    - Erblindung/Visusverschlechterung
    - Terminale Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
    - Amputationen
    - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
    - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
    - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
    - Blutdrucksenkung[2]
    - Gewichtsveränderung
- Hypoglykämien, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien
- HbA1c[2]
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Unerwünschte Ereignisse

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf patientenrelevante Therapieziele (IQWiG, 2009).

[2] Surrogatendpunkt

Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung anhand der Vorgaben für die im jeweiligen Studienprotokoll definierten primären Studienendpunkte dargestellt. Weitere Details sind unter Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin, welcher sich günstig auf den Blutdruck auswirkt, und der Tatsache, dass Hypertonie einen zusätzlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, werden die Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck 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 bisherigen 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. Vermeidung von Hypoglykämien) adäquat beurteilen zu können.

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

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten[1] mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformintherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	Patienten mit anderen Diabetes-Typen Tierexperimentelle Studien
Intervention[2]	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin (10 mg einmal täglich[3]) und Metformin (≥1.700 mg/Tag)[5] (freie Kombination oder fixe Kombination)	Monotherapie oder andere Kombinationstherapien
Vergleichstherapie[2]	Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff[4]	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 Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

[1] Patienten im Alter von 18 Jahren bis 74 Jahren (zu Studienbeginn). Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate, eGFR] <60 ml/min/1,73 m^2 oder mit begleitender Therapie mit Schleifendiuretika werden ausgeschlossen.

[2] Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden

[3] 5 mg bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung als Anfangsdosis

[4] Glimepirid, Glibenclamid (engl. Glyburide), Glipizid

[5] Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Anwendung von Xigduo® möglich ist (Zielpopulation)

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

Die Suchen finden über die Plattform Ovid statt.

Es werden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-A1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin und Metformin) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin und Sulfonylharnstoff) erlauben. Die Studien werden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche für direkte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund.

Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zu Xigduo® für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Xigduo® in den gängigen medizinischen Studienregistern anhand der oben dargestellten Methodik durchgeführt.

Es werden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-B1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin und Metformin) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin und Sulfonylharnstoff) erlauben. Die Studien werden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche für direkte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und 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 Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien werden im 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-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens 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 und aus Publikationen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und ggf. jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials 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 würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall werden ggf. Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

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)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

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

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] 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 und 4.3.1.2.2 beschrieben. Die Beschreibung randomisierter kontrollierter Studien erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

[4] 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.
[5] 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.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren werden u. a. berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, HbA1c-Ausgangswert, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategoriale 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 und Zusatzauswertungen dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit Standardfehler (SE) oder SD bzw. Anteile und entsprechende MWD berichtet. Im Falle eines statistisch signifikanten Behandlungsunterschiedes bezüglich der MWD wird zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen. Wenn weder validierte Irrelevanzgrenzen noch Responder-Analysen vorliegen, dann wird für die Irrelevanzgrenze der Wert 0,2 verwendet (IQWiG, 2017a). Zusätzlich dazu werden für dichotome Zielvariablen das OR, das RR und die ARR inklusive Angabe von 95%- KI berichtet. Für die Beschreibung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens wird das OR, als das vom G-BA präferierte Effektmaß, herangezogen. Für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis werden beobachtete Häufigkeiten und Anteile sowie die mediane Dauer inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Als Effektschätzer werden HR aus adjustierten Cox-Regressionen dargestellt.

Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine OR oder MWD berichtet werden, dann werden diese inklusive exakter 95%-KI unter Verwendung der Review Manager (RevMan)-Software selbst berechnet. Falls in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wird (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 SE für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel SE_{Diff}=Wurzel(SE_A^2 + SE_B^2) berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen normalverteilter, kontinuierlicher Variablen werden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. SE=SD/√n.

Die in diesem Dossier präsentierten Analysen sowie die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2017a). Entsprechend unserer Interpretation der Empfehlungen des IQWiG werden alle p-Werte <0,05 (sowie alle 95%-KI, welche die Intervallgrenzen 1 bzw. 0 nicht einschließen) als statistisch signifikant berichtet. Adjustierungen für die Anzahl der statistischen Tests werden nicht durchgeführt. Die präsentierten p-Werte sind deshalb nicht für multiples Testen adjustiert.

Die folgenden Zielgrößen werden vom IQWiG in der Indikation Diabetes mellitus als relevant zur Beurteilung von patientenrelevanten Therapiezielen erachtet (IQWiG, 2009). Diese Zielgrößen sollen grundsätzlich berücksichtigt werden, sofern sie in den als relevant identifizierten Studien berichtet werden:

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
    - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
    - Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität
    - Erblindung/Visusverschlechterung
    - Terminale Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
    - Amputationen
    - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
    - Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
    - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
    - Blutdrucksenkung[6]
    - Gewichtsveränderung
- Hypoglykämien, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien
- HbA1c[6]
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Unerwünschte Ereignisse

Alle in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits

[6] Surrogatendpunkt

patientenrelevante Therapieziele abbilden. Die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz werden durch die ausgewählten Endpunkte umfassend beschrieben und damit der Gesundheitszustand des Patienten widergespiegelt. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunktkategorien als patientenrelevant eingestuft hat (IQWiG, 2009; IQWiG, 2013).

Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, und sind somit als bedeutsame Nebenwirkung einer antidiabetischen Therapie einzustufen. So können Hypoglykämien vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (siehe auch Abschnitt 4.4.2). Ebenfalls von Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel sind Daten zur Mortalität sowie zur kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität, die sich erst unter Langzeitbeobachtung adäquat abbilden lassen. Momentan läuft zu Dapagliflozin eine große multizentrische, randomisierte, Placebokontrollierte klinische Studie mit über 17.000 eingeschlossenen Patienten (DECLARE-TIMI58) (ClinicalTrials.gov, 2017b). Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI58 werden u. a. Daten zur kardiovaskulären Mortalität, sowie zum Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfällen, und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in einem breiten Patientenkollektiv (Patienten mit manifester CV-Vorerkrankung, sowie Patienten mit multiplen Risikofaktoren) untersucht. Erste Ergebnisse werden Anfang 2019 erwartet. Überdies liegen bereits Daten aus retrospektiven Beobachtungsstudien vor, die einen möglichen positiven Effekt einer Behandlung mit Dapagliflozin in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte zeigen (Birkeland et al., 2017; Kosiborod et al., 2017; Persson et al., 2017).

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Die Gesamtmortalität wird in der Regel anhand der Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache oder als Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Folgekomplikationen und Mortalität

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislauferkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie mit drohender Erblindung sowie diabetischer Fuß mit drohender Amputation (Häussler et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für diese Erkrankungen ist bei Diabetikern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein

Mehrfaches erhöht (Häussler et al., 2010; Kellerer & Häring, 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Folgeerkrankungen führen zu einer gegenüber Nicht-Diabetikern deutlichen Verminderung der Lebenserwartung um durchschnittlich 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel & Schultz, 2004). Zu den wichtigen Therapiezielen für Typ-2-Diabetes mellitus gehört daher auch die Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität sowie die Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) und die Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; G-BA, 2016b).

Kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

Die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität wird neben der Anzahl an Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Ereignis ggf. auch anhand kombinierter Endpunkte bewertet. Bei Endpunkten zur kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität sind in klinischen Studien häufig nur niedrige Ereignisraten zu verzeichnen. Kombinierte Endpunkte stellen hierbei eine gängige Methode zur Erhöhung der statistischen Power dar, um potenziell bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen zu erfassen (Cutlip et al., 2007; Gomez et al., 2014). In der Richtlinie für die Durchführung von klinischen Studien im Bereich Diabetes mellitus der EMA (Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus) werden kombinierte Endpunkte zur Erfassung der kardiovaskulären Sicherheit von Antidiabetika ebenfalls befürwortet (EMA, 2012a). Auch gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2017a) sind kombinierte Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens einsetzbar. Gemäß IQWiG müssen alle im Berichtsplan definierten Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts ebenfalls dargestellt werden. Die definierten Einzelkomponenten müssen patientenrelevante Endpunkte darstellen und von vergleichbarer Schwere sein.

Stationäre Behandlungen

Für stationäre Behandlungen (Hospitalisierungen) wird der Anteil an Patienten mit stationärem Aufenthalt und die Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte berichtet. Weiterhin wird der Anforderung des G-BA entsprochen, die Ursachen für die Hospitalisierungen mit anzugeben und den Endpunkt entsprechend detailliert darzustellen (G-BA (Löbker), 2014).

Blutdrucksenkung

Darüber hinaus wird die Blutdrucksenkung als Änderung im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für den Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 sind häufig assoziiert. Die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens beider 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 vierfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Standl et al., 2000) und werden deshalb Hoch-Risikogruppen zugeordnet, bei denen mit einer 20-30%igen Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren mit einem kardiovaskulären Ereignis zu rechnen ist. Hypertonie gilt als einer der stärksten prognostischen Faktoren für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Zwischen der Höhe des Blutdrucks und 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).

Gewichtsveränderungen

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsgebiet Typ-2-Diabetes mellitus explizit dargestellt (IQWiG, 2009). Die Erkrankung des Typ-2-Diabetes ist häufig mit anderen Erkrankungen des sogenannten metabolischen Syndroms, d. h. Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert. Viszerales Übergewicht stellt einen gemeinsamen Risikofaktor für die Grunderkrankung (Diabetes mellitus) sowie für kardiovaskuläre Erkrankungen im Allgemeinen dar. In den Leitlinien gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie als vorteilhaft und stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Daher werden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet.

Zusätzlich werden die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte operationalisiert:

- Erblindung/Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie): Zeit bis zur ersten dokumentierten Laserbehandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder der Verschlechterung der diabetischen Retinopathie oder anderer lokaler Behandlung der diabetischen Retinopathie

- Terminale Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit: Zeit bis zum ersten renalen Ereignis bzw. Zeit von der Randomisierung bis zur chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation

- Amputationen: Zeit bis zur ersten Amputation

- Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität: Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation

Hypoglykämien

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung werden symptomatische Hypoglykämien als für den Patienten relevant eingestuft, da diese vom Patienten bemerkt werden und für ihn belastend sind (IQWiG, 2012). Im vorliegenden Dossier wird dieser Endpunkt daher zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Im vorliegenden Dossier wird für diesen Endpunkt die Definition einer symptomatischen bestätigten Hypoglykämie verwendet und sowohl die Symptomatik als auch eine bestätigende Messung des Blutzuckerwertes berücksichtigt. Es werden symptomatische bestätigte Hypoglykämien sowohl mit einem Blutzucker ≤50 mg/dL als auch ≤70 mg/dL dargestellt. Die Definition von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien mit dem Grenzwert ≤70 mg/dL und einer einhergehenden Symptomatik entspricht der Klassifizierung der EMA (EMA, 2012a). Der G-BA schließt sich der europaweiten Methodik an, indem er sich im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden hinsichtlich der Definition von Hypoglykämien auf die EMA und damit ebenfalls auf das Auftreten von Symptomen sowie den Grenzwert von ≤70 mg/dL bezieht (G-BA, 2014b). Ab diesem Grenzwert kann die Anwendung von schnell wirksamen Kohlenhydraten und eine Dosisanpassung der blutzuckersenkenden Arzneimittel angezeigt sein, und dieser Grenzwert geht häufig mit Hypoglykämie-Symptomen einher (American Diabetes Association., 2017). Die Betrachtung von symptomatischen bestätigten Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤70 mg/dL stellt also einen valide und anerkannte Operationalisierung zur Beurteilung von patientenrelevanten Hypoglykämien dar (G-BA, 2015b). Die Operationalisierung einer symptomatischen bestätigten Hypoglykämie mit dem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert von ≤50 mg/dL wird vom G-BA jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanz als die validere angesehen (G-BA, 2015b; G-BA, 2015a; G-BA, 2016a).

Für die Nutzenbewertung werden primär symptomatische Hypoglykämien mit der strengeren Definition eines Blutzuckerwertes ≤50 mg/dL zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; unterstützend werden die ebenfalls patientenrelevanten symptomatischen Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert ≤70 mg/dL berücksichtigt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zum aktiven Komparator ist vor allem eine Verbesserung der Therapieverträglichkeit in Bezug auf die Vermeidung bedeutsamer Nebenwirkungen, namentlich eine Vermeidung von Hypoglykämien relevant. Hypoglykämien stellen für den Patienten nicht nur eine Beeinträchtigung im Alltag dar, sondern gehen gleichzeitig auch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen einher. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass Sulfonylharnstoffe das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, das vaskuläre Risiko und die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Der in der Literatur beschriebene negative Einfluss der Sulfonylharnstoffe auf kardiovaskuläre Ereignisse kann allein schon durch den Wirkungsmechanismus begründet werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin

(insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (siehe auch Abschnitt 4.4.2).

Um eine Zulassung zur Blutzuckerkontrolle zu erlangen, müssen grundsätzlich beide Substanzen (Prüfsubstanz und Komparator) ein blutzuckersenkendes Potenzial aufweisen. Der Effekt auf den Parameter HbA1c wird jedoch als nachrangig gegenüber dem Effekt auf die Hypoglykämierate angesehen. Auch die Therapieempfehlungen der NVL räumen der Vermeidung von Hypoglykämien bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl einen besonderen Stellenwert ein (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Zusätzlich wird die Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation betrachtet. In der Studie DapaZu war die Notfallmedikation Insulin. Eine Insulintherapie ist gemäß der aktuellen NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) angezeigt, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht werden kann, oder bei Patienten, für die eine Therapie mit oralen Antidiabetika nicht in Frage kommt. Eine primäre Insulintherapie wird nur in Ausnahmefällen empfohlen. Patienten, für die innerhalb einer klinischen Studie eine langfristige Insulintherapie notwendig wird, sind mit dem aktuellen Therapieregime nicht ausreichend behandelbar und bedürfen einer Therapieeskalation. Die Insulintherapie sollte dabei gemäß Leitlinie in der Regel erst eingesetzt werden, wenn orale Antidiabetika für die Behandlung nicht mehr ausreichen. Insulin stellt die letzte Therapiestufe in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Mit einer Insulintherapie sind deutliche Einschränkungen für den Alltag der Patienten verbunden. Zum einen muss Insulin subkutan injiziert werden. Zum anderen sind regelmäßige Blutzuckermessungen notwendig und die Therapie sollte durch geeignete Schulungen begleitet werden. Darüber hinaus ist unter einer Therapie mit Insulin mit einer meist unerwünschten Gewichtszunahme zu rechnen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Aufgrund der aufgeführten Aspekte ist dies als patientenrelevant anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

Die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit zählt zu den Therapiezielen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes-Patienten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als auch nach Ansicht des IQWiG zu den patientenrelevanten Endpunkten und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (Bundesministerium für Gesundheit, 2010; IQWiG, 2017a). Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen verschiedene generische sowie krankheitsspezifische Fragebögen zur Verfügung.

Zu den generischen Fragebögen gehört beispielsweise der weit verbreitete SF-36-Fragebogen (Ware & Sherbourne, 1992), Dieser Fragebogen wurde entwickelt, um die

gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in speziellen Populationen mit diversen chronischen Erkrankungen (darunter auch Diabetes (Nerenz et al., 1992)) zu erfassen. Der Fragebogen deckt alle wichtigen Domänen der allgemeinen Lebensqualität mit den Domänen Vitalität, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Soziale Funktionsfähigkeit und Psychisches Wohlbefinden ab. Jede dieser acht Domänen wird in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Je geringer der Score, desto schlechter ist der Gesundheitszustand des Patienten. Je größer der Score, desto besser ist der Gesundheitszustand des Patienten. Die acht Domänen können zu zwei Summenscores zusammengefasst werden: PCS und MCS.

Als krankheitsspezifischer Fragebogen für Diabetes mellitus kann z. B. der HFS (Stargardt et al., 2009) herangezogen werden, welcher die krankheitsspezifische Lebensqualität adressiert. Der HFS-II ist ein verlässliches und valides Messinstrument, um die Angst vor Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes-Patienten zu messen. Jede der 18 Fragen des HFS-II wird auf einer Skala von 0 bis 4 gemessen, wobei der Wert 0 für „Niemals“ steht und der Wert 4 für „Fast immer“. Der mittlere Gesamtscore errechnet sich aus dem Mittelwert der beantworteten Fragen, wobei mindestens 50% der Fragen beantwortet werden müssen, damit der Gesamtscore berechnet wird. Je höher der Gesamtscore desto größer ist die Angst des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien.

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus sind anfällig für Gewichtszunahmen, insbesondere in Verbindung mit Therapien wie Sulfonylharnstoffen oder Insulin. Mit dem IWQOL-Lite steht ein für diese Indikation relevanter, gewichtsspezifischer Fragebogen zur Verfügung (Kolotkin et al., 2001; Kolotkin & Crosby, 2002), der auch für Deutschland validiert ist (Mueller et al., 2011). Der von den Patienten auszufüllende Fragebogen beinhaltet 31 Fragen, die in die fünf Domänen physische Funktionen, Selbstwertgefühl, Sexualleben, Belastbarkeit und Arbeitsleben eingeteilt werden (Kolotkin & Crosby, 2002). Zur Auswertung wird der gängige Algorithmus verwendet, um die Werte für die einzelnen Domänen und den Gesamtwert (Summe der Domänen) zu berechnen. Jede dieser fünf Domänen sowie der Gesamtscore werden in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Die transformierten Werte reichen dabei von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert für eine bessere Lebensqualität steht.

Bezüglich der Therapiezufriedenheit steht im Bereich Diabetes mellitus u. a. der Diabetes DTSQ zur Verfügung (Bradley, 1994). Der DTSQ ist ein Messinstrument, das die Therapiezufriedenheit anhand von drei Dimensionen widerspiegelt: Behandlungszufriedenheit, Hyperglykämiewahrnehmung und Hypoglykämiewahrnehmung. Der DTSQ ist ein validierter Fragebogen, welcher häufig zur Erfassung der Therapiezufriedenheit bei Typ-2-Diabetes mellitus angewendet wird und zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Des Weiteren wird der DTSQ von der World Health Organization (WHO) und der internationalen Diabetesgesellschaft zu Messung der Therapiezufriedenheit empfohlen (Bradley, 1994).

Unerwünschte Ereignisse

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (Good Clinical Practice [GCP]; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6) erhoben (International Conference on Harmonisation, 1996). Diesbezüglich werden alle von Patienten berichteten unerwünschten Ereignisse verbatim erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Die Erhebung dieses Endpunkts ist konzeptionell auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofils ausgelegt. Laut IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (IQWiG, 2017a).

Zur Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtraten unerwünschter sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie die Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse betrachtet. Zusätzlich werden, wie vom G-BA in einem Beratungsgespräch zu Komboglyze® gefordert, unerwünschte Ereignisse auf SOC Basis dargestellt (G-BA (Löbker), 2014).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Untersuchung der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext werden Daten aus dem IMS® Disease Analyzer (Analysezeitraum Januar bis Dezember 2015) ausgewertet (IMS® Disease Analyzer, 2016). Der IMS® Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück (anonymisierte Daten). Das Tool beinhaltet mehr als 2.500 Praxen mit Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Es werden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die zwischen 18 und 75 Jahre alt sind, die keine Niereninsuffizienz vorweisen und die nicht mit Schleifendiuretika behandelt wurden. Folgende Parameter werden ausgewertet (jeweils MW, SD): Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI und HbA1c (IMS® Disease Analyzer, 2016). Diese Parameter liegen für alle Patienten vor, die eine Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin erhielten (IMS® Disease Analyzer, 2016).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[7] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] 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[9] 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.

---

[7] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[8] *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.*
[9] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie dem RevMan, Version 5.3, 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, werden diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR zusammengefasst. Zusätzlich werden auch andere Effektmaße berechnet (RR und ARR). Diese Effektmaße werden jedoch nur dann im Dossier diskutiert, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gibt. Für kontinuierliche Variablen werden MWD berechnet und für Variablen hinsichtlich der Ereigniszeit werden HR dargestellt.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz werden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorliegen, Responder-Analysen 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 Gruppenunterschieds anhand des OR (bzw. RR) für Response (bzw. Non-Response). Da bei Responder-Analysen 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 KI abgetragen werden. Falls nur eine Einzelstudie 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 0,05 verwendet. Für die I^2-Statistik gelten die im Cochrane Handbuch (Deeks et al., 2008)

beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. p >0,05 (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Im Fall erheblicher Heterogenität werden grundsätzlich zusammenfassende Schätzer berechnet, 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:

- falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
- 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 zu patientenrelevanten Endpunkten, 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. 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 festen Effekten 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.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden neben den primären Analysen auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen 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 4.2.5.2 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf

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

Für die Zielpopulation gemäß Zulassung werden Ergebnisse 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.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests wird nicht erfolgen. Auch werden post hoc statistische Tests in der Regel 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. Subgruppenanalysen werden nur für die primäre Analysemethode präsentiert. Für Sensitivitätsanalysen wie Variation in der Ersetzung fehlender Werte werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Liefert der Interaktionstest einen p-Wert ≥0,05, so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. Ist der p-Wert <0,05, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden. 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 hier bei geringer Studienzahl nicht durchgeführt.

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

- Alter
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Länder
- Ggf. präspezifizierte Subgruppen

Wenn in den einzelnen Zentren nur wenige Patienten behandelt werden (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum), werden Zentreneffekte nicht dargestellt.

Für alle Studien werden Interaktionstests für die subgruppenbildenden Faktoren für alle Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung post hoc durchgeführt. Zudem werden für die einzelnen Studien die jeweils präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt.

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation werden die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit SE bzw. Anteile und entsprechende MWD berichtet. Die Subgruppenergebnisse werden analog zu den Endpunktergebnissen berichtet.

Für alle Subgruppenanalysen werden vorrangig solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Eine ausführliche Darstellung der Subgruppen ist im Folgenden aufgeführt bzw. findet sich auch in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Studie DapaZu

Für die Studie DapaZu werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre)
- Länder (Deutschland/restliche Länder)

Die Subgruppenanalyse nach den Merkmalen Geschlecht, Alter und Länder sind gemäß Dossiervorlage erforderlich und werden daher für alle Endpunkte der Studie DapaZu dargestellt.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum) wurden keine Subgruppenanalysen nach Zentrum durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Diabeteserkrankung war für die Studie DapaZu nicht erforderlich. Die Einteilung der Schweregradstufen richtet sich beim Diabetes bei den intensiver zu behandelnden Stufen in erster Linie nach der Notwendigkeit der Insulingabe in unterschiedlichen Stufen. Diabetes mellitus kann gemäß der DDG in die folgenden Typen eingeteilt werden (Kerner & Brückel, 2012):

- Typ-1-Diabetes: absoluter Insulinmangel; Insulinzufuhr lebensnotwendig
- Typ-2-Diabetes: kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz
- Andere Diabetestypen

- Gestationsdiabetes

Da die im Anwendungsgebiet Add-on Metformin betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe „Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht notwendig.

In der Studie DapaZu war für die Subgruppenanalyse eine Altersgrenze von <65, ≥65 - <75, ≥75 Jahren präspezifiziert. Es wurden insgesamt nur sehr wenige Patienten ≥75 Jahre in die Studie eingeschlossen, da gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Studie nur Patienten unter 75 Jahren eingeschlossen werden sollten. Daher ist die Wahl der Altersgrenze (<65/≥65 Jahre) adäquat und Subgruppenanalysen werden entsprechend für <65-jährige und >65-jährige Patienten dargestellt.

Für die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Länder wurde für die Studie DapaZu die Einteilung in Deutschland und restliche Länder gewählt, um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext besser einschätzen zu können. Zu den restlichen Ländern gehören Slowakei, Ungarn, Polen und Tschechien.

Für den primären Endpunkt der Studie DapaZu (Veränderung des HbA1c zu Woche 52, MMRM) waren Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre, ≥65 - <75 Jahre, ≥75 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Rasse (weiß, schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch), eGFR (<30 mL/min/1,73 m^2, ≥30 -<45 mL/min/1,73 m^2, ≥45 -<60 mL/min/1,73 m^2, ≥60-<90 mL/min/1,73 m^2, ≥90 mL/min/1,73 m^2), HbA1c (<8%, ≥8%-<9%, ≥9%), Frauen nach Alter (≤50 Jahre, >50 Jahre) und Länder (Tschechien, Polen, Slowakei, Ungarn, Deutschland) präspezifiziert.

Für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c zu Woche 52, MMRM) werden zusätzlich zu den oben genannten Subgruppenanalysen die für diesen Endpunkt im Protokoll und SAP präspezifizierten Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen dargestellt:

- HbA1c-Ausgangswert (<8%/≥8%-<9%/≥9%)
- Frauen nach Alter (≤50 Jahre/>50 Jahre)
- eGFR-Ausgangswert (<90 mL/min/1,73 m^2/≥90 mL/min/1,73 m^2)

Die für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c zu Woche 52, MMRM) präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Rasse (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch) wurde nicht durchgeführt, da insgesamt nur fünf Patienten in den relevanten Armen der Studie DapaZu nicht der Gruppe weiß angehörten und daher eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll ist.

Die Wahl der Grenzen für die Subgruppenanalyse nach dem HbA1c-Ausgangswert (<8%/≥8%-<9%/≥9%) entspricht der in der Studie DapaZu präspezifizierten Grenze.

Für die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Frauen nach Alter wurde die in der Studie DapaZu a priori definierte Grenze von ≤50 Jahre/>50 Jahre verwendet.

Für den eGFR-Ausgangswert wurde eine Einteilung in <30, ≥30 - <45, ≥45 - <60, ≥60 - <90, ≥90 mL/min/1,73 m^2 a priori definiert. Der Anteil an Patienten in der Studie DapaZu mit einem eGFR-Ausgangswert kleiner als 60 mL/min/1,73 m^2 ist jedoch sehr gering, da diese Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien aus der Studie ausgeschlossen werden sollten. Daher erscheint ein Trennpunkt von <90 mL/min/1,73 m^2/≥90 mL/min/1,73 m^2 für die Subgruppenanalyse nach eGFR-Ausgangswert als sinnvoll. Somit können Subgruppenanalysen für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung und Patienten ohne Nierenfunktionsstörung dargestellt werden.

Subgruppenanalysen werden in der Studie DapaZu nur für die primären Analysen dargestellt. Für Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nur ergänzend zu den primären Analysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse herangezogen werden. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden für die Studie DapaZu nur Subgruppenanalysen zu Woche 52 dargestellt. Subgruppenanalysen zu Woche 24 werden nicht dargestellt, da die Analysen zu Woche 24 nur ergänzend zu den Analysen zu Woche 52 herangezogen werden. Darüber hinaus werden für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse für die Endpunkte Genitalinfektionen nach Geschlecht, antimikrobielle Behandlung bei Genitalinfektionen nach Geschlecht und Harnwegsinfektionen nach Geschlecht der Studie DapaZu keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Endpunkte selbst Subgruppenanalysen darstellen. Eine Subgruppenanalyse dieser Endpunkte hätte eine sehr geringe Ereigniszahl in den jeweiligen Subgruppen zur Folge.

Studie D1690C00004

Für die Studie D1690C00004 werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für folgende Merkmale durchgeführt:

- Alter (<65 Jahre; ≥65 - <75 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Nüchternglukosewert (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)
- Länder (Argentinien; Deutschland; Frankreich; Italien; Mexiko; Niederlande; Schweden; Spanien; Südafrika; Vereinigtes Königreich [UK])

Aufgrund der geringen Patientenzahlen (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum) wurden keine Subgruppenanalysen nach Zentrum durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Diabeteserkrankung war für die Studie D1690C00004 nicht erforderlich. Die Einteilung der Schweregradstufen richtet sich beim Diabetes bei den intensiver zu behandelnden Stufen in erster Linie nach der Notwendigkeit der Insulingabe in unterschiedlichen Stufen. Diabetes mellitus kann gemäß der DDG in die folgenden Typen eingeteilt werden (Kerner & Brückel, 2012):

- Typ-1-Diabetes: absoluter Insulinmangel; Insulinzufuhr lebensnotwendig
- Typ-2-Diabetes: kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz
- Andere Diabetestypen
- Gestationsdiabetes

Da die im Anwendungsgebiet Add-on Metformin betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe „Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht notwendig.

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde analog zu der in der Studie geplanten Klassifizierung für das Alter gewählt. Der Trennpunkt erscheint insofern angemessen, als die DDG den älteren Patienten als „in der Regel älter als 65 Jahre“ definiert (Hader,C et al., 2004). Das entspricht annähernd den oben dargestellten a priori definierten Alters-Trennpunkten. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene (≥18 aber <65 Jahre) und ältere (≥65 aber <75 Jahre) Patienten dargestellt werden.

Der Trennpunkt für den Nüchternglukosewert wurde für die Studie D1690C00004 bei 160 mg/dL gewählt. Dieser Wert entspricht einem HbA1c-Wert von 7,4%.

Für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c zu Woche 52, LOCF) in der Studie D1690C00004 waren Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre, ≥65-<75 Jahre, ≥75 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Rasse (weiß, schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, andere), Ethnizität (Hispanic/Latino, kein Hispanic/Latino), BMI (<25 kg/m^2, ≥25 kg/m^2), HbA1c-Ausgangswert (<8%, ≥8%-<9%, ≥9%), Frauen nach Alter (≤50 Jahre, >50 Jahre), Region (Lateinamerika, Europa) und eGFR-Ausgangswert (<30, ≥30-<60, ≥60-<90, ≥90 mL/min/1,73 m^2) präspezifiziert.

Für den primären Endpunkt der Studie D1690C00004 wurden für die **Studienpopulation** alle präspezifizierten Subgruppen präsentiert: nach Alter (<65 Jahre, ≥65-<75 Jahre, ≥75 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Rasse (weiß, schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, andere), Ethnizität (Hispanic/Latino, kein Hispanic/Latino), BMI (<25 kg/m^2, ≥25 kg/m^2), HbA1c-Ausgangswert (<8%, ≥8%-<9%, ≥9%), Frauen nach Alter (≤50 Jahre, >50 Jahre), Region (Lateinamerika, Europa) und eGFR-Ausgangswert (<30, ≥30-<60, ≥60-<90, ≥90 mL/min/1,73 m^2).

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[10]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[11], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[12] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[13], 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[14].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in

[10] *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.*
[11] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[12] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[13] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[14] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[15].

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

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

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher (Bucher et al., 1997) wird ggf. mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

- $\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC}$ (1)
- $\mathrm{Var}(\ln \theta_{BC}) = \mathrm{Var}(\ln \theta_{AB}) + \mathrm{Var}(\ln \theta_{AC})$ (2)
- Das 95%-KI für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als
- $\ln \theta_{BC} \pm 1{,}96 * \sqrt{\mathrm{Var}(\ln \theta_{BC})}$ (3)

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR, sowie das HR. Für Vergleiche dichotomer Variablen wird das vom G-BA präferierte OR dargestellt

[15] *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.*

und für die Berechnung des indirekten Vergleiches herangezogen. Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substanzieller klinischer Heterogenität, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches führen kann, können entsprechende Studien aus dem indirekten Vergleich begründet ausgeschlossen werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus

(abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CV181168	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+Metformin (≥1.500 mg) +Saxagliptin (5 mg) Dapagliflozin (10 mg)+Metformin (≥1.500 mg) +Placebo
CV181169	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Metformin XR (1.500-2.000 mg) +Saxagliptin (5 mg) Dapagliflozin (10 mg)+ Metformin XR (1.500-2.000 mg) +Placebo Metformin XR (1.500-2.000 mg)+Saxagliptin (5 mg)+Placebo
D1689C00014	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Metformin (≥1.500 mg) Dapagliflozin (10 mg)+ Saxagliptin (5 mg)+ Metformin (≥1.500 mg) Glimepirid (1-4 mg)+Metformin (≥1.500 mg)
D1690C00004	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungs-phase: 52 Wochen Verlängerungs-phase I: bis 104 Wochen Verlängerungs-phase II: bis 208 Wochen	Metformin (1.500-2.500 mg)+ Dapagliflozin (2,5-10 mg/Tag) Metformin (1.500-2.500 mg)+ Glipizid (5 mg-20 mg)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
D1690C00007	nein	ja	abgebrochen vor Einschluss des ersten Patienten	24 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Metformin Sitagliptin (100 mg) +Metformin
D1690C00012	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungs-phase: 24 Wochen Verlängerungs-phase: bis 104 Wochen	Metformin (≥1.500 mg)+ Dapagliflozin (10 mg) Metformin+Placebo
D1690C00018 LT I LT II	nein	ja	abgeschlossen	Behandlungs-phase: 24 Wochen Verlängerungs-phase I: bis 52 Wochen Verlängerungs-phase II: bis 104 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Vorbehandlung Placebo+ Vorbehandlung
D1690C00019 LT II LT I	nein	ja	abgeschlossen	Behandlungs-phase: 24 Wochen Verlängerungs-phase I: bis 52 Wochen Verlängerungs-phase II: bis 104 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Vorbehandlung Placebo+ Vorbehandlung
D1690C00025	nein	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Vorbehandlung (Metformin und/oder Metformin+ DPP-4-Inhibitor) Placebo+ Vorbehandlung (Metformin und/oder Metformin+ DPP-4-Inhibitor

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
D1690L00026	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Metformin (≥1.500 mg) Placebo+)+ Metformin (≥1.500 mg) Dapagliflozin (10 mg/Tag)+Insulin (≥30 Einheiten)+ ≤2 OAD Placebo+ Insulin (≥30 Einheiten/Tag)+ ≤2 OAD
D1690L00067	nein	ja	laufend	52 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Metformin (1.000 mg) Glimepirid (1-2 mg)+ Metformin (1.000 mg)
D1690R00009	nein	ja	laufend	104 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Metformin Standard of Care
D1691C00003	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Metformin (≥1.500 mg)+ Dapagliflozin (2,5, 5 und 10 mg) Metformin+Placebo
D1693C00001	nein	ja	laufend	6 Jahre	Dapagliflozin (10 mg) bei Patienten, die gegenwärtig auf Antidiabetika eingestellt sind vs. Placebo
D5553C00003	nein	ja	laufend	28 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Exenatide (2 mg/Woche)+ Metformin Dapagliflozin (10 mg) + Metformin Exenatide (2 mg/Woche) + Metformin
DC 2015 RED 01	nein	nein[a]	laufend	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Metformin Gliclazide MR (30 mg)+ Metformin

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
ESR-15-11421	nein	nein[a]	abgeschlossen	1 Tag	Dapagliflozin+ Saxagliptin+ Metformin Dapagliflozin+ Metformin Dapagliflozin+ Glukose+Metformin
MB102014	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungs-phase: 24 Wochen Verlängerungs-phase: bis 102 Wochen	Metformin (≥1.500 mg)+ Dapagliflozin (2,5, 5 und 10 mg) Metformin+Placebo
MB102035	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg/Tag)+ Vorbehandlung (Metformin und/oder Sulfonylharnstoffe) Placebo+ Vorbehandlung (Metformin und/oder Sulfonylharnstoffe)
MB102055	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Dapagliflozin (5 und 10 mg)+ Metformin (1.500-3.000 mg)+ Vorbehandlung Metformin+Placebo+ Vorbehandlung
MB102073	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Vorbehandlung Placebo+ Vorbehandlung
MB102077	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Vorbehandlung Placebo+ Vorbehandlung
D1690C00017	nein	ja	laufend	24 Wochen 28 Wochen Verlängerung	Dapagliflozin (10 mg)+ Metformin±Insulin Placebo+Metformin±Insulin
ESR-14-10377	nein	nein[a]	laufend	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)±Metformin Gliclazide MR (120 mg)±Metformin

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
2015DM07	nein	ja	laufend	52 Wochen	10 mg Dapagliflozin+ Standardtherapie Placebo+ Standardtherapie
HUM00121107	nein	ja	laufend	2x 12 Wochen (Crossover)	Dapagliflozin+ Metformin Glimepirid+ Metformin
D5883C00004	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg)+ Standardtherapie Placebo+ Standardtherapie
D1690C00023	nein	ja	laufend	24 Wochen	Dapagliflozin (10 mg) +Vorbehandlung Dapagliflozin (10 mg) + Saxagliptin (2,5 mg) +Vorbehandlung Placebo +Vorbehandlung
ESR-15-10882	nein	nein[a]	laufend	24 Wochen	Metformin+ Dapagliflozin (10 mg)+ Exenatide (2 mg/Woche) Metformin+ Dapagliflozin (10 mg)+ Placebo
a: AstraZeneca war Collaborator DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; LT: Long Term; MR: Modified Release ; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; XR: Extended Release					

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

Der Studienstatus ist zum 17.10.2017 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CV181168	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
CV181169	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
D1690C00007	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie (Sitagliptin). Außerdem wurde die Studie vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen.
D1690C00012	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie
D1690C00018 (inkl. LT I und II)	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
D1690C00019 (inkl. LT I und II)	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
D1690C00025	Studiendauer zu kurz.
D1690L00026	Studiendauer zu kurz.
D1690L00067	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
D1690R00009	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
D1691C00003	Studiendauer zu kurz und falsche Vergleichstherapie.
D1693C00001	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
D5553C00003	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
DC 2015 RED 01	Studiendauer zu kurz.
ESR-15-11421	Studiendauer zu kurz.
MB102014	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie
MB102035	Studiendauer zu kurz.
MB102055	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
MB102073	Studiendauer zu kurz.
MB102077	Studiendauer zu kurz.
D1690C00017	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
ESR-14-10377	Studiendauer zu kurz.
2015DM07	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
HUM00121107	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
D5883C00004	Studiendauer zu kurz.
D1690C00023	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
ESR-15-10882	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
LT: Long Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Literaturrecherche für direkte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin am 17.10.2017 ergab insgesamt 1.288 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 429 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 859 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 849 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 10 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Insgesamt wurden 6 Publikationen begründet ausgeschlossen (Abbildung 1; Anhang 4-C, Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel). Es wurden 4 Publikationen für eine relevante Studie, in denen Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Dapagliflozin und Metformin behandelt wurden im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, identifiziert (Nauck et al., 2011; Nauck et al., 2013; Nauck et al., 2014; Del Prato et al., 2015).

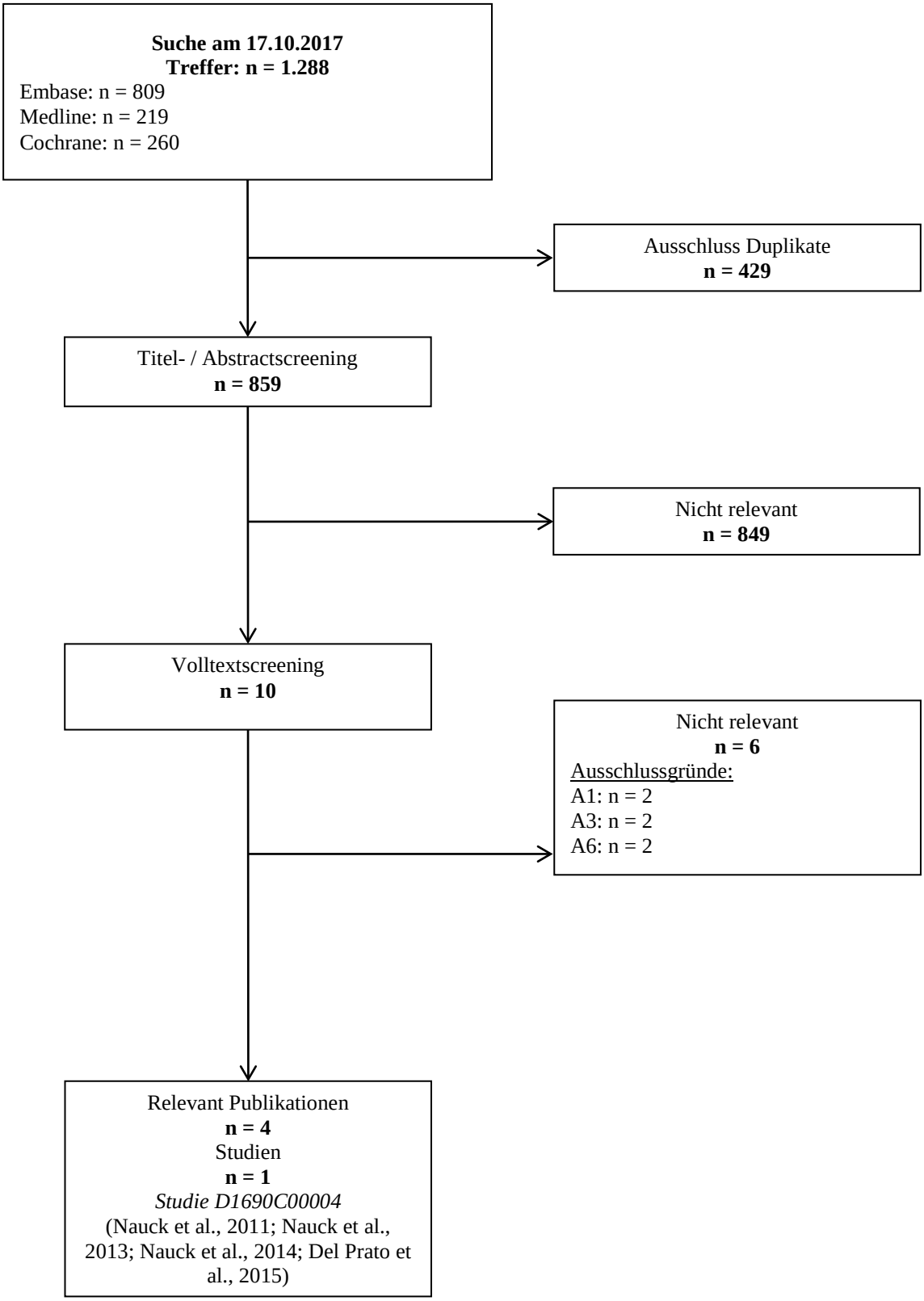

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
DapaZu	ClinicalTrials.gov [NCT02471404] (ClinicalTrials.gov, 2017a) WHO ICTRP [EUCTR2015-002376-24-DE] (ICTRP, 2017b) [NCT02471404] (ICTRP, 2017a) EU-CTR [2015-002376-24] (EU-CTR, 0000b) PharmNet.Bund [2015-002376-24] (PharmNet.Bund, 0000a)	ja	nein	abgeschlossen
D1690C00004	ClinicalTrials.gov [NCT00660907] (ClinicalTrials.gov, 2015) WHO ICTRP [EUCTR2007-005220-33-GB] (ICTRP, 2012) [NCT00660907] (ICTRP, 2015) EU-CTR [2007-005220-33] (EU-CTR, 0000a) PharmNet.Bund [2007-005220-33] (PharmNet.Bund, 0000b)	ja	ja	abgeschlossen

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

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 16.10.2017 durchgeführt. Es konnten zwei relevante Studien identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DapaZu	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2017a)	ja ClinicalTrials.gov [NCT02471404] (ClinicalTrials.gov, 2017a) WHO ICTRP [EUCTR2015-002376-24-DE] (ICTRP, 2017b) [NCT02471404] (ICTRP, 2017a) EU-CTR [2015-002376-24] (EU-CTR, 0000b) PharmNet.Bund [2015-002376-24] (PharmNet.Bund, 0000a)	nein
D1690C 00004	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2010) (AstraZeneca, 2011) (AstraZeneca, 2013)	ja ClinicalTrials.gov [NCT00660907] (ClinicalTrials.gov, 2015) WHO ICTRP [EUCTR2007-005220-33-GB] (ICTRP, 2012) [NCT00660907] (ICTRP, 2015) EU-CTR [2007-005220-33] (EU-CTR, 0000a) PharmNet.Bund [2007-005220-33] (PharmNet.Bund,	ja (Nauck et al., 2011; Nauck et al., 2013; Nauck et al., 2014; Del Prato et al., 2015)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
					0000b)	

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: 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**
DapaZu	Multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Double-dummy, aktivkontrolliert, Phase-IV Studie Zuteilungs-verhältnis: 1:1:1	Erwachsene Typ-2-Diabetes-Patienten mit inadäquater glykämischer Kontrolle unter maximal tolerierbarer Metformindosis (≥1.500 mg, Metformin-Monotherapie) mit individuellem Bedarf an Eskalationstherapie	Dapagliflozin+ Placebo für Saxagliptin+ Placebo für Glimepirid+ Metformin (n=314) Dapagliflozin+ Saxagliptin+ Placebo für Glimepirid+ Metformin (n=312) Glimepirid+ Placebo für Dapagliflozin+ Placebo für Saxagliptin+ Metformin (n=313)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Sicherheits-Follow-up: 3 Wochen	Deutschland, Tschechien, Ungarn, Polen, Slowakei Q3/2015-Q1 2017	**Primärer Endpunkt:** - Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis zu Woche 52 **Sekundäre Key-Endpunkte:** - Anteil an Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie - Veränderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis zu Woche 52 - Veränderung des FPG von Studienbeginn bis zu Woche 52 - Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation **Andere sekundäre Endpunkte:** - Anteil an Patienten, die einen HbA1c <7% (bzw.

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**
						7,5%) ohne bestätigte Hypoglykämien erreichen - Anteil an Patienten, die einen HbA1c <7% (bzw. 7,5%) erreichen - Anteil an Patienten, die individuell vereinbarte HbA1c-Ziele erreichen - Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Abfall von ≥1% ohne Gewichtszunahme - Zeit unter dem HbA1c-Zielwert (7% und 7,5%) - Veränderung des BMI - Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion ≥5% und Gewichts-zunahme ≥5% - Anteil an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie - Veränderung des Taillenumfangs - Veränderung des

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**
						systolischen Blutdrucks **Sicherheitsendpunkte:** - Gesamtrate UE - Gesamtrate SUE - Hypoglykämien - Behandlungsabbrüche aufgrund Hypoglykämien - UESI **Exploratorische Endpunkte:** - Veränderung des SF-36, des HFS-II Worry Subscale, IWQOL-Lite survey - Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses
D1690C00004	RCT, Phase-III, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch (95 Zentren in 10 Ländern, davon 16 Zentren in	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckerwert mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c >6,5%	Metformin+ Dapagliflozin (n=406) Metformin+ Glipizid (n=408)*	Enrollment-Phase: 1 Woche Dose Stabilization Phase: 8 Wochen Placebo-Lead-in Phase: 2 Wochen Behandlung:	International 3/2008 – 01/2013	**Primärer Endpunkt:** HbA1c-Änderung in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert **Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:**

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**
	Deutschland)	und ≤10%)		52 Wochen Verlängerungsphase I: bis 104 Wochen Verlängerungsphase II: bis 208 Wochen Follow-up-Phase:3 Wochen nach der letzten Studienmedikation		HbA1c-Änderung in Woche 208 im Vergleich zum Ausgangswert Gewichtsveränderung in Woche 52/208 im Vergleich zum Ausgangswert Anteil der Patienten, deren Gewichtsabnahme mehr als 5% in Woche 52/208 im Vergleich zum Ausgangswert betrug Anzahl Hypoglykämien (innerhalb 52/208 Wochen) Kardiale Ereignisse (innerhalb 52/208 Wochen) Unerwünschte Ereignisse (innerhalb 52/208 Wochen)

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**
* Für die Nutzenbewertung wurde die Subpopulation Metformin+Dapagliflozin (n=198) versus Metformin+Glipizid (n=189) in der Zielpopulation betrachtet. Alle Patienten in der Zielpopulation waren im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥60 mL/min/1,73 m^2, ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika und haben eine unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt ≥1.700 mg Metformin täglich erhalten. BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FPG: Nüchternplasmaglukose; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form (36) Health Survey; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse					

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

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
DapaZu	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) + Placebo für Saxagliptin + Placebo für Glimepirid + Metformin (≥1.500 mg/Tag, oral)	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) + Saxagliptin (5 mg, einmal täglich, oral) + Placebo für Glimepirid+ Metformin (≥1.500 mg/Tag, oral)	Glimepirid (Startdosis 1 mg, Titration bis zu 6 mg, einmal täglich, oral) + Placebo für Dapagliflozin + Placebo für Saxagliptin + Metformin (≥1.500 mg/Tag, oral)	Dauer der Behandlung: 52 Wochen Vorbehandlung mit stabiler, maximal tolerierbarer Metformindosis Metformin wird nach Studienbeginn unverändert wie vor dem Studienbeginn eingenommen (tägliche Dosis ≥1.500 mg) <u>Titration:</u> Titrierung von Glimepirid/Placebo über den gesamten Studienzeitraum möglich, Empfehlung für die Titration: FPG 110 mg/dL, jedoch kein striktes Titrationsziel vorgegeben <u>Notfallmedikation</u>: Als Notfallmedikation dient Insulin, das während der gesamten Behandlungszeit verabreicht werden kann, was im Ermessen des Prüfarztes liegt. Patienten, die noch nicht die maximal tolerierbare Dosis Glimepirid/Placebo erhalten haben, sollten zunächst auftitriert werden, bevor eine Notfallmedikation initiiert wird. Kriterien für die Initiierung der Notfallmedikation während der Behandlungsphase: - Woche 0 bis 16: FPG >240 mg/dL (13,3 mmol/L) - Woche 16 bis 24: FPG >200 mg/dL (11,1 mmol/L) - Woche 24 bis 52: HbA1c >8,0%

D1690C00004	Metformin 1.500, 2.000, oder 2.500 mg/Tag (gleichbleibend) + Dapagliflozin	Metformin 1.500, 2.000, oder 2.500 mg/Tag (gleichbleibend) + Glipizid	Dose Stabilization Phase: 8 Wochen: stabile Dosis von Metformin Placebo-Lead-in Phase: Einfachblinde Placebo-Gabe, offene Metformin-Gabe (1.500, 2.000, 2.500 mg pro Tag) Behandlung 52 Wochen doppelblind: - davon waren die ersten 18 Wochen eine Titrationsphase: Patienten wurden titriert bis sie einen optimalen Effekt (FPG <100 mg/dL, <6,1 mmol/L) oder die höchste verträgliche Dosis erreicht hatten. Patienten haben mit Dosis Level 1 (Dapagliflozin 2,5 mg / Glipizid 5 mg) begonnen und konnten dann in 3-Wochen-Intervallen zu Dosis Level 2 (Dapagliflozin 5 mg / Glipizid 10 mg) und 3 (Dapagliflozin 10 mg / Glipizid 20 mg) hochtitriert werden - die letzten 34 Wochen der ersten Behandlungsphase bestanden aus einer Erhaltungsphase (die Dosis, die die Patienten am Ende der Titrationsphase erreichten, wurde beibehalten). Verlängerungsphase I: bis 104 Wochen Verlängerungsphase II: bis 208 Wochen Follow-up-Phase:3 Wochen nach der letzten Studienmedikation
FPG: Fasting Plasma Glucose; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter (Jahre) MW (SD)**	**Geschlecht w/m (%)**	**BMI (kg/m²) MW (SD)**		**Gewicht (kg) MW (SD)**	
DapaZu				N[b]		N[b]	
Metformin+ Dapagliflozin	314	57,4 (9,36)	35,7/64,3	313	33,1 (5,16)	313	97,7 (18,91)
Metformin+ Glimepirid	313	58,6 (8,38)	33,5/66,5	313	33,0 (5,13)	313	97,3 (17,88)

a: Anzahl an randomisierten Patienten (Randomised Patients Set)

b: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Ausgangswert

BMI: Body Mass Index; m: männlich; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung I

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**HbA1c-Ausgangswert (%) MW (SD)**		**Dauer der Diabetes-erkrankung (Jahre) MW (SD)**		**eGFR-Ausgangswert (mL/min/1,73 m²) MW (SD)**	**Anzahl der Studienabbrecher n (%)**
DapaZu		N[b]		N[b]			
Metformin+ Dapagliflozin	314	313	8,3 (0,73)	313	6,8 (5,19)	87,2 (19,42)	33 (10,5)
Metformin+ Glimepirid	313	310	8,3 (0,75)	313	6,7 (5,09)	86,0 (17,47)	25 (8,0)

a: Anzahl an randomisierten Patienten (Randomised Patients Set)

b: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Ausgangswert

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung II

Studie Gruppe	**N[a]**	**Frauen nach Alter (≤50 Jahre, >50 Jahre), n (%)**			**Metformindosis zu Randomisierung n (%)**		
DapaZu		N[b]			N[c]		
Metformin+ Dapagliflozin	314	112	≤50	27 (24,1)	313	≥1.500 - <1.700 mg/Tag	31 (9,9)
			>50	85 (75,9)		≥1.700 - <2.000 mg/Tag	41 (13,1)
						≥2.000 - <2.500 mg/Tag	179 (57,2)
						≥2.500 – <3.000 mg/Tag	29 (9,3)
						3.000 mg/Tag	33 (10,5)
Metformin+ Glimepirid	313	105	≤50	24 (22,9)	312	≥1.500 - <1.700 mg/Tag	45 (14,4)
			>50	81 (77,1)		≥1.700 - <2.000 mg/Tag	41 (13,1)
						≥2.000 - <2.500 mg/Tag	165 (52,9)
						≥2.500 – <3.000 mg/Tag	32 (10,3)
						3.000 mg/Tag	29 (9,3)

a: Anzahl an randomisierten Patienten (Randomised Patients Set)
b: Anzahl an Frauen
c: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Ausgangswert
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung III

Studie Gruppe	**N[a]**	**Länder n (%)**		**Ethnische Zugehörigkeit oder Ethnizität n (%)**		**Rasse n (%)**	
DapaZu							
Metformin+ Dapagliflozin	314	Deutschland	163 (51,9)	Hispano oder Latino	2 (0,6)	Weiß	311 (99,0)
		Ungarn	57 (18,2)			Schwarz oder afro-amerika-nisch	2 (0,6)
		Slowakei	45 (14,3)	Kein Hispano oder Latino	312 (99,4)		
		Polen	27 (8,6)				
		Tschechien	22 (7,0)			Asiatisch	1 (0,3)
Metformin+ Glimepirid	313	Deutschland	156 (49,8)	Hispano oder Latino	1 (0,3)	Weiß	311 (99,4)
		Ungarn	57 (18,2)			Schwarz oder afro-amerika-nisch	2 (0,6)
		Slowakei	43 (13,7)	Kein Hispano oder Latino	312 (99,7)		
		Polen	33 (10,5)				
		Tschechien	24 (7,7)			Asiatisch	0 (0,0)

a: Anzahl an randomisierten Patienten (Randomised Patients Set)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter (Jahre) MW (SD)**	**Geschlecht w/m (%)**	**BMI (kg/m²) MW (SD)**		**Gewicht (kg) MW (SD)**	
DapaZu				N[b]		N[b]	
Metformin+ Dapagliflozin	283	57,5 (9,24)	35,7/64,3	282	33,1 (5,24)	282	98,1 (19,32)
Metformin+ Glimepirid	268	58,6 (8,43)	32,5/67,5	268	33,2 (5,13)	268	98,0 (17,98)

a: Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (Randomised Patients Set)

b: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Ausgangswert

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

BMI: Body Mass Index; m: männlich; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung I

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**HbA1c-Ausgangswert (%) MW (SD)**		**Dauer der Diabetes-erkrankung (Jahre) MW (SD)**		**eGFR-Ausgangswert (mL/min/1,73 m²) MW (SD)**	**Anzahl der Studienabbrecher n (%)**
DapaZu		N[b]		N[b]			
Metformin+ Dapagliflozin	283	282	8,3 (0,73)	282	6,9 (5,20)	87,1 (19,61)	29 (9,2)
Metformin+ Glimepirid	268	265	8,3 (0,76)	268	6,9 (4,97)	86,8 (17,77)	22 (7,0)

a: Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (Randomised Patients Set)

b: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Ausgangswert

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung II

Studie Gruppe	**N[a]**	**Frauen nach Alter (≤50 Jahre, >50 Jahre), n (%)**			**Metformindosis zu Randomisierung n (%)**		
DapaZu		N[b]			N[c]		
Metformin+ Dapagliflozin	283	101	≤50 >50	22 (21,8)/ 79 (78,2)	282	≥1.700 - <2.000 mg/Tag ≥2.000 - <2.500 mg/Tag ≥2.500 – <3.000 mg/Tag 3.000 mg/Tag	41 (14,5) 179 (63,5) 29 (10,3) 33 (11,7)
Metformin+ Glimepirid	268	87	≤50 >50	20 (23,0)/ 67 (77,0)	267	≥1.700 - <2.000 mg/Tag ≥2.000 - <2.500 mg/Tag ≥2.500 – <3.000 mg/Tag 3.000 mg/Tag	41 (15,4) 165 (61,8) 32 (12,0) 29 (10,9)

a: Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (Randomised Patients Set)
b: Anzahl an Frauen
c: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Ausgangswert
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu) – Fortsetzung III

Studie Gruppe	**N[a]**	**Länder n (%)**		**Ethnische Zugehörigkeit oder Ethnizität n (%)**		**Rasse n (%)**	
DapaZu							
Metformin+ Dapagliflozin	283	Deutschland Ungarn Slowakei Polen Tschechien	145 (51,2) 53 (18,7) 43 (15,2) 22 (7,8) 20 (7,1)	Hispano oder Latino Kein Hispano oder Latino	1 (0,4) 282 (99,6)	Weiß Schwarz oder afro-amerika-nisch Asiatisch	280 (98,9) 2 (0,7) 1 (0,4)
Metformin+ Glimepirid	268	Deutschland Ungarn Slowakei Polen Tschechien	133 (49,6) 50 (18,7) 40 (14,9) 28 (10,4) 17 (6,3)	Hispano oder Latino Kein Hispano oder Latino	1 (0,4) 267 (99,6)	Weiß Schwarz oder afro-amerika-nisch Asiatisch	266 (99,3) 2 (0,7) 0 (0,0)

a: Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (Randomised Patients Set)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**BMI (kg/m²)** **MW (SD)**	**Gewicht (kg)** **MW (SD)**
D1690C00004					
Metformin+Dapagliflozin	400	58,1 (9,37)	44,8/55,3	31,71 (5,10)	88,44 (16,32)
Metformin+Glipizid	401	58,6 (9,80)	45,1/54,9	31,23 (5,05)	87,60 (16,97)

BMI: Body Mass Index, m: Männlich; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
SD: Standardabweichung; w: Weiblich

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004) – Fortsetzung

Studie **Gruppe**	**N**	**HbA1c-Ausgangswert (%)** **MW (SD)**	**Diabetesdauer (Jahre)** **MW (SD)**	**Anzahl der Studienabbrecher** **n (%)**
D1690C00004				
Metformin+Dapagliflozin	400	7,69 (0,855)	6,08 (4,611)	Nach 52 Wochen[b]: 84 (20,7) Nach 208 Wochen[a,b]: 245 (60,3)
Metformin+Glipizid	401	7,74 (0,886)	6,55 (5,902)	Nach 52 Wochen[b]: 94 (23,0) Nach 208 Wochen[a,b]: 267 (65,4)

a: Die häufigste Ursache für den Abbruch der Verlängerungsphase II waren unerwünschte Ereignisse und die Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten.

b: Metformin+Dapagliflozin N=406, Metformin+Glipizid N=408, Safety Analysis Set

SD: Standardabweichung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4–21: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**BMI (kg/m²)** **MW (SD)**	**Gewicht (kg)** **MW (SD)**
D1690C00004					
Metformin+Dapagliflozin	198	56,9 (8,53)	44,9/55,1	31,51 (4,99)	88,47 (15,99)
Metformin+Glipizid	189	58,6 (9,54)	38,6/61,4	31,33 (5,13)	89,18 (18,19)

BMI: Body Mass Index; m: Männlich; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
SD: Standardabweichung; w: Weiblich

Tabelle 4–22: Charakterisierung der Zielpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004) - Fortsetzung I

Studie **Gruppe**	**N**	**HbA1c-Ausgangswert (%)** **MW (SD)**	**Diabetesdauer (Jahre)** **MW (SD)**
D1690C00004			
Metformin+Dapagliflozin	198	7,90 (0,89)	6,93 (5,00)
Metformin+Glipizid	189	7,83 (0,88)	7,34 (6,01)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert			

Tabelle 4–23: Charakterisierung der Zielpopulationen –RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004) – Fortsetzung II

Studie	**Dapagliflozin- bzw. Glipizid-dosierung[a]** **n/N (%)**	**Dapagliflozin- bzw. Glipizid-dosierung[a]** **n/N (%)**	**Dapagliflozin- bzw. Glipizid-dosierung[a]** **n/N (%)**	**Dapagliflozin- bzw. Glipizid-dosierung[a]** **n/N (%)**
D1690C00004				
Metformin+Dapagliflozin	0 mg 0/198	2,5 mg 7/198 (3,5%)	5 mg 6/198 (3,0%)	10 mg 188/198 (93,5%)
Metformin+Glipizid	0 mg 5/189 (2,6%)	5 mg 28/189 (14,5%)	10 mg 21/189 (10,9%)	20 mg 139/189 (72%)
a: Daten zu Woche 18 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

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

Studie DapaZu

Beschreibung der Studie DapaZu

Die Studie DapaZu war eine multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-IV-Studie. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bzw. Dapagliflozin in Kombination mit Saxagliptin verglichen mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) als Add-on-Therapie zu Metformin. Die Teilnehmer der Studie DapaZu waren erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit der maximal tolerierbaren Metformindosis nur unzureichend kontrolliert werden konnte und die einen individuellen Bedarf an Eskalationstherapie aufwiesen. Die Patienten wurden randomisiert zu einer der drei Behandlungsgruppen und mit

Metformin (≥1.500 mg/Tag) und Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder mit Metformin (≥1.500 mg/Tag) und Dapagliflozin (10 mg/Tag) und Saxagliptin (5 mg/Tag) oder mit Glimepirid (Startdosis 1 mg, Titration bis zu 6 mg/Tag) und Metformin (≥1.500 mg/Tag) für eine Dauer von 52 Wochen behandelt.

Die Patienten erhielten für die Dauer der Studie die gleiche Metformindosis und die gleiche Metformin-Art wie vor Studieneinschluss mit einer täglichen Mindestdosis von 1.500 mg, wobei jeder Patient unter der maximal tolerierbaren Metformindosis eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (HbA1c mindestens 7,5%) aufgewiesen hat. Glimepirid wurde entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation verabreicht. Die Startdosis betrug 1 mg pro Tag, die Maximaldosis betrug 6 mg pro Tag. Die Titration erfolgte in Schritten von 1 mg, mit einem Abstand von mindestens zwei Wochen. Auf- und Abtitration waren jeder Zeit nach Ermessen des Prüfarztes möglich. Es gab kein strikt vorgegebenes Titrationsziel, als Empfehlung galt ein Nüchternglukosezielwert von 110 mg/dL. Eine mögliche Titration wurde bei jeder Visite wieder betrachtet unter Berücksichtigung der Tagebuchdaten des Patienten (Hypoglykämien sowie selbstgemessene Blutzuckerwerte), des aktuellen Nüchternglukosewertes gemessen am Zentrum und des individuellen Zielwertes des Patienten. Als Notfallmedikation diente Insulin, welches während der gesamten Behandlungsphase verabreicht werden konnte. Bei Patienten, die nicht die maximal tolerierbare Dosis Glimepirid/Placebo erhielten, sollte zunächst eine Auftitrierung von Glimepirid/Placebo initiiert werden, bevor Notfallmedikation verabreicht wurde. Die Initiierung einer Notfalltherapie mit Insulin wurden vorab im Studienprotokoll festgelegt und erfolgte gemäß eines präspezifizierten Algorithmus: Ein FPG-Wert von über 240 mg/dL zu Woche 0 bis 16, ein FPG-Wert von über 200 mg/dL zu Woche 16 bis 24 sowie ein HbA1c-Wert von über 8,0% zwischen Woche 24 und 52 führte zur Initiierung einer Notfalltherapie mit Insulin. Die initialen Messwerte mussten jeweils durch eine weitere Messung innerhalb von 3-5 Tagen bestätigt werden. Die Verabreichung von Insulin erfolgte nicht verblindet und nach Ermessen des Prüfarztes sowie in Einklang mit den länderspezifischen Produktlabeln. Patienten, die Notfallmedikation erhalten haben, wurden entsprechend des ursprünglichen Visitenplans weiterbeobachtet.

Der primäre Studienendpunkt war der Vergleich der absoluten Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen von Metformin+Dapagliflozin sowie Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin versus Metformin+Glimepirid. Sekundäre Key-Endpunkte der Studie DapaZu waren der Vergleich der Raten an bestätigten, symptomatischen Hypoglykämien, der Vergleich der Veränderung des Körpergewichts und des FPG von Studienbeginn bis zu Woche 52, sowie der Vergleich der Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation zwischen den Behandlungsgruppen. Neben sekundären Endpunkten wurde die Sicherheit einer Therapie mit Dapagliflozin bzw. Dapagliflozin+Saxagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin+Glimepirid umfassend erfasst, ebenso wie die Veränderung der Lebensqualität der Patienten während der Studienlaufzeit.

Die Gesamtstudiendauer betrug 58 Wochen, die aus einer Screeningphase mit einer Dauer von einer Woche, einer Einschlussphase mit einer Dauer von zwei Wochen sowie der Behandlungsphase mit einer Dauer von 52 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von drei Wochen, bestand.

Im Folgenden werden ausschließlich die Studienarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid betrachtet. Der Studienarm Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin wird im Weiteren nicht berücksichtigt, da Therapie in diesem Studienarm nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist.

Definition der Zielpopulation der Studie DapaZu

Die Zielpopulation für Xigduo® im vorliegenden Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation folgendermaßen definiert: Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierung von insgesamt ≥1.700 mg Metformin täglich erhalten haben, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. Ausgeschlossen sind Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 oder Kreatinin-Clearance <60 mL/min, sowie Patienten, die zu Studienbeginn <18 und ≥75 Jahre alt sind bzw. mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren.

Gemäß den Ein-und Ausschlusskriterien wurden in die Studie DapaZu erwachsene Patienten von 18 bis 74 Jahre eingeschlossen mit einer diagnostizierten Typ-2-Diabetes mellitus Erkrankung und einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,5% und 10,5%. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 60 mL/min wurden aus der Studie ausgeschlossen, ebenso wie Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen. Patienten, die Schleifendiuretika verwendeten, wurde ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Um die Zielpopulation für Xigduo® im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden zu können, wurden post hoc in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit der labelkonformen Metformindosis von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren. Die Zielpopulation der Studie DapaZu wurde des Weiteren bezüglich der Kriterien Alter, Kreatinin-Clearance, eGFR, Schleifendiuretika und Metformindosierung (≥1.700 mg/Tag und ≤3.000 mg/Tag) für die Zielpopulation gemäß Fachinformation überprüft. Der Anteil an randomisierten Patienten in der Zielpopulation der Studie DapaZu, die der Zielpopulation gemäß Fachinformation entsprechen, beträgt in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 93,6%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 93,7%. Damit haben in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 6,4% der Patienten und in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 6,3% der Patienten mindestens eines der oben genannten Kriterien nicht erfüllt. Nicht der Zielpopulation gemäß Fachinformation entsprachen 0,4% der Patienten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 0,7% der Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe, die zu Studienbeginn 75 Jahre oder älter waren; 1,4% bzw. 1,1% der Patienten, die zu Studienbeginn eine Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min aufwiesen; 4,9% bzw. 5,6% der Patienten, die eine eGFR unter 60 ml/min/1,73 m^2 aufwiesen und jeweils 0,4% der Patienten, die zu Studienbeginn Schleifendiuretika erhielten. Die

Metformindosierung war für alle Patienten adäquat. Insgesamt entsprechen jedoch über 80% der Patienten der Zielpopulation der Studie DapaZu der Zielpopulation gemäß Fachinformation. Dies ist laut IQWiG-Methodik ausreichend, um die Population heranzuziehen, die ausschließlich mit der labelkonformen Metformindosis von mindestens 1.700 mg vorbehandelt war (IQWiG, 2017a).

Charakterisierung der Zielpopulation der Studie DapaZu

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika in der Studie DapaZu waren in der Studienpopulation aufgrund der Randomisierung zwischen den beiden Behandlungsgruppen Metformin+Dapagliflozin bzw. Metformin+Glimepirid ausgeglichen (siehe Tabelle 4-15 bis Tabelle 4-18).

In der Zielpopulation lag das mittlere Alter in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe bei 57,5 Jahren und in der Metformin+Glimepirid-Gruppe bei 58,6 Jahren. Der Anteil der Frauen lag bei 35,7% bzw. 32,5%. Gewicht- und BMI-Ausgangswert waren in den beiden Gruppen vergleichbar. Das mittlere Gewicht lag bei 98,1 kg bzw. 98,0 kg und der mittlere BMI bei 33,1 kg/m^2 bzw. 33,2 kg/m^2. Auch der HbA1c-Ausgangswert war mit jeweils 8,3% vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Die mittlere Dauer der Diabeteserkrankung betrug in beiden Gruppen 6,9 Jahre. Der mittlere eGFR-Ausgangswert war zwischen den beiden interessierenden Behandlungsgruppen vergleichbar (87,1 bzw. 86,8 mL/min/1,73 m^2). Die Anteile der Studienabbrecher betrugen 9,2% in der mit Metformin+Dapagliflozin behandelten Gruppe und 7,0% in der mit Metformin+Glimepirid behandelten Gruppe. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe lag der Anteil an Frauen >50 Jahre bei 78,2%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe bei 77,0%. Die Mehrheit der Patienten in beiden Studienarmen wies zu Randomisierung eine Metformindosis zwischen 2.000 und <2.500 mg/Tag auf. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe hatten 14,5% der Patienten zu Randomisierung eine Metformindosierung zwischen 1.700 und 2.000 mg/Tag, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es 15,4%. Eine Metformindosierung von 3.000 mg/Tag wiesen in beiden Gruppen etwa 10% der Patienten auf. Der Großteil der Patienten wurde in Deutschland behandelt (Metformin+Dapagliflozin: 51,2%, Metformin+Glimepirid: 49,6%) und war kein Hispano oder Latino (jeweils 99,6%). Insgesamt waren 98,9% bzw. 99,3% der Patienten weiß.

Studie D1690C00004

Beschreibung der Studie D1690C00004

Studie D1690C00004 war eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, 52-wöchige Phase-III-Studie mit einer Verlängerungsphase I von 52 Wochen (insgesamt 104 Wochen) und einer Verlängerungsphase II von 104 Wochen (insgesamt 208 Wochen). In zwei Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glipizid verglichen. Eingeschlossen wurden Typ-2-Diabetiker über 18 Jahre, bei

denen eine Therapie, die Metformin enthielt, zur Blutzuckerkontrolle nicht mehr ausreichend war. Mögliche andere OAD wurden vor der Dosis-Stabilisierungsperiode abgesetzt. Anmerkung: Angesichts der bekannten Dosisabhängigkeit für erwünschte wie unerwünschte Wirkungen von Metformin wurde eine Dosierung von mindestens 1.500 mg Metformin täglich als angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis einer Metformin-Monotherapie bei gleichzeitig unzureichender Blutzuckereinstellung angenommen. Darüber hinaus handelt es sich bei der Studie D1690C00004 um eine internationale Zulassungsstudie. In manchen Ländern wie z. B. in den USA oder Mexiko ist Metformin nur bis 2.550 mg pro Tag zugelassen (Merck Santé S.A.S.), sodass diese Maximaldosis im Studiendesign berücksichtigt werden musste.

Die Patienten erhielten in der Studie während der Behandlungsphase eine gleichbleibende Metformindosis von 1.500-2.500 mg/Tag und die doppelblinde Studienmedikation (Dapagliflozin oder Glipizid). Metformin war somit in beiden Studienarmen begleitende Kombinationstherapie.

Die Behandlungsphase bestand aus einer 18-wöchigen Titrationsphase und einer anschließenden Erhaltungsphase, die bis zu Woche 208 dauerte. Während der Titrationsphase wurde in jeweils dreiwöchigem Abstand eine Dosisanpassung bei Glipizid und bei Dapagliflozin bis zu einem optimalen Effekt (definiert als FPG <110 mg/dL) oder der höchsten verträglichen Dosis durchgeführt. Die Titrationsschritte bei Glipizid waren 5 mg (Anfangsdosis), 10 mg und 20 mg. Die Produktinformationen empfehlen für Glipizid eine Aufdosierung in Abhängigkeit vom Blutzucker in Schritten von 2,5 oder 5 mg vorzunehmen, schließen aber eine davon abweichende Aufdosierung nicht aus (Pfizer, 2016). Im Assessment Report der EMA zum Dapagliflozin-Monopräparat heißt es explizit: “The study program is in line with the adopted EMA Guideline ‘Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment of diabetes mellitus’ (CPMP/EWP/1080/00)” und “[…] in a thoroughly designed study using appropriate doses of glipizide[…]” (EMA, 2012b).

Für Dapagliflozin betrugen die Titrationsschritte 2,5 mg (Anfangsdosis), 5 mg und 10 mg. Obwohl eine Titration und eine Behandlung mit einer Dosis unter 10 mg täglich für Dapagliflozin gemäß Zulassung nicht vorgesehen ist, erfolgte in dieser Studie in Absprache mit den Zulassungsbehörden die gewählte Dosisauftitration von Dapagliflozin, um die für Glipizid notwendige Aufdosierung nachzuahmen und damit vergleichbare Bedingungen für beide Substanzen zu schaffen. Die hier angewandte Aufdosierung wurde gewählt, um einen fairen HbA1c-Vergleich und einen robusten Nachweis der Nichtunterlegenheit in der HbA1c-Senkung von Dapagliflozin gegen eine optimierte Dosierung von Glipizid zu erbringen. Im Assessment Report der EMA zum Dapagliflozin-Monopräparat heißt es bezüglich der Titration von Dapagliflozin: “[…] was the only Phase 3 study to include a dose-titration scheme due to dosing recommendations for the active comparator, glipizide.” Insgesamt wurde das Design der Studie von der EMA explizit als adäquat beurteilt und die Dosistitration

beider Substanzen somit als angemessen angesehen (EMA, 2012b). Nur 4,7% der gesamten Studienpopulation im Dapagliflozin-Arm erhielt die nicht zugelassene 2,5 mg; 8,4% erhielten 5 mg und 86,9% erhielten 10 mg Dapagliflozin am Ende der Titrierungsperiode von 18 Wochen (EMA, 2012b).

Mit der zulassungskonformen Dosierung von 10 mg Dapagliflozin wurden demnach 86,9% der Studienpopulation und somit die deutliche Mehrheit der Patienten behandelt. Die mit der zulassungskonformen Dosis therapierte Studienpopulation wurde dabei mindestens 34, 86 bzw. 190 Wochen behandelt. Dies sind deutlich mehr als die gemäß der IQWiG Kriterien geforderten 24 Wochen und somit ausreichend Zeit, um die Wirksamkeit, sowie die Verträglichkeit von Dapagliflozin zu beurteilen. In der Studie D1690C00004 wurde folglich die große Mehrheit der Patienten mit der zulassungskonformen Dosierung von Dapagliflozin über den wesentlichen Teil der Studiendauer behandelt. Die Titrationsphase der Studie D1690C00004 betrug lediglich 18 Wochen bei einer Gesamtstudiendauer von 208 Wochen, daher wurden die Patienten über 90% der Zeit adäquat behandelt.

Die Dapagliflozindosis in Höhe von 10 mg wurde von der EMA zugelassen, weil diese Dosierung das beste Wirksamkeits-/Sicherheitsprofil von allen getesteten Dosierungen von Dapagliflozin hat. Während unter niedrigen Dosierungen die Wirksamkeit reduziert war, wurden keine größeren Unterschiede in der Verträglichkeit gesehen. Im Kapitel 4.8 der Fachinformation wird ebenfalls auf diesen Umstand verwiesen „Die folgenden Nebenwirkungen […] Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden.“ (AstraZeneca GmbH, 2017a). Dies trifft auch insbesondere auf die Hypoglykämien zu. Eine Behandlung mit weniger als 10 mg Dapagliflozin stellt also eine Unterschätzung des Nutzens von Dapagliflozin dar, dies führt jedoch nicht zu einer gleichzeitigen Unterschätzung der Verträglichkeit.

Primärer Endpunkt der Studie D1690C00004 war die absolute Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Woche 52.

Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren

- die absolute Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Woche 52,
- der Anteil der Patienten, die während der 52-wöchigen Doppelblindphase wenigstens eine Hypoglykämie hatten,
- der Anteil der Patienten, die zwischen Studienbeginn und Woche 52 eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5% erreichten.

Zusätzlich erfasst und ausgewertet wurden weitere Parameter hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle und des Körpergewichts, die Therapiezufriedenheit (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire for Status [DTSQs] zu Studienbeginn und DTSQc für die Veränderung nach 52 Wochen) sowie Sicherheitsparameter wie Laborwerte,

Elektrokardiogramm (EKG), Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck und unerwünschte Ereignisse inklusive der kardialen Ereignisse und Erkrankungen des Nervensystems (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, SOC für kardiale Ereignisse bzw. Erkrankungen des Nervensystems). Die in der Behandlungsphase von 52 Wochen erfassten Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter wurden auch in den Verlängerungsphasen bis nach 104 bzw. 208 Wochen bestimmt (AstraZeneca, 2013a). Weitere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 208 der Studie D1690C00004 wurden im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich und bezogen auf die Zielpopulation ausgewertet. Die Analysen sind in Modul 5 abgelegt.

Definition der Zielpopulation der Studie D1690C00004

Für die Bewertung gegenüber der Vergleichsgruppe wurden lediglich die Ergebnisse der Zielpopulation verwendet, welche nur Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2, Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt ≥1.700 mg Metformin täglich erhalten hat.

Bezüglich des Full Analysis Set (FAS) entsprachen insgesamt 49,5% (198/400) der Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm und 47,1% (189/401) der Patienten im Metformin+Glipizid-Arm aus der Studienpopulation der Zielpopulation (hinsichtlich Alter, eGFR, Kreatinin-Clearance, Schleifendiuretika und Metformindosierung). Für das Safety Analysis Set (SAS) waren es im Metformin+Dapagliflozin-Arm 49,5% (201/406) Patienten und im Metformin+Glipizid-Arm 47,3% (193/408) Patienten.

Wie oben aufgeführt, war bezüglich der Intervention in der Studie D1690C00004 eine Titrierung von Dapagliflozin vorgesehen, um die für Glipizid notwendige Aufdosierung nachzuahmen. Dies entspricht jedoch nicht der Zulassung von Dapagliflozin. Eine zusätzliche Einschränkung auf Patienten, die nach der Titrationsphase eine zugelassene Dapagliflozin-dosierung von 10 mg erhielten, hätte zu einem Randomisierungsbruch geführt und wurde daher nicht in Erwägung gezogen.

Laut IQWiG-Methodik reicht es aus, wenn mindestens 80% der Patienten die Einschlusskriterien erfüllt haben. Der Anteil an Patienten in der oben definierten Zielpopulation der Studie D1690C00004, welche zu Woche 18 die zugelassene Dapagliflozindosierung von 10 mg erhielt, liegt jedoch deutlich über 80% (93,5%). Die Titrationsphase der Studie D1690C00004 betrug lediglich 18 Wochen bei einer Gesamtstudiendauer von 208 Wochen, daher wurden 93,5% der Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm über 90% der Zeit adäquat behandelt. Es wurde nur ein zu vernachlässigender Anteil der Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm mit einer geringeren Dosierung behandelt. Die post-hoc für diese Nutzenbewertung ausgewertete Zielpopulation (exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-

Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline, (3) ≥75 Jahre zu Baseline und (4) Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn) ist damit adäquat und die Daten dieser Zielpopulation werden im Folgenden dargestellt.

Charakterisierung der Zielpopulation der Studie D1690C00004

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich.

Das durchschnittliche Alter lag in den Behandlungsgruppen der Zielpopulation bei 56,9/ 58,6 Jahren, das mittlere Gewicht bei 88,47/89,18 kg, der mittlere BMI bei 31,51/31,33 kg/m^2 und der mittlere HbA1c-Ausgangswert bei 7,90/7,83%. Der Anteil der Frauen (44,9/38,6%) sowie die Krankheitsdauer (6,93/7,34 Jahre) waren in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der Zielpopulation aus Studie DapaZu und Studie D1690C00004 entsprachen den Charakteristika der mit dem IMS® Disease Analyzer (Daten aus dem Analysezeitraum 01/2015 bis 12/2015) ausgewerteten Patienten in Deutschland, die mit Metformin (≥1.700 mg) und einem weiteren Antidiabetikum (Alpha-Glukosidasehemmer, Dipeptidyl-Peptidase-4 [DPP-4]-Inhibitoren, SGLT-2-Inhibitoren, Glinide, Sulfonylharnstoffe, Glitazone, Glucagon-like peptide-1 [GLP-1]) behandelt wurden (n=6.915) (IMS® Disease Analyzer, 2016).

Aus den IMS-Daten waren die dort beschriebenen Patienten im Mittel 61 Jahre (SD: 9; n=6.915) alt, wogen durchschnittlich 94 kg (SD: 20; n=2.112) und hatten einen mittleren BMI von 32 kg/m^2 (SD: 6; n=1.926) (IMS® Disease Analyzer, 2016). Der Anteil der Frauen lag bei 37%. Der mittlere HbA1c (in %, eigene Berechnungen auf Basis der IMS-Daten in mmol/mol) lag bei 7,27% (SD 1,83; n=4.605) (IMS® Disease Analyzer, 2016).

Die Charakteristika der im IMS® Disease Analyzer (Daten aus dem Analysezeitraum 01/2015 bis 12/2015) ausgewerteten Patienten in Deutschland sind gut mit den Charakteristika der Zielpopulationen in Studie DapaZu und Studie D1690C00004 vergleichbar und weichen nur geringfügig von den Charakteristika der Zielpopulation der beiden Studien ab.

Das Alter der in die Studien eingeschlossenen Patienten ist für die Zielpopulation im Vergleich zu den Daten der Patienten aus dem IMS® Disease Analyzer (IMS® Disease Analyzer, 2016) geringer, liegt jedoch im Bereich der Standardabweichung. In Studie D1690C00004 ist der Frauenanteil geringfügig höher. Basierend auf bisherigen Studiendaten wird diesbezüglich kein Einfluss auf die Ergebnisse erwartet; zudem wird der Einfluss des Faktors Geschlecht auf die Studienergebnisse in Subgruppenanalysen untersucht. In Studie D1690C00004 ist das Gewicht der Patienten der Zielpopulation im Mittel etwas geringer als bei den Patienten des IMS® Disease Analyzers (Daten aus dem Analysezeitraum 01/2015 bis 12/2015). Dies könnte durch den höheren Frauenanteil in der Studie D1690C00004 bedingt

sein, da der BMI in Studie D1690C00004 und dem IMS® Disease Analyzer in etwa vergleichbar ausfällt. Der HbA1c liegt bei beiden Studien deutlich über dem mittleren HbA1c (in %) der im IMS® Disease Analyzer (Daten aus dem Analysezeitraum 01/2015 bis 12/2015) ausgewerteten Patienten in Deutschland. Dies liegt darin begründet, dass in beide Studien ausschließlich behandlungsbedürftige Patienten eingeschlossen wurden, während die Patienten des IMS® Disease Analyzers (IMS® Disease Analyzer, 2016) vermutlich zum Großteil bereits auf eine Kombinationstherapie eingestellt sind und damit einen adäquaten HbA1c-Wert aufweisen.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse bezüglich des primären Endpunkts und der zur Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation etablierten patientenrelevanten Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext gilt – wie in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.7 detailliert ausgeführt - Folgendes:

Die Typ-2-Diabetes-Patienten sollen eine optimale Behandlung erhalten, um eine verminderte Morbidität, Mortalität und ein möglichst gutes Wohlbefinden zu erreichen. Die Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären sowie zerebrovaskulären Folgeerkrankungen durch eine adäquate Diagnostik und Therapie des Diabetes und der assoziierten Risikofaktoren ist ein zentrales Therapieziel in der aktuellen NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die in den Studien DapaZu und D1690C00004 erfasste absolute Veränderung des HbA1c spiegelt die in der aktuellen NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) beschriebenen Empfehlungen zur Bedeutung der mit einer antihyperglykämischen Therapie zu erreichenden Blutzuckerkontrolle in einem definierten Korridor wider.

Die NVL nennt die Vermeidung von Hypoglykämien explizit bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl, sodass der als Endpunkt untersuchte Anteil der Patienten, die unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff wenigstens eine Hypoglykämie hatten, diese Empfehlungen aufnimmt. Der G-BA führt bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien als zu erhebenden Endpunkt einen Grenzwert von ≤70 mg/dL für bestätigte symptomatische Hypoglykämien an (G-BA, 2012), basierend auf den EMA-Kriterien (EMA, 2012a). Auch nach aktueller Sachlage (siehe letzte G-BA Beschlüsse in der Indikation Diabetes (G-BA, 2016a)) sind symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤70 mg/dL vom G-BA akzeptiert worden. Die Auswertung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von ≤70 mg/dL entspricht daher europäischen und nationalen Anforderungen und ist grundsätzlich für den deutschen Versorgungskontext als relevant anzusehen. Die Operationalisierung einer symptomatischen bestätigten Hypoglykämie mit dem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert von ≤50 mg/dL wird vom G-BA jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanz als die validere angesehen (G-BA, 2015b; G-BA, 2015a; G-BA, 2016a). Die Auswertung der Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie gewährleistet mit

dem gewählten Cut-off eines Blutzuckerwertes ≤50 mg/dL eine noch höhere Messsicherheit, die der in den Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (G-BA, 2013c) und Saxagliptin/Metformin (G-BA, 2013b) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämien entspricht, auf deren Basis eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Sinne einer Verbesserung des therapierelevanten Nutzens belegt werden konnte.

Hinsichtlich der Gewichtsabnahme bei Übergewicht nennt die NVL als Orientierungsgrößen der Therapieziele eine Gewichtsreduktion um etwa 5% bei Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m² (in den vorliegenden Zielpopulationen mit im Mittel jeweils knapp über 33 kg/m² [Studie DapaZu] bzw. 31 kg/m² [Studie D1690C00004]) und eine Reduktion um >10% für Patienten mit einem höheren BMI (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Der als Endpunkt untersuchte Anteil der Patienten, die unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5% erreichten, nimmt diese orientierenden Ziele der NVL auf.

Die NVL nennt die arterielle Hypertonie unter den mit Typ-2-Diabetes häufig assoziierten Risikofaktoren, deren Behandlung zur Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen wichtig sei (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Enthalten sind Orientierungsgrößen für die individuellen Therapieziele. Die als vordefinierter sekundärer Endpunkt untersuchte Blutdrucksenkung als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks zu Woche 52 bzw. Woche 208 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn entspricht den Empfehlungen der NVL.

Die Verbesserung der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit sind Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Untersuchung der Änderung in der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit anhand des SF-36, des HFS, des IWQOL-Lite und des DTSQc nutzt (IQWiG, 2017a) Instrumente, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind. Diese Anforderungen werden auch vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2017a) mit Bezug auf die EMA aufgeführt. Die Auswertungen zu diesen Fragebögen nehmen damit sowohl die Empfehlungen der NVL wie die der EMA und des IQWiG auf.

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie zählt zu den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen in der NVL und wird als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2017a).

Die Operationalisierung aller vorgenannten patientenrelevanten Endpunkte entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Fazit zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin herangezogenen Studien sind unter Berücksichtigung des Studiendesigns (z. B. Wahl und Dosierung der Vergleichstherapie, Vortherapie, Erhebung der Endpunkte) und durch die Patientenpopulation in hohem Maße übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

Speziell die Studie DapaZu erfüllt die Kriterien an die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und gemäß den Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Hinsichtlich des Studiendesigns hatte sich AstraZeneca bereits im Rahmen der Planungen zu dieser Studie Beratung vom G-BA eingeholt: Ein Beratungsgespräch fand am 5. Januar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-106) statt. Die Beratungsergebnisse (G-BA (Klipper), 2015; G-BA (Löbker), 2015) wurden beim Design der Studie entsprechend berücksichtigt. Daher entspricht die Studie gänzlich den Anforderungen des G-BA an eine Studie für die Nutzenbewertung im Allgemeinen und für das vorliegende Anwendungsgebiet im Speziellen. Des Weiteren wurde die Studie überwiegend in deutschen Studienzentren durchgeführt, wodurch die Ergebnisse der Studie DapaZu unzweifelhaft auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. In der Studie DapaZu war es den Ärzten möglich jederzeit eine Anpassung der Dosierung entsprechend der Fachinformation (Auf- oder Abtitrierung) von Glimepirid/Placebo beim jeweiligen Patienten durchzuführen (AstraZeneca, 2017a). Die Ziele für HbA1c und FPG wurden mit jedem Patienten individuell vereinbart. Damit entspricht das geplante Vorgehen bezüglich der Einstellung des Blutzuckers den Leitlinienempfehlungen und dem deutschen Versorgungsalltag (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DapaZu	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig
D1690C00004	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu wurde eine Randomisierung mit einer computergenerierten Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive web response system (IWRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studienpopulation. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingeschätzt.

Studie D1690C00004

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde, randomisierte aktivkontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein IWRS. 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 ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, D1690C0004)

Studie	Gesamtmortalität	Ausmaß der Blutzucker-kontrolle (HbA1c)	Hypoglykämien
DapaZu	nein*	ja	ja
D1690C00004	nein*	ja**	ja

* Mortalität wurde in der Studie DapaZu und in der Studie D1690C0004 nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse untersucht.

** Inklusive Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, D1690C0004) – Fortsetzung I

Studie	Gewichts-veränderung	Veränderung des Blutdrucks	Therapie-zufriedenheit	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
DapaZu	ja	ja	nein	ja	ja
D1690C00004	ja	ja	ja	nein	ja

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, D1690C0004) – Fortsetzung II

Studie	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Stationäre Behandlungen	Weitere Folgekomplikationen und Mortalität
DapaZu	nein	nein	nein
D1690C00004	nein	nein	nein

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studie DapaZu

Nicht berichtete Zielgrößen

Einige der vorab definierten Zielgrößen wurden für die Studie DapaZu nicht erhoben, da diese nicht in der Fragestellung der Studie enthalten waren. Dies gilt für die folgenden Endpunkte: Gesamtmortalität, Therapiezufriedenheit, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, stationäre Behandlungen und weitere Folgekomplikationen und Mortalität (kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität, Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz

ggf. mit Dialysenotwendigkeit, Amputation und Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie). Kardiovaskuläre Parameter und Mortalität werden derzeit in einer großen multizentrischen, randomisierten, Placebokontrollierten klinischen Studie (DECLARE-TIMI58) mit über 17.000 Patienten untersucht (ClinicalTrials.gov, 2017a). Erste Ergebnisse werden Anfang 2019 erwartet. Überdies liegen bereits Daten aus retrospektiven Beobachtungsstudien vor, die einen möglichen positiven Effekt einer Behandlung mit Dapagliflozin in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte suggerieren (Birkeland et al., 2017; Kosiborod et al., 2017; Persson et al., 2017).

Verwendete Daten

Alle im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden für die **Zielpopulation** tabellarisch dargestellt. Die Zielpopulation ist gemäß Fachinformation wie folgt definiert: Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. Ausgeschlossen sind Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min, sowie Patienten, die zu Studienbeginn <18 und ≥75 Jahre alt sind bzw. mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren (AstraZeneca GmbH, 2017a). Um die Zielpopulation für Xigduo® im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden zu können, wurden post hoc in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit der labelkonformen Metformindosis von mindestens 1.700 mg vorbehandelt wurden (AstraZeneca, 2017b). Nur ein vernachlässigbar kleiner Anteil an Patienten der Zielpopulation der Studie DapaZu entsprach nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

Studie D1690C00004

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu einigen der vorab definierten Zielgrößen liegen für die Studie D1690C00004 keine Daten vor. Dies gilt für die folgenden Endpunkte: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, stationäre Behandlungen sowie weitere Folgekomplikationen und Mortalität (kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität, Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz ggf. mit Dialysenotwendigkeit, Amputation und Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie).

Verwendete Daten

Alle im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden jeweils für die **Zielpopulation** der Patienten dargestellt, welche im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2 ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika und die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt ≥1.700 mg Metformin täglich erhalten hat. Die Daten für die Zielpopulation wurden für diese Nutzenbewertung post hoc analysiert (AstraZeneca, 2014b).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT

Tabelle 4–28: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
DapaZu	Anhand der absoluten Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn (Woche 0) bis Woche 52 (primärer Studienendpunkt: mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS). Sensitivitätsanalysen: Anhand der absoluten Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn (Woche 0) bis Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, PPS). Anhand der absoluten Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn (Woche 0) bis Woche 52 (mittels ANCOVA-Modell und LOCF). Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation (Insulin) während der 52 Wochen Behandlungsphase (sekundärer Key-Endpunkt der Studie D1680C00014). Analyse mittels eines Cox Proportional Hazards Modell.
D1690C00004	Anhand der absoluten Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 (LOCF) betrachtet) bzw. bis Woche 208 (Repeated-Measurements-Modell). Der HbA1c-Wert wurde für alle Studienteilnehmer im Zentrallabor bestimmt. Für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) wurde die Repeated-Measurements-Analyse inklusive Notfallmedikation betrachtet. Anhand von Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle. Für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) wurde die Repeated-Measurements-Analyse inklusive Notfallmedikation betrachtet.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; LOCF: Last observation carried forward; PPS: Per Protocol Set	

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

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

Tabelle 4-29: 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	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DapaZu	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
D1690C00004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie DapaZu

Das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) wurde in der Studie DapaZu als Differenz des adjustierten Mittelwertes der HbA1c-Werte zu Woche 52 und des adjustierten Mittelwertes der HbA1c-Werte zu Studienbeginn berechnet (Repeated-Measurements-Analyse, gemischtes Modell) und war primärer Endpunkt der Studie. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Wirksamkeitsmessung zu Studienbeginn und mindestens einer Wirksamkeitsmessung nach Studienbeginn (FAS). Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden neben den primären Analysen auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Die Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation wurde definiert als die Zeit (in Tagen) von der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation nach Randomisierung bis zu dem Tag, an dem der Patient die folgenden Kriterien erfüllt:

- FPG >240 mg/dL (13,3 mmol/L) ab 2. Visite bis einschließlich 8. Visite (Woche 0 bis Woche 12) oder
- FPG >200 mg/dL (11,1 mmol/L) ab 8. Visite bis einschließlich 9. Visite (Woche 12 bis Woche 24) oder
- HbA1c >8% nach Visite 9 bis einschließlich 12. Visite (Woche 24 bis Woche 52)

Alle Patienten, die obige Kriterien erfüllten, und deren Labormessungen durch eine zweite Messung bestätigt wurden, erhielten Insulin als Notfallmedikation nach Ermessen des Prüfarztes und in Einklang mit dem zugelassenen Label in dem jeweiligen Land. Somit wurde Notfallmedikation nach einem vorab im Studienprotokoll definierten Algorithmus verabreicht. Patienten, die Notfallmedikation erhielten, wurden in der Studie

weiterbeobachtet. Die Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation wurde mittels eines Cox Proportional Hazards Modells analysiert und war sekundärer Key-Endpunkt der Studie DapaZu.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) anhand des HbA1c-Wertes in der Studie ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (FAS). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es zeigten sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Studie D1690C00004

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des HbA1c) war der primäre Endpunkt der Studie D1690C00004 und wurde anhand der Differenz der HbA1c-Werte zu Woche 52/208 relativ 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 aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle in beiden Behandlungsgruppen dargestellt.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden (FAS). Fehlende Werte wurden durch die Last observation carried forward (LOCF)-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit kann das Verzerrungspotenzial 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.

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 4-30: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied**
	N	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**					**Metformin+Glimepirid**					
Repeated-Measurements-Analyse[a], FAS											
52 Wochen	278[b]	8,28 (0,728)	182[c]	7,21 (0,680)	-0,82 (0,053)	261[b]	8,34 (0,759)	188[c]	7,09 (0,740)	-0,96 (0,052)	0,14 (0,074) [-0,00;0,29]; 0,0558
Sensitivitätsanalysen:											
Repeated-Measurements-Analyse[a], PPS											
52 Wochen	254[d]	8,28 (0,709)	170[e]	7,22 (0,688)	-0,82 (0,055)	235[d]	8,36 (0,769)	173[e]	7,07 (0,751)	-0,99 (0,055)	**0,17 (0,078) [0,01;0,32]; 0,0316**
ANCOVA-Modell[f], LOCF, FAS											
52 Wochen	278[g]	8,28 (0,728)	278[g]	7,52 (0,941)	-0,77 (0,050[h])	261[g]	8,34 (0,759)	261[g]	7,39 (0,963)	-0,93 (0,052[h])	**0,16 (0,072) [0,02;0,30[i]]; 0,0272**

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied**
	N **Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N** **Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N** **Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N** **Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**

a: HbA1c-Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als 8 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Das Repeated-Measurements-Modell enthält die Terme Behandlung, HbA1c-Ausgangswert, Woche, Interaktionsterm bestehend aus Behandlung und Woche sowie den Interaktionsterm bestehend aus HbA1c-Ausgangswert und Woche. Die adjustierte Veränderung berechnet sich wie Folgt: Metformin+Dapagliflozin - Metformin+Glimepirid

b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem HbA1c-Ausgangswert und mindestens einer weiteren post-baseline HbA1c-Messung.

c: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem HbA1c-Ausgangswert und vorhandenem HbA1c-Wert zu Woche 52.

d: Anzahl der Patienten im PPS mit vorhandenem HbA1c-Ausgangswert und mindestens einer weiteren post-baseline HbA1c-Messung.

e: Anzahl an Patienten im PPS mit vorhandenem HbA1c-Ausgangswert und vorhandenem HbA1c-Wert zu Woche 52.

f: HbA1c-Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als 8 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. ANCOVA-Modell mit Behandlung und HbA1c-Ausgangswert als Kovariable.

g: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem HbA1c-Ausgangswert und vorhandenem HbA1c-Wert zu Woche 52 (LOCF).

h: Standardabweichung (SD)

i: Die obere Grenze des Konfidenzintervalls wurde auf 0,30 aufgerundet.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PPS: Per Protocol Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu wurde das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand der Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 mittels einer Repeated-Measurements-Analyse untersucht. Bei Betrachtung der primären Analyse basierend auf dem FAS zeigt sich in beiden Behandlungsgruppen eine Blutzuckersenkung nach 52 Wochen. Ausgehend von einem mittleren HbA1c vor Behandlung von 8,28% bzw. 8,34% in der Metformin+Dapagliflozin bzw. der Metformin+Glimepirid-Gruppe, wurde der HbA1c in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe um durchschnittlich -0,82% gesenkt, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe betrug die durchschnittliche HbA1c-Reduktion -0,96%. Unter einer Therapie mit Metformin+Dapagliflozin konnte gegenüber Metformin+Glimepirid die Nichtunterlegenheit zu Woche 52 gezeigt werden, da das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall der adjustierten Mittelwertdifferenz zwischen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid die im SAP präspezifizierte Nichtunterlegenheitsschranke von 0,30% nicht überschreitet. Ein Unterschied in der HbA1c Veränderung zu Woche 52 bis von 0,30% oder geringer wurde im SAP als klinisch äquivalent eingestuft. Damit wurde das primäre Studienziel der Studie DapaZu erreicht,

Der HbA1c-Verlauf der beiden Gruppen in der Studie DapaZu ist vergleichbar. Zudem gab es keine forcierten Titrationsperioden. In der Studie DapaZu konnte die Titrierung von Glimepirid/Placebo über den gesamten Studienzeitraum erfolgen und es war kein striktes Titrationsziel für die Patienten vorgegeben. Die Titration konnte somit nach Maßgabe des Artzes, unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Disposition durchgeführt werden, was maßgeblich dem Vorgehen im Behandlungsalltag entspricht. Als Empfehlung für die Titration wurde im Protokoll ein Nüchternglukosezielwert von 110 mg/dL angegeben. Eine mögliche Titration wurde bei jeder Visite erneut geprüft. Das im Rahmen der Studie geplante Vorgehen bezüglich der Einstellung des Blutzuckers gemäß Vorgaben der Fachinformation entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen und dem deutschen Versorgungsalltag.

Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der primären Wirksamkeitsanalyse zu untersuchen. Im Rahmen dieser Sensitivitätsanalysen konnten gleichgerichtete Ergebnisse gezeigt werden, welche die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse bestätigen.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	n (%)	**Median (Monate) [95%-KI]**	**n (%)**	**Median (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**		**Metformin+Glimepirid**		
	N=280		**N=265**		
Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation[a]	55 (19,6)	NE [NE; NE]	57 (21,5)	NE [NE; NE]	1,00 [0,69;1,45]; 0,9797

a: Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Modell, Verwendung der Efron Methode zum Umgang mit Bindungen (gleiche Zeitpunkte). Die Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation wurde zensiert zum frühesten Zeitpunkt bestehend aus: Behandlungsabbruch, Studienabbruch, Studienende oder Zeitpunkt des Insulinstarts.

b: p-Wert aus einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test mit den Behandlungsarmen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Not estimable; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe erhielten 19,6% der Patienten Notfallmedikation, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es 21,5% der Patienten.

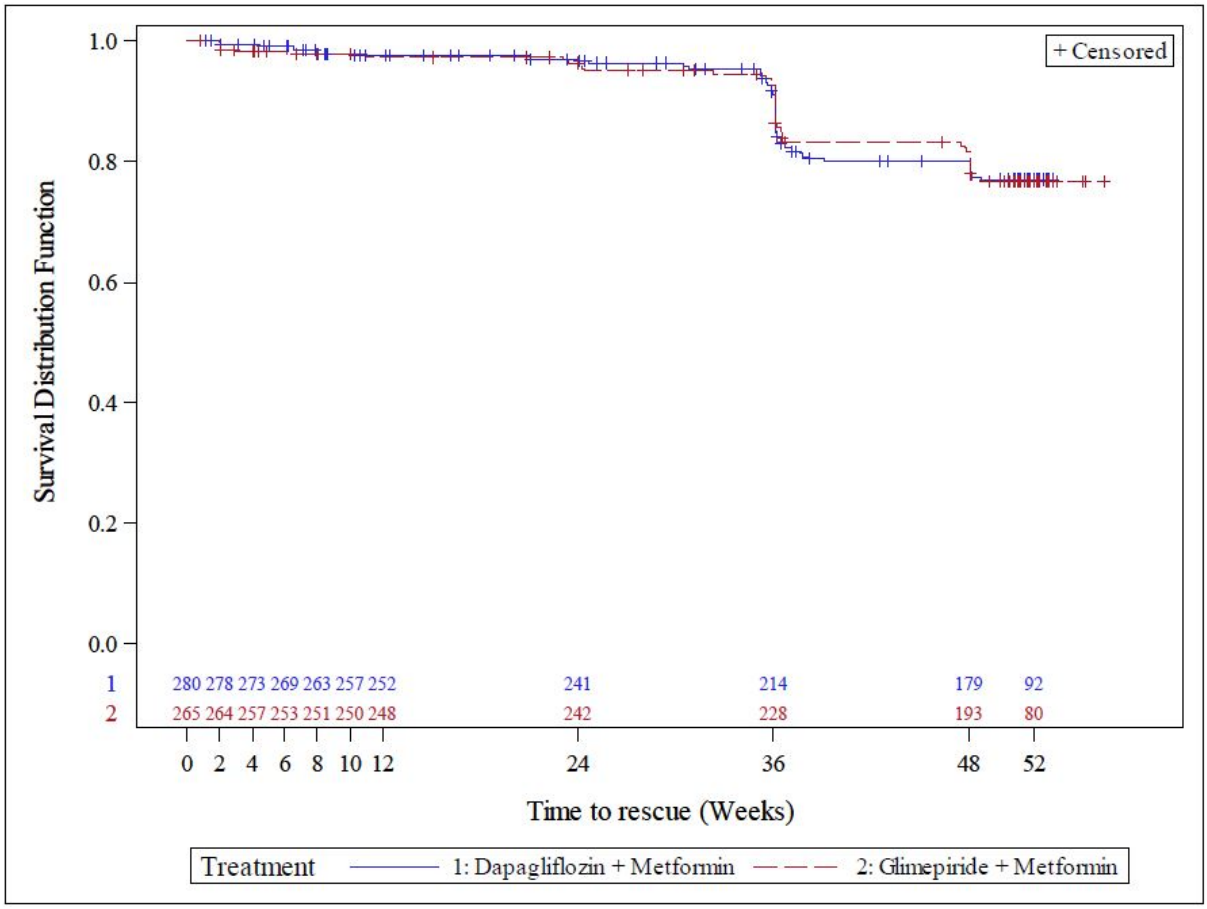

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Einnahme von Notfallmedikation der Studie DapaZu (Zielpopulation, FAS).

Tabelle 4–32**:** Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Gruppenunterschied MW % (SE) [95%-KI]**
D1690C00004	**N**	**Ausgangswert MW % (SD)**	**Endwert MW % (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW% (SE)**	**N**	**Ausgangswert MW % (SD)**	**Endwert MW% (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW % (SE)**	
	Metformin+Dapagliflozin				**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen*									
	198	7,90 (0,89)	7,34 (0,81)	-0,55 (0,06)	189	7,83 (0,88)	7,26 (1,07)	-0,59 (0,06)	0,04 (0,08) [-0,13;0,21]
	Metformin+Dapagliflozin				**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen°									
	165		7,26 (0,79)	-0,78 (0,06)	144		7,17 (0,97)	-0,79 (0,07)	0,02 (0,09) [-0,16;0,19]
	Metformin+Dapagliflozin				**Metformin+Glipizid**				
208 Wochen°[1]									
	66		7,00 (0,64)	-0,26 (0,10)	64		6,98 (0,74)	-0,19 (0,10)	-0,07 (0,14) [-0,34;0,21]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Gruppenunterschied MW % (SE) [95%-KI]**
D1690C00004	**N**	**Ausgangswert MW % (SD)**	**Endwert MW % (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW% (SE)**	**N**	**Ausgangswert MW % (SD)**	**Endwert MW% (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW % (SE)**	

* LOCF: Last observation carried forward

° Repeated-Measurements-Modell

[1] Inklusive Notfallmedikation

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Studie D1690C00004

Für die Zielpopulation wurden folgende Resultate bezüglich der Blutzuckerkontrolle beobachtet: Nach 52 Wochen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und der Metformin+Glipizid-Gruppe. Ausgehend von einem mittleren HbA1c vor Behandlung von 7,90% bzw. 7,83% in der Metformin+Dapagliflozin bzw. der Metformin+Glipizid-Gruppe, wurde der HbA1c in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe um durchschnittlich 0,55% gesenkt, in der Metformin+Glipizid-Gruppe betrug die durchschnittliche HbA1c-Reduktion 0,59%. Die a priori definierte Nichtunterlegenheitsschranke von 0,35%wurde nicht unterschritten, d. h. Metformin+Dapagliflozin war in der Blutzuckerkontrolle der Behandlung mit Metformin+Glipizid nicht unterlegen. Die Berechnung auf der Basis eines Repeated-Measurements-Modells zeigte konsistente Ergebnisse. Die HbA1c-Senkung unter Metformin+Dapagliflozin blieb über die Zeit weitgehend erhalten, während die glykämische Kontrolle unter Metformin+Glipizid stärker nachließ, sodass nach 208 Wochen (-0,26% versus -0,19%) die HbA1c-Senkung bei der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe tendenziell größer war als in der Vergleichsgruppe (Repeated-Measurements-Modell).

Auch wenn nicht alle Patienten die maximale Dapagliflozindosierung erhalten haben, war Dapagliflozin in der HbA1c-Senkung dem Glipizid nicht unterlegen. Zu Woche 52 war die HbA1c-Senkung vergleichbar in beiden Behandlungsarmen. Dazu heißt es im European Public Assessment Report (EPAR) (EMA, 2012b): Although the non-inferiority margin may be considered to be somewhat generous, the outcome supports the conclusion that dapagliflozin is non-inferior to glipizide.“ Gemäß Fachinformation von Glipizid (Pfizer, 2016) sollte die Aufdosierung von Glipizid normalerweise in Schritten von 2,5 bis 5 mg, in der Abhängigkeit vom Blutzucker erfolgen. Die Fachinformation schließt eine davon abweichende Aufdosierung nicht explizit aus. Bei der Beratung zur Studie wurde die geplante Aufdosierung vorgestellt und auch im EPAR schreibt die EMA: “ […] Dapa titrated to 2.5, 5, and 10 mg and glipizide titrated to 5, 10, and 20 mg […] Study D1690C00004, the active comparator study, was the only study to implement a dose-titration procedure (2.5 mg - >5 mg - >10 mg) to match the practice of gradual up-titration recommended for the active comparator, glipizide. […] The non-inferiority, active comparator study was adequately designed, with the vast majority of patients being treated with the target dose of both dapagliflozin and glipizide. […] Dapagliflozin 10 mg was shown to have non-inferior efficacy compared to glipizide (both as add-on to metformin) after 52 weeks of treatment in a thoroughly designed study using appropriate doses of glipizide […]”(EMA, 2012b).

Diese Aufdosierung wurde gewählt, da ein fairer HbA1c Vergleich und ein robuster Nachweis der „Nichtunterlegenheit“ in der HbA1c-Senkung von Dapagliflozin gegen eine optimierte Dosierung von Glipizid erbracht werden sollte. Das Design der Zulassungsstudie D1690C00004 wurde von der EMA explizit als adäquate Vergleichsstudie gewürdigt.

Tabelle 4–33: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**N**	**Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%, SE)**
D1690C00004		
Nach 52 Wochen		
Metformin+Dapagliflozin	198	1 (0,5%; 0,50)
Metformin+Glipizid	189	10 (5,5%; 1,62)
OR [95%-KI]		**0,09 [0,01;0,72]**[§]
Nach 208 Wochen[1]		
Metformin+Dapagliflozin	198	90 (45,0%; 3,48)
Metformin+Glipizid	189	93 (49,7%; 3,56)
OR [95%-KI]		0,86 [0,58;1,28]

[1] Inklusive Notfallmedikation

[§] p<0,05

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler

Studie D1690C00004

Als unterstützende Wirksamkeitsmessung wurden Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle erhoben. Eine unzureichende glykämische Kontrolle lag in der Studie vor, wenn folgende Messwerte zu bestimmten Visiten festgestellt wurden: FPG >270 mg/dL 5. Visite – 8. Visite; FPG >240 mg/dL 9. Visite – 11. Visite; FPG >220 mg/dL 12. Visite - 13. Visite; FPG >200 mg/dL an 14. Visite oder 15. Visite; HbA1c ≥8,0% oder FPG >200 mg/dL an 16. Visite – 18. Visite (Möglichkeit der Auftitrierung der Prüfmedikation wurde untersucht; eine Auftitrierung in der Verlängerungsphase I bis 104 Wochen war erlaubt, falls HbA1c ≥7%). In der Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) lag eine unzureichende glykämische Kontrolle vor, wenn folgende Messwerte zu bestimmten Visiten festgestellt wurden: HbA1c ≥7,0 und <8,0% 19. Visite – 27. Visite (Initiierung der Notfallmedikation lag im Ermessen des Prüfarztes) oder HbA1c ≥8,0% (Notfallmedikation musste initiiert werden).

Innerhalb der Beobachtungsdauer von 52 Wochen brach in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe ein Patient (0,5%) aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle die Studie ab, dagegen brachen in der Metformin+Glipizid-Gruppe 10 Patienten (5,5%) die Studie ab. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Dieser Trend fand sich auch noch nach 208 Wochen mit 45,0% Studienabbrechern unter Metformin+Dapagliflozin gegenüber 49,7% unter Metformin+Glipizid. Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant. In der Verlängerungsphase II (Woche 104 bis Woche 208) war die Gabe von Notfallmedikation

möglich und Patienten brachen in der Regel die Studie nicht mehr aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sondern aus anderen Gründen ab.

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

Die Studien DapaZu und D1690C00004 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Als eines der wesentlichen langfristigen Ziele der antihyperglykämischen Therapie wird in der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus, neben der Vermeidung von Hypoglykämien, die Verminderung mikrovaskulärer Folgekomplikationen genannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Basierend auf der in klinischen Studien gezeigten möglichen Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse durch medikamentöse Maßnahmen empfiehlt die NVL dabei, einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% anzustreben. Die Abwägung von Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (speziell im Hinblick auf deren Effekte auf Hypoglykämien und Gewichtszunahme) soll dabei bei der Festlegung der individuellen Therapieziele berücksichtigt werden.

Der HbA1c ist der entscheidende Laborwert in der Verlaufskontrolle, da bei Nicht-Erreichen des individuell definierten HbA1c-Ziels nach 3 bis 6 Monaten die nächste Stufe der Behandlung eingeleitet werden muss (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

In den Studien DapaZu und D1690C00004 wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren HbA1c ≥7,5% und ≤10,5% (Studie DapaZu) bzw. mehr als 6,5% aber maximal 10%, wobei maximal 25% der rekrutierten Patienten einen HbA1c-Wert <7% aufweisen durften (Studie D1690C00004), betrug. In beiden Studien wurde die absolute Veränderung des HbA1c im Verlauf der Studien untersucht. Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und die Empfehlungen der NVL wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Damit sind die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Basierend auf der in klinischen Studien gezeigten möglichen Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse durch medikamentöse Maßnahmen empfiehlt die NVL einen HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% anzustreben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Als Nüchternglukose werden Orientierungsgrößen von 100-125 mg/dL angegeben. Falls durch eine Zweifachtherapie nach drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht auf das patienten-individuelle HbA1c-Ziel gesenkt werden kann, wird gemäß Deutscher Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)/ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine intensivierte Insulintherapie mit oder ohne Metformin empfohlen, während die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zusätzlich zu OAD (insbesondere Metformin, eventuell DPP-4-Inhibitor, SGLT-2-Inhibitor) Verzögerungsinsulin oder Verzögerungsinsulin und GLP-1-Rezeptoragonisten oder verschiedene Insulinschemata empfiehlt.

In der Studie DapaZu wurde nach den Therapiealgorithmen der NVL Insulin als Notfallmedikation gewählt. Entsprechend den Vorschlägen des G-BA wurde in der Studie DapaZu die Notfallmedikation Insulin nach vorab im Studienprotokoll festgelegten Kriterien basierend auf Blutglukosewerten verabreicht (G-BA (Löbker), 2015; AstraZeneca, 2016). Der Einsatz von Notfallmedikation war zu jedem Zeitpunkt der Studie möglich, wenn dies der Prüfarzt für angemessen hielt. Bei Patienten, die jedoch noch nicht ihre maximal verträgliche Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, sollten zuerst die Dosis der Studienmedikation erhöht werden, bevor die Notfallmedikation verabreicht wurde.

Der in diesen Studien erfasste Endpunkt entspricht somit den in den aktuellen deutschen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen und den Vorschlägen des G-BA. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind demnach in hohem Maße übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.2 Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4–34: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
DapaZu	Anteil an Patienten mit mindestens einer symptomatischen, bestätigten Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase (symptomatisch und Blutzuckerwert ≤50 mg/dL (2,8 mmol/L), sekundärer Key-Endpunkt der Studie D1680C00014). Zeitlicher Verlauf des Auftretens von symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (0-2, >2-4, >4-6, >6-8, >8-10, >10-12, >12-24, >24-36, >36-48, >48-52, >52-55 Wochen) Anteil an Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase (symptomatisch und Blutzuckerwert ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L)). Zeitlicher Verlauf des Auftretens von symptomatischen Hypoglykämien (0-2, >2-4, >4-6, >6-8, >8-10, >10-12, >12-24, >24-36, >36-48, >48-52, >52-55 Wochen) Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie innerhalb der 52 Wochen der Behandlungsphase. Schwere Hypoglykämien waren definiert als symptomatische

Studie	Operationalisierung
	Ereignisse, die externe Hilfe erforderten, aufgrund schwerer Beeinträchtigung des Bewusstseins oder des Verhaltens mit einem Kapillar- oder Plasma-Glukosewert <54 mg/dL (<3,0 mmol/L) und sofortiger Besserung nach Glukose- oder Glucagongabe.
D1690C00004	Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb 52/208 Wochen (mittels diary review + Auslesen des Glukometers). Hypoglykämien wurden unterteilt in: Schwere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe von Nöten war und Blutzuckerwert <54 mg/dL Leichte Hypoglykämie: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert von <63 mg/dL, (unabhängig davon ob externe Hilfe von Nöten war) oder Anzahl der Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <63 mg/dL Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie (patientenberichtet), keine bestätigte Messung wurde durchgeführt Behandlungsabbruch aufgrund von Hypoglykämien (nur Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst wurden, werden berücksichtigt) Bestätigte symptomatische Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 52/208 Wochen (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) Post-hoc-Berechnung Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie bei Patienten welche ≤10 mg Glipizid erhielten.

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

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

Tabelle 4–35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DapaZu	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
D1690C00004	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu wurden Hypoglykämien ab Start der Einnahme der Studienmedikation bis einschließlich vier Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation erfasst. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien waren ein vordefinierter sekundärer Key-Endpunkt der Studie. Bei einem typischen Hypoglykämiesymptom musste der Blutzuckerwert des Patienten kleiner oder gleich 50 mg/dL (2,8 mmol/L) liegen.

Als symptomatische Hypoglykämien wurden typische Symptome einer Hypoglykämie angesehen, die mit einem Blutzucker von kleiner oder gleich 70 mg/dL (3,9 mmol/L) einhergingen. Schwere Hypoglykämien waren definiert als symptomatische Ereignisse, die externe Hilfe erforderten, aufgrund von schwerer Beeinträchtigung des Bewusstseins oder des Verhaltens mit einem Kapillar- oder Plasma-Glukosewert <54 mg/dL (<3,0 mmol/L) und sofortiger Besserung nach Glukose- oder Glucagongabe.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Wirksamkeitsmessung zu Studienbeginn und mindestens einer Wirksamkeitsmessung nach Studienbeginn (FAS). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es zeigten sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist niedrig.

Studie D1690C00004

Das Auftreten einer Hypoglykämie war in dieser Studie neben der Gewichtsveränderung ein hierarchisch getesteter sekundärer Key-Endpunkt. Es wurde die Anzahl der Patienten erhoben, bei denen mittels Diary Review bzw. eines für die Studie ausgegebenen Glukometers mindestens eine Hypoglykämie berichtet wurde. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da das FAS bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden. Da dies ebenfalls ein Safety-Endpunkt war, wurde die Analyse zusätzlich mit dem SAS durchgeführt.

Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit kann das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet werden.

Primär wurden für dieses Dossier die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie [Blutzuckerwert ≤50 mg/dL]) betrachtet. Der Blutzuckerwert von ≤50 mg/dL zur Bestätigung einer symptomatischen Hypoglykämie wurde in Anlehnung an den IQWiG-Bericht zu den Gliniden gewählt, da dieser eine hohe Messsicherheit aufweist (IQWiG, 2009). Die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien wurden zusätzlich für die Patienten in der Vergleichsgruppe mit einer Glipiziddosis bis 10 mg aufgeführt.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (symptomatisch und Blutzuckerwert ≤50 mg/dL (2,8 mmol/L))[d]							
52 Wochen	280	0 (0,0)	265	9 (3,4)	**0,05 [0,00;0,83]; 0,0369**	**0,05 [0,00;0,85]; 0,0384**	**-0,03 [-0,06;-0,01]; 0,0023**
Symptomatische Hypoglykämien (symptomatisch und Blutzuckerwert ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L))[d]							
52 Wochen	280	0 (0,0)	265	51 (19,2)	**0,01 [0,00;0,12]; 0,0006**	**0,01 [0,00;0,15]; 0,0009**	**-0,19 [-0,24;-0,14]; <0,0001**
Schwere Hypoglykämien[d]							
52 Wochen	280	0 (0,0)	265	0 (0,0)	Nicht berechenbar		

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes. Falls in einer der Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird das unadjustierte OR berichtet.

b: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

c: Nicht adjustiert

d: Nur Ereignisse, die vor Gabe der Notfallmedikation auftraten, wurden in die Analyse eingeschlossen

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu traten bis Woche 52 bei keinem der Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und bei 3,4% der Patienten aus der Metformin+Glimepirid-Gruppe bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin.

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe wies kein Patient eine symptomatische Hypoglykämie auf, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 19,2% der Patienten symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) aufwiesen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin.

Schwere Hypoglykämien traten bis zu Woche 52 in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

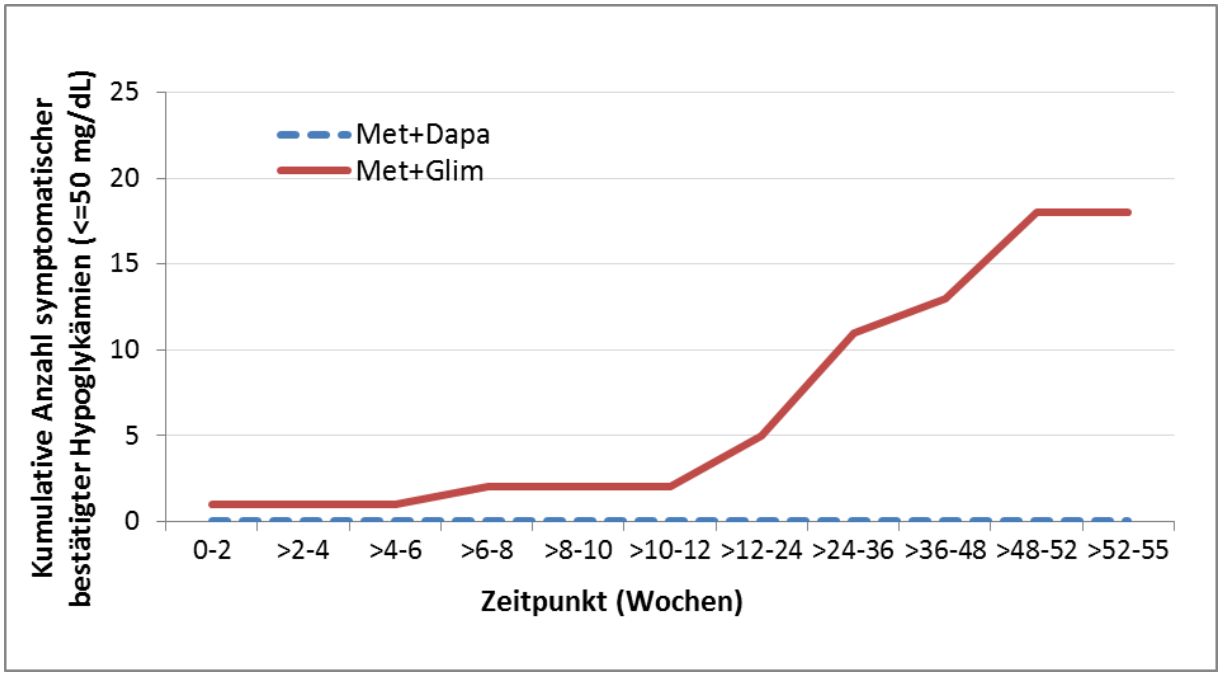

Abbildung 3: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) unter Metformin+Dapagliflozin versus Metformin+Glimepirid kumulativ im Zeitverlauf der Zielpopulation der Studie DapaZu (kumulative Anzahl Ereignisse, Analyse vor Gabe der Notfallmedikation)

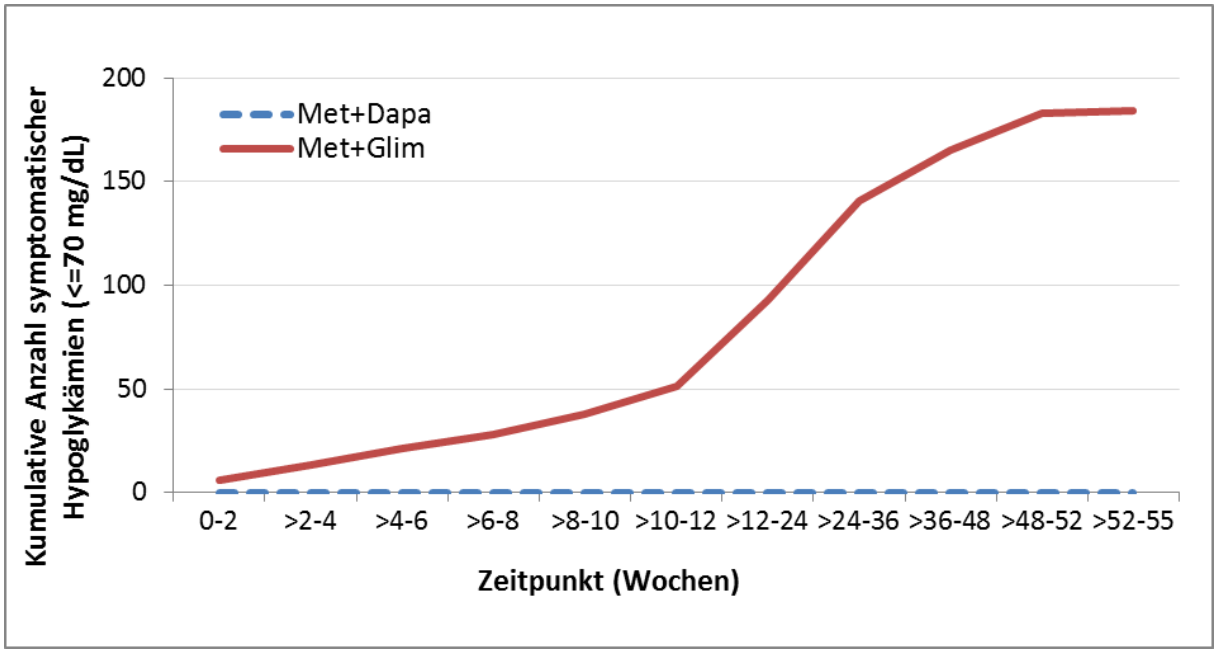

Abbildung 4: Symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) unter Metformin+Dapagliflozin versus Metformin+Glimepirid kumulativ im Zeitverlauf der Zielpopulation der Studie DapaZu (kumulative Anzahl Ereignisse, Analyse vor Gabe der Notfallmedikation)

Die in Tabelle 4-36 dargestellten Hypoglykämien erfassen für jeden Patienten lediglich die jeweils erste auftretende Hypoglykämie, jeweilige Folgeereignisse werden mit dieser Darstellung nicht erfasst. In Abbildung 3 und Abbildung 4 ist daher die kumulative Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und die kumulative Anzahl an symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) im Zeitverlauf dargestellt. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien traten unter einer Behandlung mit Metformin+Glimepirid im gesamten Zeitverlauf um ein Vielfaches häufiger auf als unter einer Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin. Im Metformin+Dapagliflozin-Arm traten innerhalb der 52 Wochen keine bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und keine symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) auf. Das Auftreten von Hypoglykämien konnte unter Metformin+Dapagliflozin somit komplett vermieden werden. Im Metformin+Glimepirid-Arm hingegen traten bis Woche 52 insgesamt 18 bestätigte symptomatische Hypoglykämien bei 9 Patienten auf und 184 symptomatische Hypoglykämien bei 51 Patienten auf (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). In der Metformin+Glimepirid-Gruppe traten bis Woche 52 bei 4 Patienten zudem mehr als eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und bei 38 Patienten mehr als eine symptomatische Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) auf.

Tabelle 4–37: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie D1690C00004	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%) *% (SE)**		**Vergleichstherapie N / n (%) *% (SE)**		**Odds Ratio [95%-KI]**
	Metformin+Dapagliflozin		**Metformin+Glipizid**		
52 Wochen					
Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie***	198	6 (3,0) *3,1 (1,22)	189	90 (47,6) *47,1 (3,56)	**0,03 [0,01;0,08]**
Hypoglykämien** schwer leicht andere	201	6 (3,0) 0 2 (1,0) 4 (2,0)	193	90 (46,6) 2 (1,0) 82 (42,5) 22 (11,4)	**0,04 [0,01;0,08]**[§§] 0,19 [0,01;3,98] **0,01 [0,003;0,06]**[§§] **0,16 [0,05;0,47]**[§]
Abbruch aufgrund von Hypoglykämien	201	0	193	5 (2,6)	0,09 [0,004;1,55]
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (BZ ≤50 mg/dL	201	2 (1,0) *1,0% (0,71)***	193	29 (15,0) *15,1% (2,60)***	**0,06 [0,01;0,24]**[§§]
Bestätigte Hypoglykämien SU ≤10 mg[#]	201	2 (1,0)	46	8 (17,4)	**0,05 [0,01;0,23]**[§]
208 Wochen					
Hypoglykämien** schwer leicht andere	201	9 (4,5) 0 5 (2,5) 4 (2,0)	193	109 (56,5) 2 (1,0) 108 (56,0) 23 (11,9)	**0,04 [0,02;0,07]**[§§] 0,19 [0,01;3,98] **0,02 [0,01;0,05]**[§§] **0,15 [0,05;0,44]**[§]
Abbruch aufgrund von Hypoglykämien	201	0	193	5 (2,6)	0,09 [0,005;1,55]
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (BZ ≤50 mg/dL)	201	2 (1,0)	193	40 (20,7)	**0,04 [0,01;0,16]**[§]
Bestätigte Hypoglykämien SU ≤10 mg[#]	201	2 (1,0)	46	11 (23,9)	**0,03 [0,01;0,15]**[§§]

Studie D1690C00004	**Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%) *% (SE)**	**Vergleichstherapie N / n (%) *% (SE)**	**Odds Ratio [95%-KI]**
	Metformin+Dapagliflozin	**Metformin+Glipizid**	

* adjustiert (bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes) mit Standardfehler ($N_{[MET+DAPA]}$=198 / $N_{[MET+SU]}$=189)

** Sicherheitsendpunkt mittels Safety Analysis Set analysiert

*** Sekundärer Key-Endpunkt (mittels Full Analysis Set) analysiert

§§ p<0,0001

§ p<0,05

Patienten welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten

Schwere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe von Nöten war und Blutzuckerwert <54 mg/dL

Leichte Hypoglykämie: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert von <63 mg/dL, (unabhängig davon ob externe Hilfe von Nöten war) oder Anzahl der Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <63 mg/dL

Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie (patientenberichtet), keine bestätigte Messung wurde durchgeführt

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 52/208 Wochen (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) Post-hoc-Berechnung

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

BZ: Blutzucker; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SU: Sulfonylharnstoff (Glipizid)

Studie D1690C00004

Sowohl bis zum Zeitpunkt nach 52 Wochen als auch nach 208 Wochen hatten statistisch signifikant mehr Patienten in der Metformin+Glipizid-Gruppe mindestens eine Hypoglykämie im Vergleich zur Metformin+Dapagliflozin-Gruppe (46,6%/56,5% gegen 3,0%/4,5%). Unter diesen Hypoglykämieereignissen waren schwere Hypoglykämien sowohl in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen als auch in den Verlängerungsphasen bis nach 208 Wochen sehr selten (0% unter Metformin+Dapagliflozin versus 1,0% unter Metformin+Glipizid). In der Metformin+Glipizid-Gruppe gab es insgesamt 5 (2,6%) Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien im Zeitraum bis nach 52 Wochen sowie 208 Wochen, wohingegen es in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe während der gesamten Studiendauer keinen Abbruch wegen Hypoglykämie gab.

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe gab es gegenüber der Metformin+Glipizid-Gruppe statistisch signifikant weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit dem Cut-off für den Blutzuckerwert von ≤50 mg/dL, sowohl nach 52 als auch nach 208 Wochen (jeweils 1,0% für Metformin+Dapagliflozin versus 15,0%% und 20,7% für diese Zeitpunkte unter Metformin+Glipizid). Adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes ergaben sich bis zum Zeitpunkt nach 52 Wochen für Metformin+Dapagliflozin ebenfalls 1,0% bestätigte symptomatische Hypoglykämien, für Metformin+Glipizid 15,1%.

Die Darstellung der Hypoglykämien als Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie erfasst lediglich die jeweils erste Hypoglykämie, die ein betroffener Patient erleidet, nicht jedoch eventuelle Folgeereignisse, die ebenfalls im Rahmen der Studie ebenfalls erfasst wurden. Wie der stetig ansteigende Kurvenverlauf der Ereignisse bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) in der Studie D1690C00004 bis 208 Wochen illustriert, traten Hypoglykämien unter Metformin+Glipizid im gesamten Zeitverlauf um ein Vielfaches häufiger auf als unter Metformin+Dapagliflozin (Abbildung 5).

Im Metformin+Dapagliflozin-Arm traten innerhalb der 208 Wochen zwei bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) bei zwei Patienten auf. Im Metformin+Glipizid-Arm hingegen traten bis Woche 208 insgesamt 143 bestätigte symptomatische Hypoglykämien bei 40 Patienten auf. Das heißt, die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien traten im Metformin+Glipizid-Arm teilweise mehrfach pro Patient auf.

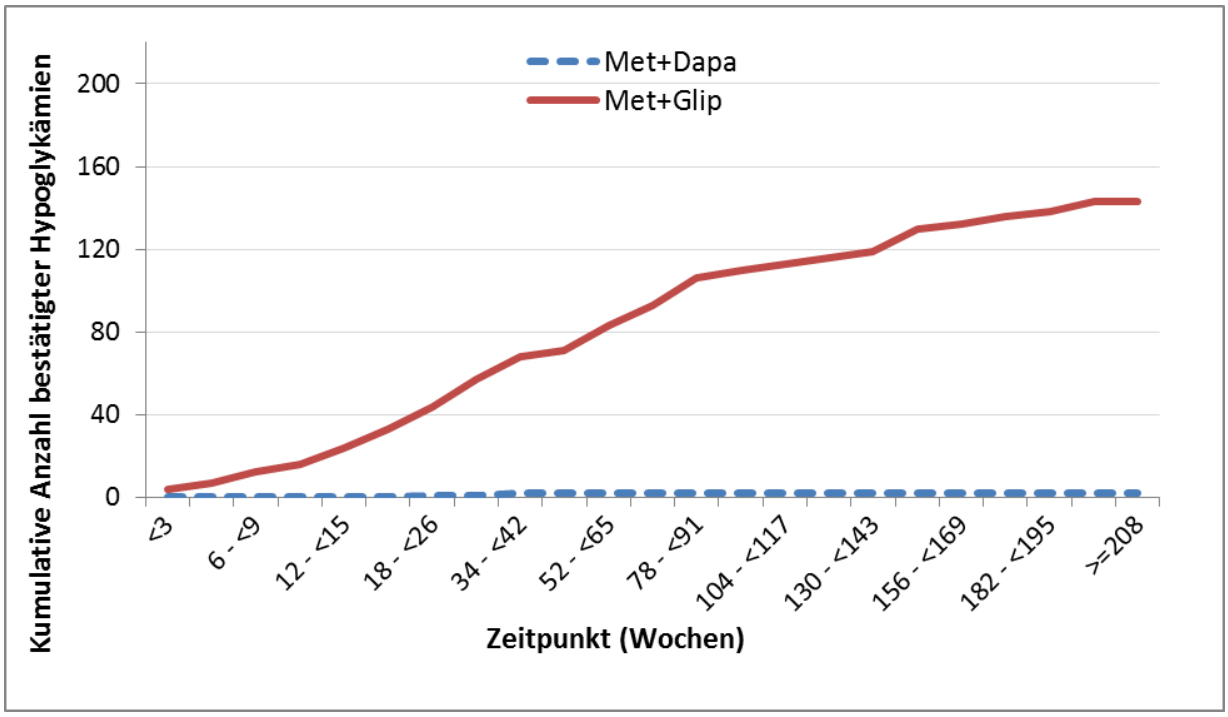

Abbildung 5: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) unter Metformin+Dapagliflozin versus Metformin+Glipizid kumulativ im Zeitverlauf der Studie D1690C00004 bis 208 Wochen (kumulative Anzahl Ereignisse)

Um den Einfluss der Glipiziddosierung besser zu verstehen, wurden zusätzlich die Patienten, welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten, dargestellt. Es traten zu allen Zeitpunkten in der Vergleichsgruppe bei statistisch signifikant mehr Patienten bestätigte

symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) auf als bei den Patienten, welche Metformin+Dapagliflozin erhielten. Daraus lässt sich schließen, dass Hypoglykämien schon bei niedrigsten Glipiziddosierungen auftraten und nicht unbedingt durch weitere Auftitration bedingt waren.

Tabelle 4–38: Operationalisierung von Responder-Analysen zu Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	Operationalisierung
DapaZu	Responder-Analyse: Anteil an Patienten, die zu Woche 52 einen HbA1c <7,5% erreicht haben, ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien aufzuweisen (sekundärer Studienendpunkt). Responder-Analyse: Anteil an Patienten, die zu Woche 52 einen HbA1c <7,5% erreicht haben, ohne symptomatische Hypoglykämien aufzuweisen.
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin	

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

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

Tabelle 4–39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Responder-Analysen zu Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DapaZu	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie DapaZu wurden im Rahmen des sekundären Studienendpunktes zusätzlich Responder-Analysen zum Anteil an Patienten, die zu Woche 52 einen HbA1c <7,5% erreicht haben, ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien aufzuweisen, durchgeführt. Für die Responder-Analysen wurde für die Studie DapaZu das FAS verwendet. Es wird der Anteil an Patienten, die zu Woche 52 einen HbA1c <7,5% erreicht haben, ohne bestätigte symptomatische bzw. ohne symptomatische Hypoglykämien aufzuweisen, betrachtet.

Das Verzerrungspotenzial für die Responder-Analysen ist niedrig. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Wert danach hatten, analysiert wurden (FAS). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es zeigten sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien							
52 Wochen	280	119 (42,5)	265	123 (46,4)	0,81 [0,57;1,16]; 0,2536	0,92 [0,76;1,10]; 0,3579	-0,04 [-0,12;0,04]; 0,3576
Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien							
52 Wochen	280	119 (42,5)	265	95 (35,8)	1,31 [0,92;1,88]; 0,1312	1,19 [0,96;1,46]; 0,1138	0,07 [-0,02;0,15]; 0,1109

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes. Falls in einer der Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird das unadjustierte OR berichtet.

b: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

c: nicht adjustiert

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Für den Anteil an Patienten, die zu Woche 52 einen HbA1c-Wert <7,5% ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien aufweisen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch für den Anteil an Patienten, die zu Woche 52 einen HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien aufweisen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

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

Die Studien DapaZu und D1690C00004 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die NVL räumt der Vermeidung von Hypoglykämien einen besonderen Stellenwert ein (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) und nennt sie explizit bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl. Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, und sind somit als bedeutsame Nebenwirkung einer antidiabetischen Therapie einzustufen. So können Hypoglykämien vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Bei einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zählen Hypoglykämien zu den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (siehe auch Abschnitt 4.4.2). Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.

In den Studien DapaZu und D1690C00004 wurde der Anteil der Patienten untersucht, die während der Behandlungsphase unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff mindestens eine Hypoglykämie hatten. Es wurden symptomatische bestätigte Hypoglykämien sowohl mit einem Blutzucker ≤50 mg/dL als auch ≤70 mg/dL dargestellt. Die Operationalisierung einer symptomatischen bestätigten Hypoglykämie mit dem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert von ≤50 mg/dL wird vom G-BA jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanz als die validere angesehen (G-BA, 2015b; G-BA, 2015a; G-BA, 2016a). Mit einem Blutzuckerschwellenwert von ≤70 mg/dL ist die verwendete Definition für eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie entsprechend den Grenzwerten der EMA von ≤70 mg/dL und der Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) und der Endocrine Society (EMA, 2012a; Seaquist et al., 2013). Bei der Forderung nach

ergänzenden versorgungsrelevanten Studien führte der G-BA bestätigte symptomatische Hypoglykämie mit einem Blutzucker ≤70 mg/dL als zu erhebenden Endpunkt auf (G-BA, 2012). Auch nach aktueller Sachlage (siehe letzte G-BA Beschlüsse in der Indikation Diabetes (G-BA, 2016a)) sind symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker <70 mg/dL vom G-BA akzeptiert worden. Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL wie den genannten Dokumenten des G-BA enthaltenen Empfehlungen wider.

Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Gewichtsveränderung – RCT

Tabelle 4–41: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
DapaZu	Anhand der absoluten Veränderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, sekundärer Key-Endpunkt der Studie D1680C00014) Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% zu Woche 52 im Vergleich zum Ausgangsgewicht (sekundärer Studienendpunkt). Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme von mindestens 5% zu Woche 52 im Vergleich zum Ausgangsgewicht (sekundärer Studienendpunkt). Anhand der absoluten Veränderung des BMI in kg/m^2 von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels ANCOVA-Modell, LOCF, sekundärer Studienendpunkt). Anhand der Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (anhand der beobachteten Werte).
D1690C00004	Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 [LOCF] betrachtet) bzw. bis Woche 208 (Repeated-Measurement-Modell). Für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) wurde die Repeated-Measurements-Analyse inklusive Notfallmedikation betrachtet. Das Gewicht wurde ohne Schuhe, mit leichter Kleidung und nüchtern („on a fasting stomach“) gemessen Anhand einer Responder-Analyse: - Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 5% nach Woche 52 und 208.
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); BMI: Body Mass Index; LOCF: Last observation carried forward	

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

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

Tabelle 4–42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DapaZu	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
D1690C00004	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie DapaZu

Die Gewichtsveränderung wird als absolute Veränderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, sekundärer Key-Endpunkt der Studie D1680C00014) gemessen und zusätzlich mittels einer Responder-Analyse. Dafür wird der Anteil der Patienten mit einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion um mehr als 5% zu Woche 52 zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Darüber hinaus wurde die Gewichtsveränderung operationalisiert anhand der absoluten Veränderung des BMI in kg/m^2 von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels ANCOVA-Modell, LOCF) und anhand der Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (basierend auf beobachteten Werten). Das Körpergewicht der Patienten wurde von dem Zentrenpersonal mittels einer digitalen Präzisionswage erfasst, dabei wurde das Gewicht (in kg) auf eine Nachkommastelle genau dokumentiert. Die Gewichtserfassung erfolgte zu jeder Visite und unter Verwendung von standardisierter Krankenhausbekleidung oder äquivalenter leichter Bekleidung ohne Schuhe. Zur Berechnung des BMI wurde die Körpergröße der Patienten in Zentimetern erfasst. Dazu mussten die Patienten ihr Schuhwerk und ihre Kopfbekleidung entfernen und mit geschlossenen Füßen und durchgestreckten Knien sowie den Fersen an der Wand aufrecht stehen. Der Taillen- und Hüftumfang wurde ebenfalls unter standardisierten Bedingungen gemessen.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Wirksamkeitsmessung zu Studienbeginn und mindestens einer Wirksamkeitsmessung nach Studienbeginn (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gewichtsveränderung ist somit niedrig.

Studie D1690C00004

Die Gewichtsveränderung war in dieser Studie ein hierarchisch getesteter sekundärer Key-Endpunkt und wurde anhand der Differenz des Gewichts zu Woche 52 mit dem Gewicht zu Studienbeginn verglichen. Ergänzend wurde die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsabnahme bzw. –zunahme von mehr als 5% in beiden Gruppen untersucht. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, das FAS 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 Verzerrungspotenzial 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 über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren 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.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gewichtsveränderung, BMI-Veränderung und Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**					**Metformin+Glimepirid**					
Veränderung des Körpergewichts[a] (in kg)											
52 Wochen	280[b]	98,26 (19,255)	189[c]	93,87 (18,895)	-3,65 (0,243)	264[b]	98,18 (17,992)	193[c]	98,96 (18,163)	1,76 (0,241)	**-5,41 (0,342) [-6,08;-4,74]; <0,0001**
Veränderung des BMI[d] (in kg/m²)											
52 Wochen	248[c]	33,16 (5,061)	248[c]	31,98 (5,114)	-1,18 (0,080)	246[c]	33,21 (5,131)	246[c]	33,77 (5,305)	0,57 (0,080)	**-1,74 (0,113) [-1,97;-1,52]; <0,0001**
Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses[e] (in cm/cm)											
52 Wochen	278[b]	0,98 (0,070)	220[c]	0,99 (0,073)	0,00[f] (0,063[g])	263[b]	1,00 (0,071)	217[c]	1,01 (0,074)	0,00[f] (0,077[g])	0,00 (0,007) [-0,01;0,01]; 1,000[h]

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungs-unterschied**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**

a: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modell mit den Behandlungsarmen Metformin+Dapagliflozin, Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid und der Behandlung, Ausgangswert, Woche, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren post-baseline Messung.

c: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und vorhandenem Wert zu Woche 52.

d: Berechnung mittels eines ANCOVA-Modells (LOCF) mit den Behandlungsarmen Metformin+Dapagliflozin, Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid und der Behandlung und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

e: Nicht adjustiert. Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

f: Nicht adjustierte Veränderung

g: Standardabweichung (SD)

h: lokale Berechnung

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Studie DapaZu

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen die Patienten zu Woche 52 im Mittel einen Gewichtsverlust von -3,65 kg, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe hingegen nehmen die Patienten bis zu Woche 52 im Mittel 1,76 kg an Gewicht zu. Der Unterschied von -5,41 kg zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin.

Hinsichtlich der Veränderung des BMI zeigen Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zu Woche 52 im Mittel eine Reduktion, wohingegen Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Zunahme des BMI zeigen (-1,18 kg/m^2 versus 0,57 kg/m^2). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin.

In beiden Behandlungsgruppen zeigen sich nach 52 Wochen im Mittel keine Veränderungen hinsichtlich des Taille-Hüft-Verhältnisses. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gewichtszunahme (>5%) und Gewichtsabnahme (>5%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichs-therapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%							
52 Wochen	280	64 (22,9)	265	8 (3,0)	**9,57 [4,75;22,05]; <0,0001**	**7,57 [3,70;15,49]; <0,0001**	**0,20 [0,15;0,25]; <0,0001**
Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme von mindestens 5%							
52 Wochen	280	3 (1,1)	265	43 (16,2)	**0,06 [0,02;0,18]; <0,0001**	**0,07 [0,02;0,21]; <0,0001**	**-0,15 [-0,20;-0,11]; <0,0001**

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des Ausgangsgewichtes. Falls in einer der Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird das unadjustierte OR berichtet.

b: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

c: nicht adjustiert

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Studie DapaZu

Zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gewichtsreduktion von mindestens 5% zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen zu Woche 52 22,9% der Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe sind es 3,0% der Patienten.

Hinsichtlich der Gewichtszunahme von mindestens 5% zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen zu Woche 52 1,1% der Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 5%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe sind es 16,2% der Patienten.

Tabelle 4–45: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Gruppenunter-schied Mittelwert kg (SE) [95%-KI]**
D1690C00004	**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)**	
	Metformin+Dapagliflozin				**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen*									
	198	88,47 (15,99)	84,76 (15,78)	-3,72 (0,26)	189	89,18 (18,19)	90,42 (18,58)	1,24 (0,27)	**-4,96 (0,38) [-5,70;-4,22]**[§§]
52 Wochen°									
	166		85,51 (15,88)	-4,02 (0,31)	144		91,10 (18,16)	1,12 (0,32)	**-5,14 (0,42) [-5,98;-4,31]**[§§]
208 Wochen°[1]									
	68		85,08 (14,38)	-3,94 (0,50)	64		93,98 (18,51)	0,98 (0,52)	**-4,92 (0,72) [-6,33;-3,50]**[§§]

* LOCF: Last observation carried forward

** adjustiert nach Ausgangsgewicht

° Repeated-Measurements-Modell

[1] Inklusive Notfallmedikation

[§§] $p<0,0001$

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4–46: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (≥5% Gewichtsreduktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**Metformin+Dapagliflozin N / n (%*, SE)**		**Metformin+Glipizid N / n (%*, SE)**		**Odds Ratio [95%-KI]**
D1690C00004					
52 Wochen	198	67 (33,8%, 3,36)	189	5 (2,6%, 1,17)	**18,82 [7,38;47,98]**[§§]
208 Wochen	198	30 (15,1%, 2,55)	189	9 (4,5%, 1,53)	**5,45 [2,21;13,41]**[§]

* Adjustiert nach Ausgangsgewicht

[§§] p<0,0001

[§] p<0,05

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler

Tabelle 4–47: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (≥5% Gewichtszunahme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**Metformin+Dapagliflozin N / n (%*, SE)**		**Metformin+Glipizid N / n (%*, SE)**		**Odds Ratio [95%-KI]**
D1690C00004					
52 Wochen	198	4 (2,0, 1,00)	189	19 (10,1%, 2,19)	**0,18 [0,062;0,55]**[§]
208 Wochen	198	1 (0,5%, 0,50)	189	16 (8,5%, 2,02)	**0,05 [0,01;0,42]**[§]

* Adjustiert nach Ausgangsgewicht

[§§] p<0,0001

[§] p<0,05

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler

Studie D1690C00004

Patienten mit einer Metformin+Dapagliflozin-Behandlung hatten in der Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt 52 Wochen einen mittleren Gewichtsverlust von -3,72 kg, während Patienten mit einer Metformin+Glipizid-Behandlung innerhalb eines Jahres im Mittel 1,24 kg an

Gewicht zunahmen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied von -4,96 kg (95%-KI: [-5,70;-4,22]) zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. Das Resultat zeigte sich als robust in der Repeated-Measurements-Analyse: auch hier ergab sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe (-5,14 kg, 95%-KI: [-5,98;-4,31]). Dieser Unterschied war in der Verlängerungsphase über 208 Wochen stabil. Zu Woche 208 hatten die Patienten unter Metformin+Dapagliflozin durchschnittlich 5 kg weniger Gewicht im Vergleich zu Patienten unter Metformin+Glipizid (MWD [95%-KI]: -4,92 kg [-6,33;-3,50]).

Ein signifikant größerer Anteil (33,8%) der Patienten mit Metformin+Dapagliflozin-Behandlung hatte nach 52 Wochen ein um mindestens 5% - relativ zum Ausgangsgewicht - reduziertes Körpergewicht, wohingegen nur 2,6% Patienten mit Metformin+Glipizid-Behandlung eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% erreichten (OR [95%-KI]: 18,82 [7,38;47,98]). Nach 208 Wochen waren es noch 30 (15,1%) Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 9 (4,5%) in der Metformin+Glipizid-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant, zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (Woche 208: OR [95%-KI]: 5,45 [2,21;13,41]).

Gleichzeitig nahm ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten in der Gruppe Metformin+Glipizid an Gewicht zu. In Woche 52 nahmen 10,1% der Patienten mindestens 5% - relativ zum Ausgangsgewicht – (OR [95%-KI]: 0,18 [0,062;0,55]) zu. In Woche 208 waren es immer noch 8,5% der Patienten (OR [95%-KI]: 0,05 [0,01;0,42]).

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

Die Studien DapaZu und D1690C00004 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (AkdÄ., 2009). Unter diesem Gesichtspunkt sollte eine Behandlung mit gewichtsteigerndem Begleiteffekt nach Möglichkeit vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Bei den Grundsätzen zur Wirkstoffauswahl nennt die NVL bei der Abwägung von Nutzen und Risiken auch Gewichtsveränderungen und weist auf das diesbezüglich ungünstige Nebenwirkungsprofil

von Sulfonylharnstoffen hin (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Als Orientierungsgrößen für die Therapieziele von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus nennt die NVL für die Gewichtsabnahme bei Übergewicht eine Gewichtsreduktion um etwa 5% bei Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m^2 und eine Reduktion um mehr als 10% für Patienten mit einem höheren BMI. Der durchschnittliche BMI der Patienten der Zielpopulationen in den Studien DapaZu und D1690C00004 liegt im Mittel zwischen 31,3 und 33,2 kg/m² und ist somit vergleichbar mit dem durchschnittlichen BMI von 32 kg/m^2 (n=1.926) der im Rahmen der IMS-Analyse ausgewerteten Patienten in Deutschland (IMS® Disease Analyzer, 2016). Diese Ergebnisse zeigen, dass ein großer Teil der Typ-2-Diabetes-Patienten übergewichtig ist. Die Auswertung der Teilnehmer eines Disease Management Programmes einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 bestätigt die hohe Rate an übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten: nur ca. 16% wiesen einen BMI unter 25 kg/m² auf (Hagen et al., 2011; Hagen et al., 2013). Vor allem für übergewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus spielt die Gewichtsreduktion in ihrer Therapie eine mindestens genauso wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzsolt et al., 2010; Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. et al., 2014).

In den Studien DapaZu und D1690C00004 wurde der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5% erreichten unter der zu bewertenden Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff untersucht. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten der Zielpopulation vor Beginn der Therapie mit im Mittel zwischen 88,5 und 98,1 kg entsprach in etwa dem Durchschnittsgewicht der Patienten in Deutschland, die im Rahmen der IMS-Analyse ausgewertet wurden (94 kg, n=2.112) (IMS® Disease Analyzer, 2016).

Eine Beobachtungsstudie mit mehr als 5.000 Typ-2-Diabetes-Patienten zeigte, dass bereits eine Gewichtsreduktion von 2 bis 5% nach einem Jahr zur günstigen Beeinflussung kardiovaskulärer Risikoparameter wie Lipidprofil oder Blutdruck führt (Wing et al., 2011). In diesem Zusammenhang ist der in der vorliegenden Nutzenbewertung definierte Grenzwert von 5% auf jeden Fall therapierelevant für den Patienten.

Der Effekt einer Gewichtsabnahme auf die gewichtsbezogene Lebensqualität (SHIELD WQ-9 Fragebogen) wurde in einer placebokontrollierten klinischen Studie (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes, SHIELD) mit übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten untersucht. Hierbei zeigte sich, dass eine Gewichtsreduktion eine statistisch signifikante Verbesserung der Gesamtlebensqualität und des Selbstwertgefühls hervorruft (Parikh et al., 2013).

Des Weiteren hat der Fettverteilungstyp entscheidenden Einfluss auf das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko, und damit auch auf das Risiko zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus. Die abdominelle Adipositas birgt dabei ein wesentlich höheres Risiko als die gynoide Fettverteilung. Die abdominelle Adipositas zeichnet sich durch ein erhöhtes Taille-Hüft-Verhältnis und eine vermehrte viszerale Fettmasse aus, die die

diabetische Stoffwechsellage begünstigt und langfristig zu einer Insulinresistenz führt (Kellerer & Häring, 2011).

In einer Kohortenstudie der ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease) konnte gezeigt werden, dass das Taille-Hüft-Verhältnis bei Typ-2-Diabetes mellitus ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität darstellt (Czernichow et al., 2011). Es besteht ein positiver, linearer Zusammenhang zwischen Taille-Hüft-Verhältnis und kardiovaskulären Folgen. Im Vergleich zu BMI und Taillen-Umfang erwies sich das Taille-Hüft-Verhältnis als am besten geeigneter Prädiktor bezüglich kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität. In einer Meta-Regression prospektiver Studien an Personen mit abdomineller Adipositas wurde festgestellt, dass eine Steigerung des Taille-Hüft-Verhältnis um 0,01 mit einer 5%ige Erhöhung für zukünftige kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist (de Koning et al., 2007).

Für die Studie DapaZu wurde zusätzlich die absolute Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses von Studienbeginn bis zu Woche 52 dargestellt. In diesem Zusammenhang ist die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendete Operationalisierung zum Taille-Hüft-Verhältnis ein möglicher Prädiktor bezüglich des Risikos für zukünftige kardiovaskuläre Erkrankungen und ist damit patientenrelevant für Typ-2-Diabetes mellitus.

Der in diesen Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierungen für die Gewichtsveränderung entsprechen der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis bzw. dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Des Weiteren entsprechen die Patientencharakteristika der Zielpopulation der deutschen Versorgungsrealität. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Veränderung des Blutdrucks – RCT

Tabelle 4–48: Operationalisierung von Veränderung des Blutdrucks

Studie	Operationalisierung
DapaZu	Anhand der Änderung des systolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, sekundärer Studienendpunkt). Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn (Woche 0).
D1690C00004	Anhand der Änderung des systolischen und diastolischen Blutruckes (mmHg) von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 (LOCF) betrachtet) bzw. bis Woche 208 (Repeated-Measurements-Analyse). Für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) wurde die Repeated-Measurements-Analyse inklusive Notfallmedikation betrachtet. Es wurden an den Visiten 3 Blutdruckmessungen (es wurde der Durchschnitt von den 3 Messungen für die Analyse verwendet) vorgenommen mit einer Pause von einer Minute dazwischen. Davor sollte der Patient mindestens 5 Minuten in einer sitzenden Position ruhig verbringen. Es sollte immer das gleiche Blutdruckgerät für alle Visiten für den einzelnen Patienten verwendet werden. Eine Änderung der antihypertensiven Basistherapie wurde nicht berücksichtigt. Sicherheitsendpunkt: analysiert mittels Safety Analysis Set
LOCF: Last observation carried forward	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DapaZu	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
D1690C00004	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie DapaZu

Die Veränderung des Blutdrucks wurde als Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse) gemessen und mittels einer Responder-Analyse. Dafür wird der Anteil an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn (Woche 0), verglichen. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde zu jeder Visite am selben Arm des Patienten erfasst. Die Vitalzeichen wurden nach einer 5-minütigen Ruhepause des Patienten in einer sitzenden Position erhoben und es wurden adäquat kalibrierte und validierte Blutdruckmessgeräte verwendet. Für jede vorgeschriebene Blutdruckmessung wurden jeweils drei Messungen im Abstand von 30 Sekunden durchgeführt und die Ergebnisse gemittelt.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Wirksamkeitsmessung zu Studienbeginn und mindestens einer Wirksamkeitsmessung nach Studienbeginn (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Blutdrucks ist somit niedrig.

Studie D1690C00004

Die Blutdrucksenkung war in dieser Studie ein vordefinierter sekundärer Endpunkt und wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks zu Woche 52 bzw. Woche 208 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (FAS). Dieser Endpunkt war auch ein Safety-Endpunkt und wurde mittels SAS untersucht (wird nicht dargestellt). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es gilt zu berücksichtigen, dass eine Änderung der antihypertensiven Basistherapie der Patienten nicht berücksichtigt wurde und es daher zu einer Verzerrung des Endpunkts kommen kann. Da dies jedoch für beide Behandlungsgruppen der Fall war, kann von einem konstanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial 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.

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 4-50: Ergebnisse für Veränderung des systolischen Blutdrucks aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**					**Metformin+Glimepirid**					
Veränderung des systolischen Blutdrucks[a] (in mmHg)											
52 Wochen	278[b]	138,76 (14,355)	187[c]	132,96 (12,820)	-5,81 (0,816)	264[b]	139,15 (13,060)	184[c]	137,10 (13,070)	-1,73 (0,824)	**-4,08 (1,160) [-6,36;-1,80]; 0,0005**

a: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit der Behandlung (Metformin+Dapagliflozin, Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid), Ausgangswert, Woche, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als vier Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Der Behandlungsunterschied berechnet sich wie folgt: Metformin+Dapagliflozin - Metformin+Glimepirid

b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert des systolischen Blutdrucks und mindestens einer weiteren post-baseline Messung des systolischen Blutdrucks.

c: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert des systolischen Blutdrucks und vorhandenem Wert des systolischen Blutdrucks zu Woche 52.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Studie DapaZu

Patienten mit einer Metformin+Dapagliflozin-Behandlung erreichen im Mittel in der Behandlungsphase zu Woche 52 eine systolische Blutdrucksenkung von -5,81 mmHg, während Patienten mit einer Metformin+Glimepirid-Behandlung eine systolische Blutdrucksenkung von -1,73 mmHg erreichen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für den systolischen Blutdruck statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung des systolischen Blutdrucks (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N[a]	**n (%)**	**N[a]**	**n (%)**	**OR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[c,d] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[d] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Anteil an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn							
52 Wochen	130	50 (38,5)	138	43 (31,2)	1,56 [0,93;2,64]; 0,0957	1,23 [0,89;1,72]; 0,2109	0,07 [-0,04;0,19]; 0,2088

a: Anzahl an Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn.

b: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell bei Patienten mit einem Ausgangswert des systolischen Blutdrucks ≥140 mmHg mit Adjustierung bezüglich des Ausgangswertes des systolischen Blutdrucks. Falls in einer der Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird das unadjustierte OR berichtet.

c: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

d: nicht adjustiert

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Studie DapaZu

Zu Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn. Insgesamt erreichten zu Woche 52 in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 38,5% der Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck und in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 31,2% der Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg.

Tabelle 4–52: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]**
D1690C00004	**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)**	
	Metformin+Dapagliflozin				**Metformin+Glipizid**				
52 Wochen*									
systolisch	198	131,9 (15,70)	126,8 (12,79)	-5,8 (0,79)	186	134,5 (15,23)	135,2 (13,42)	1,5 (0,81)	**-7,3 (1,13) [-9,5;-5,1]**[§§] SMD [95%-KI][2] **-0,66 [-0,86;-0,45]**
diastolisch	198	80,5 (9,02)	78,2 (9,02)	-2,4 (0,52)	186	80,9 (8,77)	80,1 (8,91)	-0,8 (0,54)	**-1,6 (0,75) [-3,1;-0,1]**[§] SMD [95%-KI][2] **-0,22 [-0,42;-0,02]**
52 Wochen°									
systolisch	166		127,76 (12,61)	-5,34 (0,92)	143		135,15 (13,35)	1,53 (0,97)	**-6,86 (1,24) [-9,30;-4,43]**[§§] SMD [95%-KI][2] **-0,58 [-0,81;-0,36]**
diastolisch	166		78,53 (8,83)	-1,99 (0,61)	143		79,99 (8,58)	-0,56 (0,64)	-1,43 (0,82) [-3,03;0,18]

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]**
D1690C00004	**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)**	
	Metformin+Dapagliflozin				**Metformin+Glipizid**				
208 Wochen°[1]									
systolisch	68		126,84 (11,46)	-5,76 (1,09)	64		134,23 (12,77)	0,20 (1,13)	**-5,97 (1,57) [-9,08;-2,86]§** SMD [95%-KI][2] **-0,66 [-1,01;-0,31]**
diastolisch	68		77,11 (8,28)	-3,01 (0,75)	64		77,19 (7,69)	-2,71 (0,78)	-0,31 (1,08) [-2,45;1,83]

Sicherheitsendpunkt: analysiert mittels Safety Analysis Set

* LOCF: Last observation carried forward

° Repeated-Measurements-Modell

[1] Inklusive Notfallmedikation

[2] Lokale Berechnung, nicht adjustiert

§§ p<0,0001

§ p<0,05

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Studie D1690C00004

Patienten mit einer Metformin+Dapagliflozin-Behandlung hatten im Mittel in der Behandlungsphase nach 52 Wochen eine Blutdrucksenkung (systolisch: -5,8 mmHg/ diastolisch: -2,4 mmHg) erreicht, während bei Patienten mit einer Metformin+Glipizid-Behandlung der Blutdruck weitgehen unverändert blieb (systolisch: +1,5 mmHg/diastolisch: -0,8 mmHg). Der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen war für den systolischen Blutdruck statistisch signifikant und klinisch relevant sowie statistisch signifikant für den diastolischen Blutdruck (-7,3 mmHg respektive -1,6 mmHg). Mit dem Repeated-Measurements-Modell war der Unterschied im systolischen Blutdruck nach 52 und 208 Wochen ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. Die Differenz im diastolischen Blutdruck war in dem Repeated-Measurements-Modell zu keinem der Zeitpunkte statistisch signifikant.

Dass Dapagliflozin einen Vorteil in der Blutdrucksenkung bei Diabetes-Patienten aufweist, konnte auch in den placebokontrollierten Studien MB102-073 (Bristol-Myers Squibb Company, 2013a) und MB102-077 (Bristol-Myers Squibb Company, 2013b) gezeigt werden. In beiden Studien zeigte sich nach 12 Wochen eine statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks (MWD [95%-KI]; p-Wert: -3,05 [-5,50;-0,62]; p<0,0010 bzw. -4,28 [-7,85;-1,95]; p<0,0002).

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

Die Studien DapaZu und D1690C00004 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die NVL nennt die arterielle Hypertonie unter den mit Typ-2-Diabetes häufig assoziierten Risikofaktoren, deren Behandlung zur Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen ebenso wichtig sei wie die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Bei den Orientierungsgrößen für die individuellen Therapieziele empfiehlt die NVL einen systolischen Blutdruck von <140 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von 80 mmHg.

In der Studie DapaZu wurden die Vitalzeichen nach einer 5-minütigen Ruhepause des Patienten in einer sitzenden Position erhoben und es wurden adäquat kalibrierte und validierte Blutdruckmessgeräte verwendet. Für jede vorgeschriebene Blutdruckmessung wurden jeweils drei Messungen im Abstand von 30 Sekunden durchgeführt und die Ergebnisse gemittelt. In der Studie D1690C00004 war die Blutdrucksenkung ein vordefinierter sekundärer Endpunkt und wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdruckes zu Woche 52 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet. Die Erhebung dieses Endpunkts wurden mit einer Mittelung von 3 Messungen, die nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen durchgeführt. Dies entspricht den Empfehlungen der Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. & Deutsche Hochdruck Liga e.V. DHL®, 2013). Der in Studie DapaZu und Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL sowie den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur arteriellen Hypertonie enthaltenen Empfehlungen wider.

Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Therapiezufriedenheit – RCT

Tabelle 4–53: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit (DTSQ)

Studie	Operationalisierung
DapaZu	Nicht berichtet
D1690C00004	Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung (anhand des DTSQ-Fragebogens zur Therapiezufriedenheit von Diabetes-Patienten). Der DTSQ hat zwei Versionen (Status-Version DTSQs und die Change-Version DTSQc). Der DTSQ wurde von den Patienten selbst ausgefüllt. Der DTSQs enthält eine Skala von 0–36 und wurde nach Randomisierung (Woche 0) ausgefüllt. Je höher der Score, desto zufriedener war der Patient mit seiner Therapie. In Woche 52 füllten die Patienten den DTSQc aus, der die relative Veränderung in der Therapiezufriedenheit misst. Es konnten Werte von -18 bis +18 erreicht werden, wobei 0 keine Veränderung bedeutete. Zu dem Zeitpunkt 208 Wochen wurde der DTSQc nicht erhoben.
DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire	

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

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

Tabelle 4–54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit (DTSQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
D1690C00004	niedrig	ja	nein	Ja	ja	niedrig
DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie D1690C00004

Die Erfassung der Therapiezufriedenheit der Patienten mittels eines Fragebogens war in der Studie ein sekundärer Endpunkt und der Status wurde in Woche 52 erhoben. Die Patienten waren zu jedem Zeitpunkt bezüglich der Behandlung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Es gab daher unterschiedliche Abbrecherraten zwischen den Gruppen, sodass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fraglich ist. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es wird angenommen, dass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt niedrig ist.

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 4–55: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit (DTSQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**			**Vergleichstherapie**			**Gruppen-unterschied Mittelwert (SE) [95%-KI]**
	N	**Ausgangs-wert DTSQs Mittelwert (SD)**	**Endwert DTSQc Adjustierter Mittelwert (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert DTSQs Mittelwert (SD)**	**Endwert DTSQc Adjustierter Mittelwert (SE)**	
52 Wochen	**Metformin+Dapagliflozin**			**Metformin+Glipizid**			
	198 (161*)	30,8 (5,51)	13,9 (0,43)	189 (139*)	31,7 (5,26)	13,3 (0,46)	0,6 (0,63) [-0,7;1,8]

* Anzahl mit keinem Missing in der Baseline

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Status-Version DTSQs und Change-Version DTSQc); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Studie D1690C00004

Die mittleren Werte der Therapiezufriedenheit basierend auf den DTSQc waren zu Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen hoch (Metformin+Dapagliflozin: 13,9 und Metformin+Glipizid: 13,3), was eine Verbesserung der Therapiezufriedenheit in beiden Behandlungsgruppen bedeutet. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe war der Wert etwas höher als in der Metformin+Glipizid-Gruppe, jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Verbesserung der Therapiezufriedenheit ist eines der Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2017a) (mit Bezug auf die Anforderungen der EMA) ausgeführt, sollen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit nur Instrumente eingesetzt werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind. Dies trifft für den DTSQc zu, der in mehreren klinischen Studien eingesetzt wurde und im Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus hinsichtlich der Therapiezufriedenheit als „zur Darstellung einer Veränderung geeignet“ charakterisiert wurde (IQWiG, 2005). In der Studie D1690C00004 wurde die Änderung in der Therapiezufriedenheit nach 52 Wochen mit dem DTSQc gemessen.

Der in der Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL sowie die in den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
DapaZu	**SF-36:** Der SF-36 besteht aus 36 Fragen und acht Domänen, die sich aus gewichteten Summen der zugehörigen Fragen ergeben. Diese acht Domänen sind: • Vitalität • Körperlicher Schmerz • Allgemeine Gesundheitswahrnehmung • Körperliche Funktionsfähigkeit • Körperliche Rollenfunktion • Emotionale Rollenfunktion • Soziale Funktionsfähigkeit • Psychisches Wohlbefinden Jede dieser acht Domänen wir in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Je geringer der Score, desto schlechter ist der Gesundheitszustand des Patienten. Je größer der Score, desto besser ist der Gesundheitszustand des Patienten. Die acht Domänen können zu zwei Summenscores zusammengefasst werden: • Körperlicher Summenscore (physical component summary [PCS]) • Psychischer Summenscore (mental component summary [MCS]) Im Rahmen dieses Dossiers wird betrachtet: Veränderung des SF-36 von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 24 für beide Summenscores (PCS und MCS) Veränderung des SF-36 von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 24 separat für jede der acht Domänen Veränderung des SF-36 von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 für beide Summenscores (PCS und MCS) Veränderung des SF-36 von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 separat für jede der acht Domänen **HFS-II Worry Subscale:** Der HFS-II ist ein verlässliches und valides Messinstrument, um die Angst vor Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes-Patienten zu messen. Jede der 18 Fragen des HFS-II wird auf einer Skala von 0 bis 4 gemessen, wobei der Wert 0 für „Niemals“ steht und der Wert 4 für „Fast immer“. Der mittlere Gesamtscore errechnet sich aus dem Mittelwert der beantworteten Fragen, wobei mindestens 50% der Fragen beantwortet werden müssen, damit der Gesamtscore berechnet wird. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Angst des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien. Im Rahmen dieses Dossiers wird betrachtet: Veränderung des HFS-II von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 24 für den Gesamtscore Veränderung des HFS-II von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 für den Gesamtscore **IWQOL-Lite survey:** Der IWQOL-Lite survey ist ein Fragebogen zur Lebensqualität, bestehend aus 31 Fragen, die übergewichtige/adipöse Patienten selbst beantworten können. Insgesamt gibt es fünf

Studie	Operationalisierung
	Domänen, die sich aus den zugehörigen Fragen zusammensetzen: • Physische Funktion (11 Fragen) • Selbstwertgefühl (7 Fragen) • Sexualleben (4 Fragen) • Belastbarkeit (5 Fragen) • Arbeitsleben (4 Fragen) Zusätzlich zu den fünf Domänen, gibt es einen Gesamtscore, der sich aus den Domänen ableitet. Die Patienten bewerten die Fragen mit „Niemals“ bis „Immer wahr“ und beziehen sich dabei auf die vorangegangene Woche. Die Domänen und der Gesamtscore können jeweils Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Für die transformierten Scores steht ein höherer Wert für eine bessere Lebensqualität. Im Rahmen dieses Dossiers wird betrachtet: Veränderung des IWQOL-Lite survey von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 24 für den Gesamtscore Veränderung des IWQOL-Lite survey von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 24 separat für jede der fünf Domänen Veränderung des IWQOL-Lite survey von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 für den Gesamtscore Veränderung des IWQOL-Lite survey von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 separat für jede der fünf Domänen
D1690C00004	Nicht berichtet
HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form (36) Health Survey	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DapaZu, 24 Wochen	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
DapaZu, 52 Wochen	niedrig	ja	nein	Ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie DapaZu

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der drei Fragebögen SF-36, HFS-II und IWQOL-Lite survey operationalisiert.

Der SF-36 besteht aus 36 Fragen und acht Domänen, die sich aus gewichteten Summen der zugehörigen Fragen ergeben. Zu den acht Domänen gehören Vitalität, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Diese Domänen lassen sich wiederum zu einem körperlichen Summenscore (PCS) und einem psychischen Summenscore (MCS) zusammenfassen. Höhere Werte der Summenscores und der einzelnen Domänen sind dabei grundsätzlich mit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Es werden die Veränderung des SF-36 von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 für den MCS, den PCS und die acht einzelnen Domänen getrennt betrachtet.

Der HFS-II ist ein verlässliches und valides Messinstrument, um die Angst vor Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes-Patienten zu messen. Der HFS-II besteht aus 18 Fragen, die jeweils auf einer Skala von 0 bis 4 gemessen werden. Dabei steht der Wert 0 für „Niemals“ und der Wert 4 für „Fast immer“. Der mittlere Gesamtscore errechnet sich aus dem Mittelwert der beantworteten Fragen, wobei mindestens 50% der Fragen beantwortet werden müssen, damit der Gesamtscore berechnet wird. Höhere Werte im Gesamtscore sind dabei mit einer größeren Angst des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien assoziiert. Dargestellt wird die Veränderung des HFS-II von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 für den Gesamtscore.

Der IWQOL-Lite survey ist ein aus 31 Fragen bestehender Fragebogen zur Lebensqualität, den übergewichtige/adipöse Patienten selbst beantworten können. Insgesamt gibt es fünf Domänen, die sich aus den zugehörigen Fragen zusammensetzen: physische Funktion, Selbstwertgefühl, Sexualleben, Belastbarkeit und Arbeitsleben. Zusätzlich zu den fünf Domänen gibt es einen Gesamtscore, der sich aus den Domänen ableitet. Die Patienten bewerten die Fragen mit „Niemals“ bis „Immer wahr“ und beziehen sich dabei auf die vorangegangene Woche. Jede dieser fünf Domänen sowie der Gesamtscore werden in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Die transformierten Scores können jeweils Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Scores mit besserer Lebensqualität assoziiert sind. Dargestellt wird die Veränderung des IWQOL-Lite survey von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 für den Gesamtscore und für jede der fünf Domänen.

Die Patienten füllten die Fragebögen selbständig aus. Dazu sollten sie einen ruhigen Ort aufsuchen, an dem sie nicht vom Studienpersonal oder von Begleitpersonen (Familie oder Freunde) beeinflusst werden. Das Studienpersonal wurde angewiesen, sich neutral zu verhalten und dem Patienten nicht bei der Auswahl einer Antwortmöglichkeit zu helfen. Ebenso sollte das Studienpersonal keine Fragen interpretieren oder in eigenen Worten umschreiben. Nur die Überprüfung auf Vollständigkeit der Fragebögen sollte von dem Studienpersonal durchgeführt werden. Eine Übersetzung der Fragebögen in die jeweiligen Sprachen wurde gemäß einer sprachlichen Validierungsprozedur durchgeführt.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Insgesamt beträgt der Anteil an Patienten im FAS, der in der Analyse des SF-36, des HFS-II und des IWQOL-Lite survey zum Zeitpunkt 52 Wochen berücksichtigt wird, ca. 67% in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und ca. 72% in der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Tabelle 4-58). Der Anteil an berücksichtigten Patienten im FAS zu Woche 24 liegt bei ca. 86% in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und ca. 90% in der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Zu Woche 24 wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt, es ist von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Zu Woche 52 wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit niedrig für die Analyse zu Woche 24 und hoch für die Analyse zu Woche 52.

Tabelle 4-58: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, HFS-II Worry Subscale und IWQOL-Lite survey) zu Woche 24 und Woche 52 (DapaZu, Zielpopulation)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**	
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin** **N[a]=280**		**Metformin+ Glimepirid** **N[a]=265**	
	Patienten mit Ausgangswert und zu Woche 24 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und zu Woche 24 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und zu Woche 52 n (%)
SF-36				
Körperlicher Summenscore (PCS)	242 (86,4)	187 (66,8)	239 (90,2)	191 (72,1)
Psychischer Summenscore (MCS)	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	191 (72,1)
Vitalität	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	191 (72,1)
Körperlicher Schmerz	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	191 (72,1)
Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	192 (72,5)
Körperliche Funktions-fähigkeit	242 (86,4)	187 (66,8)	239 (90,2)	192 (72,5)
Körperliche Rollenfunktion	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	192 (72,5)
Emotionale Rollenfunktion	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	192 (72,5)
Soziale Funktions-fähigkeit	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	191 (72,1)
Psychisches Wohlbefinden	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	191 (72,1)
HFS-II Worry Subscale				
Gesamtscore	243 (86,8)	187 (66,8)	238 (89,8)	192 (72,5)
IWQOL-Lite survey				
Gesamtscore	242 (86,4)	188 (67,1)	239 (90,2)	191 (72,1)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**	
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin** **N[a]=280**		**Metformin+ Glimepirid** **N[a]=265**	
	Patienten mit Ausgangswert und zu Woche 24 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und zu Woche 24 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und zu Woche 52 n (%)
Physische Funktion	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	192 (72,5)
Selbstwert-gefühl	243 (86,8)	188 (67,1)	239 (90,2)	192 (72,5)
Sexualleben	234 (83,6)	182 (65,0)	231 (87,2)	185 (69,8)
Belastbarkeit	242 (86,4)	188 (67,1)	239 (90,2)	192 (72,5)
Arbeitsleben	242 (86,4)	188 (67,1)	239 (90,2)	191 (72,1)

a: Anzahl an Patienten im FAS

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

FAS: Full Analysis Set; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; SF-36: Short Form (36) Health Survey

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 4-59: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**						**Metformin+Glimepirid**						
Körperlicher Summenscore (PCS) des SF-36[b]													
24 Wochen	278	48,60 (7,685)	243	49,52 (7,618)	242	0,79 (5,419)	265	48,06 (8,061)	239	48,97 (8,061)	239	0,71 (5,568)	0,08 (0,501) [-0,91;1,06]
52 Wochen	278	48,60 (7,685)	188	50,92 (6,898)	187	1,01 (5,339)	265	48,06 (8,061)	191	49,57 (8,178)	191	0,78 (6,419)	0,22 (0,607) [-0,96;1,41]
Psychischer Summenscore (MCS) des SF-36[b]													
24 Wochen	279	50,16 (9,243)	243	49,49 (9,574)	243	-0,61 (7,564)	265	49,42 (9,711)	239	50,60 (9,742)	239	0,67 (7,792)	-1,27 (0,700) [-2,65;0,10]
52 Wochen	279	50,16 (9,243)	188	50,34 (9,344)	188	0,08 (6,901)	265	49,42 (9,711)	191	52,43 (8,356)	191	1,46 (7,618)	-1,38 (0,746) [-2,84;0,08]
SF-36 Domäne – Vitalität[b]													
24 Wochen	279	52,31 (9,323)	243	52,18 (8,820)	243	0,02 (7,276)	265	52,31 (9,235)	239	52,92 (9,341)	239	0,12 (6,607)	-0,10 (0,633) [-1,34;1,14]
52 Wochen	279	52,31 (9,323)	188	53,43 (9,097)	188	0,56 (7,079)	265	52,31 (9,235)	191	53,95 (8,747)	191	0,20 (7,836)	0,36 (0,767) [-1,14;1,86]

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
SF-36 Domäne - Körperlicher Schmerz[b]													
24 Wochen	279	50,36 (10,427)	243	50,69 (11,007)	243	0,14 (9,310)	265	49,68 (11,163)	239	50,98 (10,659)	239	1,02 (8,750)	-0,89 (0,823) [-2,50;0,73]
52 Wochen	279	50,36 (10,427)	188	52,43 (10,161)	188	1,08 (9,395)	265	49,68 (11,163)	191	52,26 (10,574)	191	1,21 (9,249)	-0,12 (0,958) [-2,00;1,75]
SF-36 Domäne - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung[b]													
24 Wochen	279	46,67 (8,878)	243	47,12 (8,544)	243	0,69 (7,130)	265	46,52 (8,780)	239	47,55 (8,332)	239	0,77 (6,960)	-0,08 (0,642) [-1,34;1,18]
52 Wochen	279	46,67 (8,878)	188	48,48 (8,635)	188	1,53 (6,904)	265	46,52 (8,780)	192	48,00 (8,637)	192	1,08 (7,488)	0,45 (0,739) [-1,00;1,90]
SF-36 Domäne - Körperliche Funktionsfähigkeit[b]													
24 Wochen	278	48,75 (8,160)	243	49,90 (7,702)	242	0,86 (5,552)	265	48,09 (8,255)	239	49,11 (8,626)	239	0,71 (5,478)	0,15 (0,503) [-0,84;1,14]
52 Wochen	278	48,75 (8,160)	188	50,75 (6,871)	187	0,29 (5,574)	265	48,09 (8,255)	192	49,87 (8,527)	192	0,71 (6,389)	-0,42 (0,615) [-1,63;0,79]
SF-36 Domäne - Körperliche Rollenfunktion[b]													
24 Wochen	279	48,18 (8,698)	243	48,29 (8,515)	243	-0,01 (7,026)	265	46,88 (9,076)	239	48,03 (8,929)	239	0,87 (8,679)	-0,88 (0,720) [-2,29;0,53]
52 Wochen	279	48,18 (8,698)	188	49,96 (7,657)	188	0,47 (6,975)	265	46,88 (9,076)	192	49,16 (8,402)	192	1,31 (9,301)	-0,84 (0,842) [-2,49;0,81]

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
SF-36 Domäne - Emotionale Rollenfunktion[b]													
24 Wochen	279	47,99 (9,623)	243	48,09 (10,027)	243	-0,06 (9,031)	265	46,14 (11,044)	239	48,13 (10,395)	239	1,60 (9,960)	-1,66 (0,866) [-3,36;0,04]
52 Wochen	279	47,99 (9,623)	188	48,65 (9,072)	188	-0,32 (9,080)	265	46,14 (11,044)	192	49,55 (9,424)	192	2,07 (10,265)	**-2,38 (0,994) [-4,33;-0,44]** SMD (SE) [95%-KI]: **-0,25 (0,103) [-0,45;-0,04]**
SF-36 Domäne - Soziale Funktionsfähigkeit[b]													
24 Wochen	279	50,19 (8,506)	243	50,43 (9,111)	243	0,14 (7,820)	265	49,72 (8,965)	239	50,44 (8,983)	239	0,36 (8,181)	-0,21 (0,729) [-1,64;1,22]
52 Wochen	279	50,19 (8,506)	188	50,83 (9,005)	188	0,32 (7,595)	265	49,72 (8,965)	191	52,14 (8,122)	191	1,44 (8,142)	-1,12 (0,809) [-2,71;0,46]
SF-36 Domäne - Psychisches Wohlbefinden[b]													
24 Wochen	279	49,81 (9,702)	243	48,93 (9,484)	243	-0,83 (7,412)	265	49,43 (9,614)	239	50,45 (9,685)	239	0,47 (7,854)	-1,30 (0,696) [-2,66;0,06]
52 Wochen	279	49,81 (9,702)	188	50,57 (9,211)	188	0,52 (7,799)	265	49,43 (9,614)	191	52,40 (8,628)	191	1,23 (7,619)	-0,71 (0,792) [-2,27;0,84]

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**

a: Behandlungsunterschied nicht adjustiert

b: Basierend auf T-Scores, abgeleitet aus der US-Allgemeinbevölkerung 2009, der Ausgangswert ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor Randomisierung, Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ein höherer Score steht für einen besseren Gesundheitszustand.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form (36) Health Survey; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Studie DapaZu

Patienten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen nach 24 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,79 Punkte, Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigen nach 24 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,71 Punkte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant. Patienten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 1,01 Punkte, Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigen nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,78 Punkte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant.

Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen bezüglich des MCS nach 24 Wochen im Mittel eine Verschlechterung von -0,61 Punkte, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe Patienten im Mittel eine Verbesserung um 0,67 Punkte zeigen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für den MCS nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich des MCS zeigen Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung um 0,08 Punkte, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe Patienten im Mittel eine Verbesserung um 1,46 Punkte zeigen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist auch für den MCS nicht statistisch signifikant.

Für die einzelnen Domänen des SF-36 (Vitalität, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu Woche 24 und zu Woche 52.

Für die Domäne emotionale Rollenfunktion zeigt sich nach 24 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, nach 52 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht klinisch relevant. Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen nach 52 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um -0,32 Punkte, wohingegen Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Verbesserung um 2,07 Punkte zeigen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HFS-II Worry Subscale) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**						**Metformin+Glimepirid**						
HFS-II Worry Subscale Gesamtscore[b]													
24 Wochen	278	0,47 (0,675)	243	0,45 (0,609)	243	-0,03 (0,565)	265	0,39 (0,556)	238	0,40 (0,585)	238	0,03 (0,527)	-0,07 (0,050) [-0,16;0,03]
52 Wochen	278	0,47 (0,675)	187	0,39 (0,607)	187	-0,03 (0,530)	265	0,39 (0,556)	192	0,36 (0,534)	192	0,02 (0,420)	-0,04 (0,049) [-0,14;0,05]

a: Behandlungsunterschied nicht adjustiert

b: Der Ausgangswert ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor Randomisierung. Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Geringere Scores sind mit weniger Angst assoziiert.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Studie DapaZu

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigt sich nach 24 Wochen im Mittel eine Verbesserung des HFS-II Gesamtscore um -0,03 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich nach 24 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um 0,03 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigt sich nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des HFS-II Gesamtscore um -0,03 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich nach 52 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um 0,02 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (IWQOL-Lite survey) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**						**Metformin+Glimepirid**						
IWQOL-Lite survey Gesamtscore[b]													
24 Wochen	279	83,42 (15,776)	242	86,03 (14,749)	242	2,76 (11,595)	265	83,53 (16,880)	239	84,84 (16,419)	239	0,95 (12,342)	1,81 (1,092) [-0,33;3,95]
52 Wochen	279	83,42 (15,776)	188	87,02 (15,360)	188	2,35 (13,658)	265	83,53 (16,880)	191	84,91 (19,222)	191	-0,26 (15,987)	2,61 (1,527) [-0,38;5,60]
IWQOL-Lite survey Domäne - Physische Funktion[b]													
24 Wochen	279	75,54 (19,566)	243	78,79 (19,115)	243	3,37 (13,833)	265	75,58 (20,643)	239	75,93 (21,061)	239	0,24 (15,992)	**3,13 (1,363) [0,46;5,80]** SMD (SE) [95%-KI]: **0,21 (0,091) [0,03;0,39]**
52 Wochen	279	75,54 (19,566)	188	80,84 (18,973)	188	2,30 (15,760)	265	75,58 (20,643)	192	76,16 (23,381)	192	-0,82 (18,623)	3,11 (1,768) [-0,35;6,58]

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
IWQOL-Lite survey Domäne – Selbstwertgefühl[b]													
24 Wochen	279	82,64 (22,239)	243	86,83 (20,576)	243	4,41 (16,382)	265	84,82 (21,383)	239	87,34 (19,555)	239	1,61 (15,459)	2,80 (1,451) [-0,05;5,64]
52 Wochen	279	82,64 (22,239)	188	88,26 (19,296)	188	4,79 (16,813)	265	84,82 (21,383)	192	87,33 (22,076)	192	-0,20 (19,596)	**4,99 (1,872) [1,32;8,66]** SMD (SE) [95%-KI]: **0,27 (0,103) [0,07;0,47]**
IWQOL-Lite survey Domäne – Sexualleben[b]													
24 Wochen	271	86,90 (21,032)	235	88,56 (20,237)	234	2,19 (20,681)	258	83,91 (24,826)	233	87,69 (21,615)	231	2,81 (18,918)	-0,62 (1,838) [-4,23;2,98]
52 Wochen	271	86,90 (21,032)	183	87,98 (19,649)	182	0,58 (18,936)	258	83,91 (24,826)	185	88,85 (20,777)	185	3,18 (23,818)	-2,59 (2,244) [-6,99;1,81]
IWQOL-Lite survey Domäne – Belastbarkeit[b]													
24 Wochen	279	92,76 (15,182)	242	93,62 (13,211)	242	1,01 (15,042)	265	93,40 (14,426)	239	93,87 (13,932)	239	0,40 (12,525)	0,61 (1,261) [-1,86;3,09]
52 Wochen	279	92,76 (15,182)	188	93,96 (13,705)	188	1,99 (16,934)	265	93,40 (14,426)	192	92,73 (17,781)	192	-1,48 (16,164)	**3,48 (1,699) [0,15;6,81]** SMD (SE) [95%-KI]: **0,21 (0,103) [0,01;0,41]**

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
IWQOL-Lite survey Domäne – Arbeitsleben[b]													
24 Wochen	279	91,49 (15,879)	242	91,86 (13,101)	242	0,57 (15,717)	265	90,42 (16,776)	239	91,03 (16,199)	239	0,44 (14,172)	0,12 (1,364) [-2,55;2,80]
52 Wochen	279	91,49 (15,879)	188	92,09 (14,588)	188	0,23 (16,458)	265	90,42 (16,776)	191	90,67 (18,672)	191	-0,82 (17,336)	1,05 (1,736) [-2,35;4,45]

a: Behandlungsunterschied nicht adjustiert

b: Der Ausgangswert ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor Randomisierung. Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Basierend auf transformierten Scores 0 (schlechtester möglicher Wert) und 100 (bester möglicher Wert)

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Studie DapaZu

Für den IWQOL-Lite survey Gesamtscore zeigt sich bei Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mittlere Verbesserung um 2,76 Punkte und bei Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine mittlere Verbesserung von 0,95 Punkten zu Woche 24. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant. Für den IWQOL-Lite survey Gesamtscore zeigt sich zu Woche 52 bei Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mittlere Verbesserung um 2,35 Punkte und bei Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine mittlere Verschlechterung von -0,26 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Für die Domäne physische Funktion zeigt sich zu Woche 24 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 3,37 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 0,24 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin, jedoch nicht klinisch relevant. Zu Woche 52 zeigt sich für die Domäne physische Funktion bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 2,30 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -0,82 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant.

Für die Domäne Selbstwertgefühl zeigt sich bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin zu Woche 24 im Mittel eine Verbesserung um 4,41 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 1,61 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant. Zu Woche 52 zeigt sich für die Domäne Selbstwertgefühl bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 4,79 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -0,20 Punkte zu Woche 52. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe, jedoch nicht klinisch relevant.

Für die Domäne Sexualleben zeigt sich zu Woche 24 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 2,19 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 2,81 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant. Zu Woche 52 zeigt sich für die Domäne Sexualleben bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 0,58 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 3,18 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Für die Domäne Belastbarkeit zeigt sich zu Woche 24 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 1,01 Punkte, in der

Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 0,40 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant. Für die Domäne Belastbarkeit zeigt sich zu Woche 52 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 1,99 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -1,48 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin, jedoch nicht klinisch relevant.

Für die Domäne Arbeitsleben zeigt sich zu Woche 24 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 0,57 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 0,44 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant. Zu Woche 52 zeigt sich für die Domäne Arbeitsleben bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 0,23 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -0,82 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant.

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Verbesserung der Lebensqualität ist eines der Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2017a) (mit Bezug auf die Anforderungen der EMA) ausgeführt, sollen zur Erfassung der Lebensqualität nur Instrumente eingesetzt werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen für die Indikation Typ-2-Diabetes mellitus verschiedene generische sowie krankheitsspezifische Fragebögen zur Verfügung. Der generische Fragebogen SF-36 (Ware & Sherbourne, 1992) ist dafür entwickelt worden, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in speziellen Populationen mit diversen chronischen Erkrankungen (darunter auch Diabetes (Nerenz et al., 1992)) zu erfassen. Der Fragebogen deckt alle wichtigen Domänen der allgemeinen Lebensqualität mit den Domänen Vitalität, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Körperliche

Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Soziale Funktionsfähigkeit und Psychisches Wohlbefinden ab. Als krankheitsspezifischer Fragebogen für Diabetes mellitus wurde der HFS-II (Stargardt et al., 2009) herangezogen, um die krankheitsspezifische Lebensqualität zu adressieren. Der HFS-II ist ein verlässliches und valides Messinstrument, um die Angst vor Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes-Patienten zu messen. Mit dem IWQOL-Lite survey steht ein für diese Indikation relevanter, gewichtsspezifischer Fragebogen zur Verfügung (Kolotkin et al., 2001; Kolotkin & Crosby, 2002), der auch für Deutschland validiert ist (Mueller et al., 2011). In der Studie DapaZu wurde die Lebensqualität anhand dieser Fragebögen erhoben.

Der in der Studie DapaZu erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL sowie die in den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb in hohem Maße auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4–62: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DapaZu	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse [a,b] Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse[a,b] Abbrüche der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse[a,b] Todesfälle[b] Anteil an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde und daher im CRF als unerwünschtes Ereignis erfasst wurde. [a,b] Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien[a,b] Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Raten von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse[b]: • Genitalinfektionen • Genitalinfektionen nach Geschlecht • Antimikrobielle Behandlung bei Genitalinfektionen nach Geschlecht • Antimikrobielle Behandlung bei Harnwegsinfektionen nach Geschlecht • Harnwegsinfektion • Harnwegsinfektion nach Geschlecht • Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen • Volumenmangel • Knochenbrüche • Lebererkrankungen • Überempfindlichkeitsreaktionen

Studie	Operationalisierung
	• Schwere Hautreaktionen • Gastroenteritis und obere Atemwegsinfekte • Verringerte Lymphozytenanzahl • Pankreatitis • Alle bösartigen Tumore • Bestätigte adjudizierte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Herzinsuffizienz • Diabetische Ketoazidose Unerwünschte Ereignisse nach SOC[b]
D1690C00004	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse[c] Todesfälle Genital- bzw. Harnwegsinfektion Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden kardialen Ereignis innerhalb von 52 bzw. 208 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für kardiale Ereignisse). Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Erkrankung des Nervensystems innerhalb von 52 bzw. 208 Wochen. Die Erhebung der Erkrankungen des Nervensystems erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für Erkrankungen des Nervensystems).
a: Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten b: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten c: Für die Studie D1690C00004 entspricht die Operationalisierung des Abbruchs der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse dem Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. CRF: Case Report Form; SOC: System Organ Class	

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

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

Tabelle 4–63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DapaZu	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig/ hoch[a]
D1690C00004	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig/ hoch[b]

a: Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch für die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class; Einstufung des Verzerrungspotenzials als niedrig für alle anderen unerwünschten Ereignisse

b: Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch für die schwerwiegenden kardialen Ereignisse und die schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems; Einstufung des Verzerrungspotenzials als niedrig für alle anderen unerwünschten Ereignisse

ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie DapaZu

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Studie DapaZu fortlaufend ab dem Zeitpunkt, zu dem die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, bis zur 13. Visite (Follow-up). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (SAS). Der Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde basierend auf dem Randomized Analysis Set ausgewertet. Es wurden alle Ereignisse berücksichtigt, unabhängig von der Einnahme von Notfallmedikation. Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und den Anteil an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie wird eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in die nur Ereignisse einbezogen werden, die vor Einnahme der Notfallmedikation auftraten. Hypoglykämie-Ereignisse wurden auf einer separaten Seite des Prüfbogens (CRF) erfasst. Daher wurden Hypoglykämien nur dann im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst, wenn die Kriterien für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfüllt wurden. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Da alle unerwünschten Ereignisse nach SOC betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotenzial der unerwünschten Ereignisse nach

SOC als hoch eingestuft wird. Das Verzerrungspotenzial für die restlichen unerwünschten Ereignisse ist niedrig.

Studie D1690C00004

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie ist 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 vergleichbare Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (SAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst und der Preferred Terms (PT) fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt extrahiert. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-SOC kardiale Ereignisse vor. In der SOC-Ebene sind diese Ereignisse angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus der jeweiligen 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 vergleichbare Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (SAS). Da alle kardialen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotenzial der Endpunkte als hoch eingestuft wird.

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems wurden im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst und der PT fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt extrahiert. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-SOC Erkrankungen des Nervensystems vor. In der SOC Ebene sind diese 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 vergleichbare Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (SAS). Da alle schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch eingestuft wird. Weitere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 208 der Studie D1690C00004 wurden im Rahmen

dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. Eine Übersicht der UE nach SOC und PT bezogen auf die Zielpopulation der Studie D1690C00004 befindet sich in Modul 5.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Gesamtrate UE[d,e,g]							
52 Wochen	282	167 (59,2)	267	142 (53,2)	1,28 [0,91;1,79]; 0,1544	1,11 [0,96;1,29]; 0,1559	0,06 [-0,02;0,14]; 0,1535
Gesamtrate UE[d,f,g]							
52 Wochen	282	168 (59,6)	267	148 (55,4)	1,18 [0,84;1,66]; 0,3263	1,07 [0,93;1,24]; 0,3274	0,04 [-0,04;0,12]; 0,3259
Gesamtrate SUE[d,e,g]							
52 Wochen	282	33 (11,7)	267	29 (10,9)	1,09 [0,64;1,85]; 0,7558	1,08 [0,67;1,72]; 0,7559	0,01 [-0,04;0,06]; 0,7555
Gesamtrate SUE[d,f,d]							
52 Wochen	282	35 (12,4)	267	32 (12,0)	1,04 [0,62;1,74]; 0,8788	1,04 [0,66;1,62]; 0,8788	0,00 [-0,05;0,06]; 0,8787
Abbrüche der Behandlung aufgrund UE[d,e,g]							
52 Wochen	282	23 (8,2)	267	11 (4,1)	2,07 [0,99;4,33]; 0,0542	1,98 [0,98;3,98]; 0,0554	**0,04 [0,00;0,08]; 0,0472**
Abbrüche der Behandlung aufgrund UE[d,f,g]							
52 Wochen	282	24 (8,5)	267	12 (4,5)	1,98 [0,97;4,04]; 0,0615	1,89 [0,97;3,71]; 0,0627	0,04 [-0,00;0,08]; 0,0547

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert	RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert	ARR[c] [95%-KI]; p-Wert
Todesfälle[d,f,g]							
52 Wochen	282	0 (0,0)	267	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
Hypoglykämien[d,e,g,h]							
52 Wochen	282	0 (0,0)	267	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
Hypoglykämien[d,f,g,h]							
52 Wochen	282	0 (0,0)	267	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
Studienabbrüche aufgrund Hypoglykämien[e]							
52 Wochen	282	0 (0,0)	267	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
Studienabbrüche aufgrund Hypoglykämien[f]							
52 Wochen	282	0 (0,0)	267	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse[i]							
52 Wochen	283	6 (1,9)	268	2 (0,6)	2,88 [0,58;14,40]; 0,1975	2,84 [0,58;13,95]; 0,1985	0,01 [-0,01;0,03]; 0,1715

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell ohne Adjustierung.

b: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

c: nicht adjustiert

d: UE/SUE mit Startdatum an oder nach dem Datum der Gabe der ersten Dosis bis einschließlich vier Tage (UE)/30 Tage (SUE) nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation. MedDRA Version 19.1.

e: Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

f: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

g: Safety Analysis Set

h: Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurden und daher im CRF als unerwünschtes Ereignis erfasst wurden.

i: Randomized Analysis Set

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; CRF: Case Report Form; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie DapaZu

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl bei Betrachtung der Daten exklusive der Patienten, die

Notfallmedikation (Insulin) erhielten, als auch bei Betrachtung der Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Abbrüche der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse. Insgesamt 8,2% (exklusive Patienten mit Notfallmedikation) bzw. 8,5% (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) der Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 4,1% (exklusive Patienten mit Notfallmedikation) bzw. 4,5% (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) der Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe wiesen einen Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse auf. Todesfälle traten in keinem der beiden betrachteten Behandlungsarme auf.

Hypoglykämien, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden und im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden, traten in beiden Armen gar nicht auf. Darüber hinaus traten in keiner der beiden Gruppen Studienabbrüche aufgrund Hypoglykämien auf. Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichs-therapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Genitalinfektionen[d]							
52 Wochen	282	22 (7,8)	267	2 (0,7)	**11,21 [2,61;48,16]; 0,0012**	**10,41 [2,47;43,86]; 0,0014**	**0,07 [0,04;0,10]; <0,0001**
Genitalinfektionen nach Geschlecht[d]							
52 Wochen							
Frauen	101	9 (8,9)	86	2 (2,3)	4,11 [0,86;19,56]; 0,0759	3,83 [0,85;17,26]; 0,0802	**0,07 [0,00;0,13]; 0,0439**
Männer	181	13 (7,2)	181	0 (0,0)	**29,08 [1,72;493,05]; 0,0196**	**27,00 [1,62;450,80]; 0,0218**	**0,07 [0,03;0,11]; 0,0002**

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichs-therapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
Antimikrobielle Behandlung bei Genitalinfektionen nach Geschlecht[d]							
52 Wochen							
Frauen	101	8 (7,9)	86	2 (2,3)	3,61 [0,75;17,49]; 0,1105	3,41 [0,74;15,61]; 0,1147	0,06 [-0,01;0,12]; 0,0748
Männer	181	10 (5,5)	181	0 (0,0)	**22,22 [1,29;382,18]; 0,0326**	**21,00 [1,24;355,71]; 0,035**	**0,06 [0,02;0,09]; 0,0011**
Antimikrobielle Behandlung bei Harnwegsinfektionen nach Geschlecht[d]							
52 Wochen							
Frauen	101	10 (9,9)	86	6 (7,0)	1,47 [0,51;4,21]; 0,4782	1,42 [0,54;3,75]; 0,4796	0,03 [-0,05;0,11]; 0,4700
Männer	181	6 (3,3)	181	2 (1,1)	3,07 [0,61;15,41]; 0,1733	3,00 [0,61;14,67]; 0,1748	0,02 [-0,01;0,05]; 0,1515
Harnwegsinfektion[d]							
52 Wochen	282	19 (6,7)	267	10 (3,7)	1,86 [0,85;4,07]; 0,1223	1,80 [0,85;3,80]; 0,1235	0,03 [-0,01;0,07]; 0,1137
Harnwegsinfektion nach Geschlecht[d]							
52 Wochen							
Frauen	101	10 (9,9)	86	6 (7,0)	1,47 [0,51;4,21]; 0,4782	1,42 [0,54;3,75]; 0,4796	0,03 [-0,05;0,11]; 0,47
Männer	181	9 (5,0)	181	4 (2,2)	2,32 [0,70;7,66]; 0,1690	2,25 [0,71;7,17]; 0,1705	0,03 [-0,01;0,07]; 0,1567
Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen[d]							
52 Wochen	282	11 (3,9)	267	7 (2,6)	1,51 [0,58;3,95]; 0,4033	1,49 [0,59;3,78]; 0,4038	0,01 [-0,02;0,04]; 0,3975
Volumenmangel[d]							
52 Wochen	282	2 (0,7)	267	1 (0,4)	1,90 [0,17;21,08]; 0,6011	1,89 [0,17;20,76]; 0,6013	0,00 [-0,01;0,02]; 0,5918

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert	RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert	ARR[c] [95%-KI]; p-Wert
Knochenbrüche[d]							
52 Wochen	282	1 (0,4)	267	1 (0,4)	0,95 [0,06;15,21]; 0,9691	0,95 [0,06;15,06]; 0,9691	0,00 [-0,01;0,01]; 0,9691
Lebererkrankungen[d]							
52 Wochen	282	2 (0,7)	267	6 (2,2)	0,31 [0,06;1,55]; 0,1545	0,32 [0,06;1,55]; 0,1555	-0,02 [-0,04;0,00]; 0,1375
Überempfindlichkeitsreaktionen[d]							
52 Wochen	282	3 (1,1)	267	5 (1,9)	0,56 [0,13;2,38]; 0,4353	0,57 [0,14;2,35]; 0,4356	-0,01 [-0,03;0,01]; 0,4324
Schwere Hautreaktionen[d]							
52 Wochen	282	2 (0,7)	267	3 (1,1)	0,63 [0,10;3,79]; 0,6126	0,63 [0,11;3,75]; 0,6127	-0,00 [-0,02;0,01]; 0,6116
Gastroenteritis und obere Atemwegsinfekte[d]							
52 Wochen	282	48 (17,0)	267	45 (16,9)	1,01 [0,65;1,58]; 0,9583	1,01 [0,70;1,46]; 0,9583	0,00 [-0,06;0,06]; 0,9583
Verringerte Lymphozytenanzahl[d]							
52 Wochen	282	0 (0,0)	267	0 (0,0)	Nicht berechenbar		
Pankreatitis[d]							
52 Wochen	282	0 (0,0)	267	1 (0,4)	0,31 [0,01;7,75]; 0,4793	0,32 [0,01;7,72]; 0,4795	-0,00 [-0,01;0,00]; 0,3164
Alle bösartigen Tumore[d]							
52 Wochen	282	1 (0,4)	267	0 (0,0)	2,85 [0,12;70,29]; 0,5218	2,84 [0,12;69,44]; 0,522	0,00 [-0,00;0,01]; 0,3165
Bestätigte adjudizierte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[d]							
52 Wochen	282	0 (0,0)	267	1 (0,4)	0,31 [0,01;7,75]; 0,4793	0,32 [0,01;7,72]; 0,4795	-0,00 [-0,01;0,00]; 0,3164
Herzinsuffizienz[d]							
52 Wochen	282	1 (0,4)	267	4 (1,5)	0,23 [0,03;2,11]; 0,1952	0,24 [0,03;2,10]; 0,1961	-0,01 [-0,03;0,00]; 0,1649

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichs-therapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert	RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert	ARR[c] [95%-KI]; p-Wert
Diabetische Ketoazidose[d]							
52 Wochen	282	0 (0,0)	267	0 (0,0)	Nicht berechenbar		

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell ohne Adjustierung.

b: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

c: nicht adjustiert

d: UE/SUE mit Startdatum an oder nach dem Datum der Gabe der ersten Dosis bis einschließlich vier Tage (UE)/30 Tage (SUE) nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation. Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten. Analyse basierend auf dem Safety Analysis Set. MedDRA Version 19.1.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie DapaZu

Hinsichtlich der Genitalinfektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe weisen 7,8% der Patienten Genitalinfektionen auf, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe sind es 0,7% der Patienten. Ebenso zeigt sich bei der getrennten Betrachtung der Genitalinfektionen nach Geschlecht für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin. Die aufgetretenen Genitalinfektionen waren, bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und traten in beiden Behandlungsgruppen pro Patient in der Regel nur einmal auf (AstraZeneca, 2017a). Insgesamt führte nur bei drei Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm eine Genitalinfektion zum Abbruch der Therapie (Kapitel 11.4.3; (AstraZeneca, 2017a)).

Für die antimikrobielle Behandlung bei Genitalinfektionen nach Geschlecht zeigt sich nur für die Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für Harnwegsinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei der getrennten Analyse nach Geschlecht kann weder für Frauen noch für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Ebenso kann für die Analyse der antimikrobiellen Behandlung bei

Harnwegsinfektionen nach Geschlecht weder für Frauen noch für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Für die restlichen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen, Volumenmangel, Knochenbrüche, Lebererkrankungen, Überempfindlichkeitsreaktionen, schwere Hautreaktionen, Gastroenteritis und obere Atemwegsinfekte, Pankreatitis, alle bösartigen Tumore, bestätigte adjudizierte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und Herzinsuffizienz). Diabetische Ketoazidose und verringerte Lymphozytenanzahl traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems[d]							
52 Wochen	282	3 (1,1)	267	3 (1,1)	0,95 [0,19;4,73]; 0,9463	0,95 [0,19;4,65]; 0,9463	-0,00 [-0,02;0,02]; 0,9464
Kardiale Erkrankungen[d]							
52 Wochen	282	13 (4,6)	267	14 (5,2)	0,87 [0,40;1,89]; 0,7317	0,88 [0,42;1,84]; 0,7317	-0,01 [-0,04;0,03]; 0,7319
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[d]							
52 Wochen	282	5 (1,8)	267	8 (3,0)	0,58 [0,19;1,81]; 0,3515	0,59 [0,20;1,79]; 0,3519	-0,01 [-0,04;0,01]; 0,3490
Endokrine Erkrankungen[d]							
52 Wochen	282	2 (0,7)	267	3 (1,1)	0,63 [0,10;3,79]; 0,6126	0,63 [0,11;3,75]; 0,6127	0,00 [-0,02;0,01]; 0,6116
Erkrankungen des Auges[d]							
52 Wochen	282	6 (2,1)	267	5 (1,9)	1,14 [0,34;3,78]; 0,8313	1,14 [0,35;3,68]; 0,8314	0,00 [-0,02;0,03]; 0,8309

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert	RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert	ARR[c] [95%-KI]; p-Wert
Gastrointestinale Erkrankungen[d]							
52 Wochen	282	33 (11,7)	267	29 (10,9)	1,09 [0,64;1,85]; 0,7558	1,08 [0,67;1,72]; 0,7559	0,01 [-0,04;0,06]; 0,7555
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[d]							
52 Wochen	282	11 (3,9)	267	9 (3,4)	1,16 [0,47;2,85]; 0,7407	1,16 [0,49;2,75]; 0,7407	0,01 [-0,03;0,04]; 0,7400
Hepatobiliäre Erkrankungen[d]							
52 Wochen	282	5 (1,8)	267	5 (1,9)	0,95 [0,27;3,30]; 0,9305	0,95 [0,28;3,23]; 0,9305	-0,00 [-0,02;0,02]; 0,9305
Erkrankungen des Immunsystems[d]							
52 Wochen	282	1 (0,4)	267	1 (0,4)	0,95 [0,06;15,21]; 0,9691	0,95 [0,06;15,06]; 0,9691	0,00 [-0,01;0,01]; 0,9691
Infektionen und Infestationen[d]							
52 Wochen	282	90 (31,9)	267	74 (27,7)	1,22 [0,85;1,76]; 0,2829	1,15 [0,89;1,49]; 0,2839	0,04 [-0,03;0,12]; 0,2815
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen[d]							
52 Wochen	282	12 (4,3)	267	12 (4,5)	0,94 [0,42;2,14]; 0,8911	0,95 [0,43;2,07]; 0,8911	-0,00 [-0,04;0,03]; 0,8912
Untersuchungen[d]							
52 Wochen	282	16 (5,7)	267	13 (4,9)	1,18 [0,55;2,49]; 0,6738	1,17 [0,57;2,38]; 0,6739	0,01 [-0,03;0,05]; 0,6728
Metabolismus und Ernährungserkrankungen[d]							
52 Wochen	282	13 (4,6)	267	11 (4,1)	1,12 [0,49;2,56]; 0,7790	1,12 [0,51;2,45]; 0,7791	0,00 [-0,03;0,04]; 0,7786
Muskoskelettale und Bindegewebserkrankungen[d]							
52 Wochen	282	28 (9,9)	267	38 (14,2)	0,66 [0,40;1,12]; 0,1230	0,70 [0,44;1,10]; 0,1238	-0,04 [-0,10;0,01]; 0,1220

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert	RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert	ARR[c] [95%-KI]; p-Wert
Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neoplasmen (inklusive Zysten und Polypen)[d]							
52 Wochen	282	6 (2,1)	267	4 (1,5)	1,43 [0,40;5,12]; 0,5833	1,42 [0,41;4,98]; 0,5835	0,01 [-0,02;0,03]; 0,5796
Erkrankungen des Nervensystems[d]							
52 Wochen	282	30 (10,6)	267	23 (8,6)	1,26 [0,71;2,24]; 0,4230	1,23 [0,74;2,07]; 0,4235	0,02 [-0,03;0,07]; 0,4207
Psychiatrische Erkrankungen[d]							
52 Wochen	282	6 (2,1)	267	8 (3,0)	0,70 [0,24;2,06]; 0,5207	0,71 [0,25;2,02]; 0,5209	-0,01 [-0,04;0,02]; 0,5205
Nieren- und Harnwegserkrankungen[d]							
52 Wochen	282	16 (5,7)	267	14 (5,2)	1,09 [0,52;2,27]; 0,8246	1,08 [0,54;2,17]; 0,8246	0,00 [-0,03;0,04]; 0,8243
Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen[d]							
52 Wochen	282	17 (6,0)	267	6 (2,2)	**2,79 [1,08;7,19]; 0,0335**	**2,68 [1,07;6,70]; 0,0346**	**0,04 [0,00;0,07]; 0,0246**
Atemwegs-, Brust- und Mediastinalerkrankungen[d]							
52 Wochen	282	15 (5,3)	267	10 (3,7)	1,44 [0,64;3,27]; 0,3790	1,42 [0,65;3,11]; 0,3795	0,02 [-0,02;0,05]; 0,3742
Haut- und Unterhautgewebserkrankungen[d]							
52 Wochen	282	9 (3,2)	267	15 (5,6)	0,55 [0,24;1,29]; 0,1700	0,57 [0,25;1,28]; 0,1708	-0,02 [-0,06;0,01]; 0,1669
Vaskuläre Erkrankungen[d]							
52 Wochen	282	11 (3,9)	267	12 (4,5)	0,86 [0,37;1,99]; 0,7288	0,87 [0,39;1,93]; 0,7288	-0,01 [-0,04;0,03]; 0,7290

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Behandlungseffekt		
	N n (%)	N n (%)	OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert	RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert	ARR[c] [95%-KI]; p-Wert

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell ohne Adjustierung.

b: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

c: nicht adjustiert

d: UE/SUE mit Startdatum an oder nach dem Datum der Gabe der ersten Dosis bis einschließlich vier Tage (UE)/30 Tage (SUE) nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation. Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten. Analyse basierend auf dem Safety Analysis Set. MedDRA Version 19.1.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie DapaZu

Für die Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Dapagliflozin. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe haben 6,0% der Patienten bis zu Woche 52 mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe weisen 2,2% der Patienten mindestens ein Ereignis auf.

Für alle anderen unerwünschten Ereignisse nach SOC (Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems, Kardiale Erkrankungen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Endokrine Erkrankungen, Erkrankungen des Auges, Gastrointestinale Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Hepatobiliäre Erkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Infektionen und Infestationen, Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen, Untersuchungen, Metabolismus und Ernährungserkrankungen, Muskoskelettale und Bindegewebserkrankungen, Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neoplasmen [inklusive Zysten und Polypen], Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen, Nieren- und Harnwegserkrankungen, Atemwegs-, Brust- und Mediastinalerkrankungen, Haut- und Unterhautgewebserkrankungen, Vaskuläre Erkrankungen) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 4–67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**N**	**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*, n (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, n (%)**	**Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse*, n (%)**	**Todesfälle, n (%)**
D1690C00004					
Nach 52 Wochen					
Metformin+Dapagliflozin	201	161 (80,1)	18 (9,0)	9 (4,5)	0
Metformin+Glipizid	193	155 (80,3)	28 (14,5)	10 (5,2)	3 (1,6)
OR [95%-KI]		0,99 [0,60;1,62]	0,58 [0,31;1,09]	0,86 [0,34;2,16]	0,14 [0,01;2,63]
Nach 208 Wochen					
Metformin+Dapagliflozin	201	179 (89,1)	39 (19,4)	16 (8,0)	2 (1,0)
Metformin+Glipizid	193	167 (86,5)	43 (22,3)	18 (9,3)	4 (2,1)
OR [95%-KI]		1,27 [0,69;2,32]	0,84 [0,52;1,37]	0,84 [0,42;1,70]	0,47 [0,09;2,62]

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

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studie D1690C00004

Zwischen den Behandlungsgruppen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glipizid war die Gesamtrate der Patienten, die in der Behandlungsphase von 52 Wochen mindestens ein unerwünschtes Ereignis hatten (80,1% versus 80,3%), die Gesamtrate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (9,0% versus 14,5%) sowie der Anteil der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Behandlung abbrachen (4,5% versus 5,2%) ähnlich. Auch in der Verlängerungsphase bis nach 208 Wochen ergaben sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Insgesamt gab es bis zum Zeitpunkt nach 208 Wochen 2 Todesfälle in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 4 Todesfälle in der Metformin+Glipizid-Gruppe. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen fanden sich zu keinem Zeitpunkt.

Dapagliflozin 10 mg wurde von der EMA zugelassen, weil diese Dosierung das beste Wirksamkeits-/Sicherheitsprofil von allen getesteten Dosierungen von Dapagliflozin hat. Während unter niedrigen Dosierungen die Wirksamkeit reduziert war, wurden keine größeren

Unterschiede in der Verträglichkeit gesehen. Im Kapitel 4.8 der Fachinformation wird ebenfalls auf diesen Umstand verwiesen „Die folgenden Nebenwirkungen […] Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden.“ (AstraZeneca GmbH, 2017a) Eine Behandlung mit weniger als 10 mg Dapagliflozin stellt also eine Unterschätzung des Nutzens von Dapagliflozin dar und kann nicht als Vorteil zugunsten der Substanz gewertet werden. Dass die Verträglichkeit nicht wesentlich dosisabhängig ist, kann aus Ergebnissen vieler Studien abgeleitet werden, in denen alle drei Dosierungen nebeneinander getestet wurden. Eine solche Studie ist die Studie MB1020014, in der Patienten mit einer Metformintherapie randomisiert wurden zu Dapagliflozin 2,5 mg; 5 mg oder 10 mg und Placebo.

Dapagliflozin
BMS-512148

MB102014
102-Week ST + LT Final Clinical Study Report

Table 8.1: Overall Adverse Events Summary, Short-term Plus Long-term Period, Including Data after Rescue, Treated Subjects (MB1020014 ST + LT)

	Number (%) of Subjects			
	PLA + MET N = 137	DAPA 2.5MG + MET N = 137	DAPA 5MG + MET N = 137	DAPA 10MG + MET N = 135
AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	111 (81.0)	111 (81.0)	111 (81.0)	111 (82.2)
AT LEAST ONE HYPOGLYCEMIA	8 (5.8)	5 (3.6)	7 (5.1)	7 (5.2)
AT LEAST ONE AE OR HYPOGLYCEMIA	111 (81.0)	111 (81.0)	111 (81.0)	111 (82.2)
AT LEAST ONE RELATED ADVERSE EVENT	28 (20.4)	36 (26.3)	33 (24.1)	45 (33.3)
DEATHS	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0
AT LEAST ONE SAE	14 (10.2)	15 (10.9)	9 (6.6)	14 (10.4)
AT LEAST ONE RELATED SAE	3 (2.2)	0	2 (1.5)	1 (0.7)
SAE LEADING TO DISC. OF STUDY MED.	6 (4.4)	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)
AE LEADING TO DISC. OF STUDY MED.	9 (6.6)	7 (5.1)	5 (3.6)	6 (4.4)
HYPOGLYCEMIA LEADING TO DISC. OF STUDY MED.	0	0	0	0

Abbildung 6: Die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen aber auch mit Hypoglykämien unterscheidet sich nicht zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen (Bristol-Myers Squibb Company, 2010).

Tabelle 4–68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**N**	**Anzahl der Patienten mit Genitalinfektion, n (%)**	**Anzahl der Patienten mit Harnwegsinfektion, n (%)**
D1690C00004			
Nach 52 Wochen			
Metformin+Dapagliflozin	201	33 (16,4)	24 (11,9)
Metformin+Glipizid	193	6 (3,1)	8 (4,1)
OR [95%-KI]		**6,12 [2,50;14,97]**[§§]	**3,14 [1,37;7,16]**[§]
Nach 208 Wochen			
Metformin+Dapagliflozin	201	39 (19,4)	32 (15,9)
Metformin+Glipizid	193	10 (5,2)	15 (7,8)
OR [95%-KI]		**4,41 [2,13;9,11]**[§]	**2,25 [1,17;4,30]**[§]

[§§] p<0,0001

[§] p<0,05

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studie D1690C00004

Ergänzend zu den Daten der gesamten unerwünschten Ereignisse werden auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse dargestellt. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden im vorliegenden Dossier Ereignisse betrachtet, die von Wirkstoffklassenspezifischem Interesse sind. Für SGLT-2-Inhibitoren besteht hinsichtlich Genital- und Harnwegsinfektionen ein bekannter Klasseneffekt. Daher werden diese beiden unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse im Rahmen dieses Dossiers näher betrachtet. Für die Studienpopulation wurden für weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nur numerische Unterschiede hinsichtlich der Ereigniszahlen beobachtet (siehe auch Modul 5: Abschnitt 8.2.3.5 bis Abschnitt 8.2.3.10 im 208-week Clinical Study Report der Studie D1690C00004 (AstraZeneca, 2013)). Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier nur Genital- und Harnwegsinfektionen als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse näher betrachtet. Die Symptome zu Genital- und Harnwegsinfektionen wurden proaktiv von den Prüfärzten bei jeder Visite erfragt und dokumentiert. Da die Symptome häufig nur im Nachhinein erfragt werden konnten und ein Kulturnachweis dann nicht mehr möglich war, wurden unter dem Endpunkt unspezifische Symptome wie häufiger Harndrang, Genitalrötung, –juckreiz oder Dysurie, sowie nachgewiesene Genital- und Harnwegsinfektionen aufsummiert.

Patienten unter Metformin+Dapagliflozin zeigten in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen sowie in der Verlängerungsphase bis nach 208 Wochen statistisch signifikant häufiger Genitalinfektionen bzw. Harnwegsinfektionen als die Gruppe mit Metformin+Glipizid. Sowohl die Genitalinfektionen als auch die Harnwegsinfektionen traten in beiden Behandlungsgruppen vornehmlich in den ersten 52 Wochen auf. Die Mehrzahl der Genitalinfektionen deutete auf Pilzinfektionen hin.

Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat, führten selten zum Studienabbruch und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Bei Betrachtung der Verträglichkeit von 5 mg und 10 mg Dapagliflozin über alle Studien hinweg zeigte die Häufigkeit der Harnwegs- oder Genitalinfektionen keine Dosisabhängigkeit.

Für die Zielpopulation werden die aufgetretenen Genital- und Harnwegsinfektionen nach 208 Wochen im Folgenden detailliert beschrieben:

Zwei Patienten (1%) in der mit Metformin+Dapagliflozin behandelten Gruppe brachen aufgrund einer Genitalinfektion und ein Patient (0,5%) aufgrund einer Harnwegsinfektion die Behandlung innerhalb des vierjährigen Behandlungszeitraums ab. In der Metformin+Glipizid-Gruppe wurde die Behandlung bei keinem Patienten wegen Harnwegs- oder Genitalinfektionen abgebrochen.

Da es sich bei dem hier berichteten Endpunkt um Symptome handelt, welche als Genital- und Harnwegsinfektionen gewertet wurden (wie z. B. Dysurie oder Juckreiz) und diese häufig nicht mit einer Laboruntersuchung auf entsprechende Keime bestätigt wurden, ist die Inzidenz der bestätigten Infekte geringer als die hier angegebenen Zahlen.

Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen nicht voneinander unterschied, ist nicht von einem zusätzlichen Nachteil auszugehen, da Patienten unter einer Behandlung mit Metformin+Glipizid unabhängig von den Hypoglykämien andere unerwünschte Ereignisse häufiger erleiden als Patienten unter Metformin+Dapagliflozin.

Daten zu **Hypoglykämien**, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, wurden im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe traten zu Woche 208 keine Ereignisse auf, während in der Metformin+Glipizid-Gruppe bei 1 Patient eine Hypoglykämie die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde, auftrat. Die Daten hierzu sind in Modul 5 abgelegt.

Tabelle 4–69: Ergebnisse für schwerwiegende kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**N**	**Gesamtrate schwerwiegende kardiale Ereignisse, n (%)**
D1690C00004		
Nach 52 Wochen		
Metformin+Dapagliflozin	201	4 (2,0)
Metformin+Glipizid	193	5 (2,6)
OR [95%-KI]		0,76 [0,20;2,89]
Nach 208 Wochen		
Metformin+Dapagliflozin	201	10 (5,0)
Metformin+Glipizid	193	5 (2,6)
OR [95%-KI]		1,97 [0,66;5,87]

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studie D1690C00004

Schwerwiegende kardiale Ereignisse traten über den Zeitraum von 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (2,0% unter Metformin+Dapagliflozin versus 2,6% unter Metformin+Glipizid). Im Zeitraum bis nach 208 Wochen hatten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 5,0% der Patienten ein schwerwiegendes kardiales Ereignis, wohingegen in der Metformin+Glipizid-Gruppe 2,6% der Patienten ein schwerwiegendes kardiales Ereignis hatten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen für diesen Endpunkt fanden sich nicht.

Tabelle 4–70: Ergebnisse für schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Studie	**N**	**Gesamtrate schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems, n (%)**
D1690C00004		
Nach 52 Wochen		
Metformin+Dapagliflozin	201	2 (1,0)
Metformin+Glipizid	193	1 (0,5)
OR [95%-KI]		1,93 [0,17;21,46]
Nach 208 Wochen		
Metformin+Dapagliflozin	201	5 (2,5)
Metformin+Glipizid	193	4 (2,1)
OR [95%-KI]		1,21 [0,32;4,56]

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studie D1690C00004

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems traten über den Zeitraum von 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (1,0% unter Metformin+Dapagliflozin versus 0,5% unter Metformin+Glipizid). Im Zeitraum bis nach 208 Wochen hatten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 2,5% der Patienten eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems, wohingegen in der Metformin+Glipizid-Gruppe bis zu diesem Zeitpunkt 2,1% der Patienten eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems hatten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen fanden sich zu keinem Zeitpunkt.

Zudem wurden weitere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 208 der Studie D1690C00004 im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. Eine Übersicht der UE nach SOC und PT bezogen auf die Zielpopulation der Studie D1690C00004 befindet sich in Modul 5.

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

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

Die Studien DapaZu und D1690C00004 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studien zu stark unterscheiden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie wird in der NVL unter den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen genannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Verringerung von Nebenwirkungen als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität wird zudem vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2017a).

Die in den Studien DapaZu und D1690C00004 erfassten Endpunkte spiegeln somit die in der aktuellen NVL wie den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung der Endpunkte entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Im Folgenden werden für die eingeschlossenen Studien die prädefinierten Subgruppen, sowie die in Abschnitt 4.2.5.5 der Dossiervorlage geforderten Subgruppen dargestellt.

Studie DapaZu

Für die Studie DapaZu werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre)
- Länder (Deutschland/restliche Länder)

Die Subgruppenanalyse nach den Merkmalen Geschlecht, Alter und Länder sind gemäß Dossiervorlage erforderlich und werden daher für alle Endpunkte der Studie DapaZu dargestellt.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum) wurden keine Subgruppenanalysen nach Zentrum durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Diabeteserkrankung war für die Studie DapaZu nicht erforderlich. Die Einteilung der Schweregradstufen richtet sich beim Diabetes bei den intensiver zu behandelnden Stufen in erster Linie nach der Notwendigkeit der Insulingabe in unterschiedlichen Stufen. Diabetes mellitus kann gemäß der DDG in die folgenden Typen eingeteilt werden (Kerner & Brückel, 2012):

- Typ-1-Diabetes: absoluter Insulinmangel; Insulinzufuhr lebensnotwendig
- Typ-2-Diabetes: kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz
- Andere Diabetestypen
- Gestationsdiabetes

Da die im Anwendungsgebiet Add-on Metformin betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe „Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht notwendig.

In der Studie DapaZu war für die Subgruppenanalyse eine Altersgrenze von <65, ≥65 - <75, ≥75 Jahren präspezifiziert. Es wurden insgesamt nur sehr wenige Patienten ≥75 Jahre in die Studie eingeschlossen, da gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Studie nur Patienten unter 75 Jahren eingeschlossen werden sollten. Daher ist die Wahl der Altersgrenze

(<65/≥65 Jahre) adäquat und Subgruppenanalysen werden entsprechend für <65-jährige und >65-jährige Patienten dargestellt.

Für die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Länder wurde für die Studie DapaZu die Einteilung in Deutschland und restliche Länder gewählt, um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext besser einschätzen zu können. Zu den restlichen Ländern gehören Slowakei, Ungarn, Polen und Tschechien.

Für den primären Endpunkt der Studie DapaZu (Veränderung des HbA1c zu Woche 52, MMRM) waren Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre, ≥65 - <75 Jahre, ≥75 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Rasse (weiß, schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch), eGFR (<30 mL/min/1,73 m^2, ≥30 -<45 mL/min/1,73 m^2, ≥45 -<60 mL/min/1,73 m^2, ≥60-<90 mL/min/1,73 m^2, ≥90 mL/min/1,73 m^2), HbA1c (<8%, ≥8%-<9%, ≥9%), Frauen nach Alter (≤50 Jahre, >50 Jahre) und Länder (Tschechien, Polen, Slowakei, Ungarn, Deutschland) präspezifiziert.

Für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c zu Woche 52, MMRM) werden zusätzlich zu den oben genannten Subgruppenanalysen die für diesen Endpunkt im Protokoll und SAP präspezifizierten Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen dargestellt:

- HbA1c-Ausgangswert (<8%/≥8%-<9%/≥9%)
- Frauen nach Alter (≤50 Jahre/>50 Jahre)
- eGFR-Ausgangswert (<90 mL/min/1,73 m^2/≥90 mL/min/1,73 m^2)

Die für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c zu Woche 52, MMRM) präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Rasse (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch) wurde nicht durchgeführt, da insgesamt nur fünf Patienten in den relevanten Armen der Studie DapaZu nicht der Gruppe weiß angehörten und daher eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll ist.

Die Wahl der Grenzen für die Subgruppenanalyse nach dem HbA1c-Ausgangswert (<8%/≥8%-<9%/≥9%) entspricht der in der Studie DapaZu präspezifizierten Grenze.

Für die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Frauen nach Alter wurde die in der Studie DapaZu a priori definierte Grenze von ≤50 Jahre/>50 Jahre verwendet.

Für den eGFR-Ausgangswert wurde eine Einteilung in <30, ≥30 - <45, ≥45 - <60, ≥60 - <90, ≥90 mL/min/1,73 m^2 a priori definiert. Der Anteil an Patienten in der Studie DapaZu mit einem eGFR-Ausgangswert kleiner als 60 mL/min/1,73 m^2 ist jedoch sehr gering, da diese Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien aus der Studie ausgeschlossen werden

sollten. Daher erscheint ein Trennpunkt von <90 mL/min/1,73 m^2/≥90 mL/min/1,73 m^2 für die Subgruppenanalyse nach eGFR-Ausgangswert als sinnvoll. Somit können Subgruppenanalysen für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung und Patienten ohne Nierenfunktionsstörung dargestellt werden.

Subgruppenanalysen werden in der Studie DapaZu nur für die primären Analysen dargestellt. Für Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nur ergänzend zu den primären Analysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse herangezogen werden. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden für die Studie DapaZu nur Subgruppenanalysen zu Woche 52 dargestellt. Subgruppenanalysen zu Woche 24 werden nicht dargestellt, da die Analysen zu Woche 24 nur ergänzend zu den Analysen zu Woche 52 herangezogen werden. Darüber hinaus werden für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse für die Endpunkte Genitalinfektionen nach Geschlecht, antimikrobielle Behandlung bei Genitalinfektionen nach Geschlecht und Harnwegsinfektionen nach Geschlecht der Studie DapaZu keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Endpunkte selbst Subgruppenanalysen darstellen. Eine Subgruppenanalyse dieser Endpunkte hätte eine sehr geringe Ereigniszahl in den jeweiligen Subgruppen zur Folge.

Studie D1690C00004

Für die Studie D1690C00004 werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für folgende Merkmale durchgeführt:

- Alter (<65 Jahre; ≥65 - <75 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Nüchternglukosewert (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)
- Länder (Argentinien; Deutschland; Frankreich; Italien; Mexiko; Niederlande; Schweden; Spanien; Südafrika; Vereinigtes Königreich [UK])

Aufgrund der geringen Patientenzahlen (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum) wurden keine Subgruppenanalysen nach Zentrum durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Diabeteserkrankung war für die Studie D1690C00004 nicht erforderlich. Die Einteilung der Schweregradstufen richtet sich beim Diabetes bei den intensiver zu behandelnden Stufen in erster Linie nach der Notwendigkeit der Insulingabe in unterschiedlichen Stufen. Diabetes mellitus kann gemäß der DDG in die folgenden Typen eingeteilt werden (Kerner & Brückel, 2012):

- Typ-1-Diabetes: absoluter Insulinmangel; Insulinzufuhr lebensnotwendig
- Typ-2-Diabetes: kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz
- Andere Diabetestypen
- Gestationsdiabetes

Da die im Anwendungsgebiet Add-on Metformin betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe „Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht notwendig.

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde analog zu der in der Studie geplanten Klassifizierung für das Alter gewählt. Der Trennpunkt erscheint insofern angemessen, als die DDG den älteren Patienten als „in der Regel älter als 65 Jahre“ definiert (Hader,C et al., 2004). Das entspricht annähernd den oben dargestellten a priori definierten Alters-Trennpunkten. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene (≥18 aber <65 Jahre) und ältere (≥65 aber <75 Jahre) Patienten dargestellt werden.

Der Trennpunkt für den Nüchternglukosewert wurde für die Studie D1690C00004 bei 160 mg/dL gewählt. Dieser Wert entspricht einem HbA1c-Wert von 7,4%.

Für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c zu Woche 52, LOCF) in der Studie D1690C00004 waren Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre, ≥65-<75 Jahre, ≥75 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Rasse (weiß, schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, andere), Ethnizität (Hispanic/Latino, kein Hispanic/Latino), BMI (<25 kg/m^2, ≥25 kg/m^2), HbA1c-Ausgangswert (<8%, ≥8%-<9%, ≥9%), Frauen nach Alter (≤50 Jahre, >50 Jahre), Region (Lateinamerika, Europa) und eGFR-Ausgangswert (<30, ≥30-<60, ≥60-<90, ≥90 mL/min/1,73 m^2) präspezifiziert.

Für den primären Endpunkt der Studie D1690C00004 wurden für die **Studienpopulation** alle präspezifizierten Subgruppen präsentiert: nach Alter (<65 Jahre, ≥65-<75 Jahre, ≥75 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Rasse (weiß, schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, andere), Ethnizität (Hispanic/Latino, kein Hispanic/Latino), BMI (<25 kg/m^2, ≥25 kg/m^2), HbA1c-Ausgangswert (<8%, ≥8%-<9%, ≥9%), Frauen nach Alter (≤50 Jahre, >50 Jahre), Region (Lateinamerika, Europa) und eGFR-Ausgangswert (<30, ≥30-<60, ≥60-<90, ≥90 mL/min/1,73 m^2).

Allgemein

Im Folgenden werden die entsprechenden p-Werte für die Interaktionstests aller Endpunkte mit den oben genannten Subgruppen aufgeführt. Falls sich daraus eine Effektmodifikation (p<0,05) ergibt, werden die entsprechenden Subgruppenergebnisse gentrennt für Subgruppenkategorien dargestellt.

Die Studien DapaZu und D1690C00004 werden nicht in Meta-Analysen zusammengefasst, da sich das Design und die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie zu stark unterscheiden.

4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - RCT

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …					
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65, ≥65 Jahre)	Länder (Deutschland, restliche Länder)	HbA1c-Ausgangswert (<8%, ≥8% -<9%, ≥9%)	eGFR-Ausgangswert <90, ≥90 mL/min /1,73 m^2)	Frauen nach Alter (≤50, >50 Jahre)
DapaZu						
Repeated-Measurements-Analyse, FAS						
52 Wochen	0,9500	0,8491	0,0983	0,5702	0,5129	0,0405*

* Effektmodifikation (p<0,05)

a: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Ausgangswert, Behandlung, Subgruppe, Woche, Interaktion aus Woche und Ausgangswert, Interaktion aus Behandlung und Woche, Interaktion aus Subgruppe und Woche, Interaktion aus Subgruppe und Behandlung sowie der Dreifachinteraktion Behandlung*Subgruppe*Woche als Modellterme.

p-Wert der Dreifachinteraktion Behandlung*Subgruppe*Woche zu Woche 52 nur mit den interessierenden Behandlungsgruppen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Studie DapaZu

Für das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle war für die DapaZu Studienpopulation eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht, Alter, Länder, HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert und Frauen nach Alter präspezifiziert. Werden nur die beiden interessierenden Behandlungsgruppen (Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid) im Interaktionsterm berücksichtigt, so ergibt sich für die Zielpopulation eine Effektmodifikation durch die Variable Frauen nach Alter (p=0,0405).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied**
	N	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**					**Metformin+Glimepirid**					
Repeated-Measurements-Analyse[a], FAS											
Frauen nach Alter											
≤50 Jahre	21[b]	8,36 (0,751)	14[c]	7,26 (0,480)	-0,87 (0,169)	19[b]	8,03 (0,548)	14[c]	7,41 (0,777)	-0,55 (0,179)	-0,33 (0,246); [-0,81;0,16]
>50 Jahre	79[b]	8,19 (0,621)	53[c]	7,30 (0,671)	-0,70 (0,090)	66[b]	8,44 (0,855)	45[c]	7,16 (0,639)	-0,96 (0,095)	0,25 (0,131); [-0,01;0,51]

a: HbA1c-Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als 8 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Das Repeated-Measurements-Modell enthält die Terme Behandlung, HbA1c-Ausgangswert, Woche, Interaktionsterm bestehend aus Behandlung und Woche sowie den Interaktionsterm bestehend aus HbA1c-Ausgangswert und Woche. Die adjustierte Veränderung berechnet sich wie Folgt: Metformin+Dapagliflozin - Metformin+Glimepirid

b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem HbA1c-Ausgangswert und mindestens einer weiteren post-baseline HbA1c-Messung.

c: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem HbA1c-Ausgangswert und vorhandenem HbA1c-Wert zu Woche 52.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Studie DapaZu

Für Frauen ≤50 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (MWD [95%-KI]: -0,33 [-0,81;0,16]). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigt sich bei Frauen ≤50 Jahre nach 52 Wochen eine Reduktion des HbA1c von -0,87%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich eine Reduktion von -0,55%. Für Frauen über 50 Jahre zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (MWD [95%-KI]: 0,25 [-0,01;0,51]). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe erreichen die Patienten eine Reduktion des HbA1c von -0,70%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine Reduktion von -0,96%. Da der Effekt in beiden Subgruppenkategorien nicht statistisch signifikant ist, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …**		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation			
DapaZu	0,7250	0,2491	0,2589

a: p-Wert aus einem Cox Proportional Hazards Modell mit Subgruppe, Behandlung und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen. Die Interaktion wurde für die Behandlungsarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid mittels Kontrasten berechnet.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

Studie DapaZu

Für die Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Tabelle 4–74: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (D1690C00004, Studienpopulation)

Merkmal	**Subgruppen**	**Interaktion p-Wert**
Geschlecht	(männlich/weiblich)	p=0,1061
Alter	(<65/≥65/≥75 Jahre)	p=0,2178
Alter und Geschlecht	(Alter der Frau ≤50/Alter der Frau >50 Jahre)	p=0,1307
Ethnische Zugehörigkeit	(weiß/schwarz/asiatisch/anders)	p=0,0362
Ethnizität	(Latino/kein Latino)	p=0,4041
Ausgangswert des BMI	(<25 kg/m^2, ≥25 kg/m^2)	p=0,8960
Geografische Herkunft	(Latein-Amerika/Europa)	p=0,5515
HbA1c-Ausgangswert	(<8%/≥8-<9%/≥9%)	p=0,2038
eGFR-Ausgangswert	(<30/≥30-<60/≥60-<90/≥90 mL/min/1,73 m²)	p=0,0055
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin		

Studie D1690C00004

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

Im Tabelle 4–74 werden die p-Werte der Interaktionstests der präspezifizierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) vom Ausgangswert bis Woche 52 für die Studienpopulation angegeben.

Statistisch signifikante Interaktionen wurden hinsichtlich folgender Faktoren beobachtet: Zwischen den Behandlungsgruppen und der ethnischen Zugehörigkeit sowie zwischen den Behandlungsgruppen und dem eGFR-Ausgangswert. Für die Interaktion hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit ist jedoch keine Interpretation der Interaktion möglich, da die Subgruppen der Asiaten (n=27/36), der Schwarzen (n=26/24) und der Patienten anderer ethnischer Zugehörigkeit (n=20/20) sehr viel kleiner waren als die Subgruppe der Weißen (n=327/323). Auch ist der Behandlungseffekt in jeder dieser Subgruppen gleich (es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen). Patienten mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73 m² zu Beginn der Studie hatten mit der Metformin+Dapagliflozin-Behandlung eine größere HbA1c-Senkung als mit der Metformin+Glipizid-Behandlung, wohingegen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Baseline eGFR <60 mL/min/1,73 m²) eine etwas geringere Wirksamkeit unter der Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin aufwiesen. Für Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Baseline eGFR <60 mL/min/1,73 m² bzw. Kreatinin-Clearance

<60 mL/min) wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens die Anwendung von Dapagliflozin nicht empfohlen (AstraZeneca GmbH, 2017b). Dies gilt auch für die Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin Xigduo® (AstraZeneca GmbH, 2017a).

Tabelle 4–75: Ergebnisse für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker (FPG), Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (FAS)				
Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LOCF)				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,21§	0,48§	0,81§	0,07
Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LRM)#				
Zeitpunkt				
Woche 52	1,0	0,44	0,87	0,10
Woche 208[1]	1,0	0,47	0,44	0,08
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle#				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,31§	0,0012§*	0,14§	0,99
Woche 208[1]	0,95§	0,32§	0,99§	0,95§

[1]: Inklusive Notfallmedikation

*: signifikanter p-Wert bei p <0,05

#: nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

ANOVA: Varianzanalyse; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; FPG: Fasting Plasma Glucose ; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; LOCF: Last observation carried forward; LRM: Longitudinal repeated measure analysis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studie D1690C00004

Hinsichtlich des Endpunkts Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle ergaben sich nach 52 Wochen eine Effektmodifikation durch das Alter (Woche 52: p=0,0012). Bezüglich des Alters zeigte sich nach 52 Wochen, dass es in der Gruppe <65 Jahre statistisch signifikant weniger Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glipizid (OR [95%-KI]; p-Wert: 0,09 [0,01;0,70]; 0,02) gab.

Tabelle 4–76: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Stratifizierungs-variable	**N / n**	**N / n**	**Odds Ratio [95%-KI]; p-Wert**
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle#			
52 Wochen	**Metformin+Dapagliflozin**	**Metformin+Glipizid**	
Alter <65 Jahre	159/1	133/9	**0,09 [0,01;0,70]; 0,02**
≥65 bis <75 Jahre	39/0	56/1	0,47 [0,02;11,80]; 0,64

#: nicht adjustierte Werte

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.3.2.2 Hypoglykämien - RCT

Tabelle 4-77: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …**		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
DapaZu			
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (symptomatisch und Blutzuckerwert ≤50 mg/dL (2,8 mmol/L))			
52 Wochen	0,8294	0,7472	0,7806
Symptomatische Hypoglykämien (symptomatisch und Blutzuckerwert ≤70 mg/dL (3,9 mmol/L))			
52 Wochen	0,9193	0,6541	0,9592

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65, ≥65 Jahre)	Länder (Deutschland, restliche Länder)
Schwere Hypoglykämien			
52 Wochen	-[b]	-[b]	-[b]

* Effektmodifikation (p<0,05)

a: p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Subgruppe, Ausgangswert und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen. Die Interaktion wurde nur für die beiden interessierenden Behandlungsgruppen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid mittels Kontrasten berechnet.

b: Da in beiden Behandlungsgruppen keine schwere Hypoglykämien auftraten, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

Studie DapaZu

Für bestätigte symptomatische Hypoglykämien und für symptomatische Hypoglykämien zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder. Schwere Hypoglykämien traten in keinem der beiden interessierenden Behandlungsarme auf. Daher ist eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll.

Tabelle 4–78: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Länder-effekt
Hypoglykämien (LOCF)				
Personen mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (FAS)				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,18[§]	0,0028[§]*	0,89[§]	0,94[#]
Personen mit einer Hypoglykämie (SAS)[#]				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,78	1,00	0,45	0,99
Woche 208	0,97	0,65	0,42	1,00

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
Personen mit einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)[#]				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,96	0,73	0,51	0,95
Woche 208	0,85	0,90	0,49	0,87
Schwerwiegend (SAS)[#]				
Zeitpunkt				
Woche 52	NE	0,79	0,93	1,00
Woche 208	NE	0,79	0,93	1,00
Leicht (SAS)[#]				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,80	0,83	0,66	0,95
Woche 208	0,76	0,60	0,57	0,94
Andere (SAS)[#]				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,80	0,82	0,20	0,97
Woche 208	0,84	0,91	0,24	0,97
Abbruch aufgrund von Hypoglykämien				
Zeitpunkt				
Woche 52	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Woche 208	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
SU ≤10 mg (SAS)[#]				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,74	0,91	0,61	0,76
Woche 208	0,94	0,92	0,81	0,84

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**

*: signifikanter p-Wert bei p <0,05

#: nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

a: Aufgrund der geringen Ereigniszahlen im Metformin+Dapagliflozin-Arm (0 Patienten) und im Metformin+Glipizid-Arm (5 Patienten) wurde keine Subguppenanalyse durchgeführt.

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

ANOVA: Varianzanalyse; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; FPG: Fasting Plasma Glucose; LOCF: Last observation carried forward; NE: Not estimable; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SU: Sulfonylharnstoff (Glipizid)

Studie D1690C00004

Hinsichtlich des Endpunkts Hypoglykämien (LOCF) zeigte sich in der Unterkategorie Personen mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (FAS) nach 52 Wochen eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,0028).

Bei näherer Betrachtung der Effektmodifikation durch das Alter zeigte sich für Patienten <65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (N/n, MW (SD): unter Metformin+Dapagliflozin: 159/2; 1,3 (0,884) unter Metformin+Glipizid: 133/23; 17,0 (3,241), OR [95%-KI]; p-Wert: 0,06 [0,01;0,26]; 0,0002).

In den anderen Unterkategorien des Endpunkts Hypoglykämien zeigten sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, Alter, Blutzuckerwert (FPG) der Patienten und auch keine Ländereffekte.

Tabelle 4–79: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Stratifizierungs-variable	**N / n; % (SE)**	**N / n; % (SE)**	**Odds Ratio, [95%-KI]; p-Wert**
Hypoglykämien (LOCF)			
Personen mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (FAS)#			
52 Wochen	**Metformin+Dapagliflozin**	**Metformin+Glipizid**	
Alter			
<65 Jahre	159/2; 1,3 (0,884)	133/23; 17,0 (3,241)	**0,06 [0,01;0,26]; 0,0002**
≥65 bis <75 Jahre	39/0; 0 (0)	56/6; 10,7 NE	0,10 [0,01;1,80]; 0,12

#: nicht adjustierte Werte

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; NE: Not estimable; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler

Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für Responder-Analysen zu Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Studienpopulation)

Studie	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …**		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
DapaZu			
Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien			
52 Wochen	0,0850	0,1218	0,2870
Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien			
52 Wochen	0,0075*	0,0789	0,2020

* Effektmodifikation (p<0,05)

a: p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit Subgruppe, Ausgangswert und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen. Die Interaktion wurde für die beiden Behandlungsarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid mittels Kontrasten berechnet.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Studie DapaZu

Für den Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder. Für den Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0075).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Hypoglykämien (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien							
Geschlecht							
Weiblich	101	42 (41,6)	86	17 (19,8)	**3,14 [1,59;6,43]; 0,0013**	**2,10 [1,30;3,41]; 0,0026**	**0,22 [0,09;0,35]; 0,0008**
Männlich	179	77 (43,0)	179	78 (43,6)	0,96 [0,62;1,47]; 0,8401	0,99 [0,78;1,25]; 0,9151	-0,01 [-0,11;0,10]; 0,9151

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes. Falls in einer der Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird das unadjustierte OR berichtet.

b: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

c: nicht adjustiert

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Studie DapaZu

Für Frauen zeigt sich hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 3,14 [1,59;6,43]; 0,0013). Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da der Gesamtschätzer ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3 Gewichtsveränderung

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
DapaZu			
Veränderung des Körpergewichts			
52 Wochen	0,7471[a]	0,0314[a*]	0,3180[a]
Veränderung des BMI			
52 Wochen	0,2013[b]	0,0298[b*]	0,4705[b]
Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses			
52 Wochen	0,4122[c]	0,1179[c]	0,8490[c]
Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%			
52 Wochen	0,5366[d]	0,4533[d]	0,0930[d]
Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme von mindestens 5%			
52 Wochen	0,2293[d]	0,4868[d]	0,1061[d]

* Effektmodifikation (p<0,05)

a: p-Wert aus einem Repeated-Measurements-Modell für die Dreifachinteraktion Behandlung*Subgruppe*Woche zu Woche 52 für die Behandlungen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid.

b: p-Wert aus einem ANCOVA-Modell mit Subgruppe, Behandlung, Ausgangswert und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als Kovariablen. Die Interaktion wurde für die beiden Behandlungsarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid mittels Kontrasten berechnet.

c: p-Wert basierend auf einem Heterogenitätstest zwischen den Subgruppenausprägungen.

d: p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit Subgruppe, Ausgangswert und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen. Die Interaktion wurde für die beiden Behandlungsarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid mittels Kontrasten berechnet.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index

Studie DapaZu

Für die Veränderung des Körpergewichts und die Veränderung des BMI zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0314 bzw. p=0,0298). Bezüglich der Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses, des Anteils an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% und des Anteils an Patienten mit einer Gewichtszunahme von mindestens 5% zeigen sich keine Effektmodifikationen (p<0,05) durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Gewichtsveränderung und BMI-Veränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungs-unterschied**
	N	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**					**Metformin+Glimepirid**					
Veränderung des Körpergewichts[a] (in kg)											
Alter											
<65 Jahre	206[b]	100,94 (19,888)	144[c]	95,90 (19,610)	-3,30 (0,279)	190[b]	99,63 (18,618)	143[c]	100,15 (19,057)	1,69 (0,281)	**-4,99 (0,395) [-5,76;-4,21]**
≥65 Jahre	74[b]	90,81 (15,156)	45[c]	87,37 (14,795)	-4,74 (0,491)	74[b]	94,46 (15,790)	50[c]	95,54 (14,973)	1,93 (0,465)	**-6,67 (0,674) [-8,00;-5,35]**
Veränderung des BMI[d] (in kg/m²)											
Alter											
<65 Jahre	185[c]	33,68 (5,211)	185[c]	32,61 (5,292)	-1,05 (0,092)	178[c]	33,40 (5,084)	178[c]	33,94 (5,270)	0,55 (0,094)	**-1,60 (0,132); [-1,86;-1,34]**
≥65 Jahre	63[c]	31,65 (4,278)	63[c]	30,13 (4,053)	-1,55 (0,158)	68[c]	32,73 (5,260)	68[c]	33,34 (5,411)	0,61 (0,152)	**-2,16 (0,220); [-2,59;-1,73]**

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**			**Behandlungs-unterschied**
	N	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N**	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**

a: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modell mit den Behandlungsarmen Metformin+Dapagliflozin, Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid und der Behandlung, Ausgangswert, Woche, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als 8 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Gewichtsveränderung zu Woche 52 war sekundärer Key-Endpunkt der Studie DapaZu und wurde im Rahmen einer sequentiellen Testprozedur getestet.

b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren post-baseline Messung.

c: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und vorhandenem Wert zu Woche 52.

d: Berechnung mittels eines ANCOVA-Modells (LOCF) mit den Behandlungsarmen Metformin+Dapagliflozin, Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid und der Behandlung und Ausgangswerte als Modellterme. Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als 8 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Studie DapaZu

Für Patienten <65 Jahre zeigt sich in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe nach 52 Wochen im Mittel eine Reduktion des Gewichtes um -3,30 kg, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Zunahme des Gewichts um 1,69 kg. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -4,99 [-5,76;-4,21]). Für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel eine Gewichtsreduktion von -4,74 kg, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Gewichtszunahme von 1,93 kg. Der Unterschied ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -6,67 [-8,00;-5,35]). Da die Effekte in beiden Alterskategorien gleichgerichtet sind und auch der Gesamtschätzer der Gewichtsveränderung einen Vorteil für Metformin+Dapagliflozin zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten <65 Jahre zeigt sich in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe nach 52 Wochen im Mittel eine Reduktion des BMI um -1,05 kg/m^2, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Zunahme des BMI um 0,55 kg/m^2. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -1,60 [-1,86;-1,34]). Für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel eine Reduktion des BMI um -1,55 kg/m^2, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Zunahme des BMI um 0,61 kg/m^2. Der Unterschied ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -2,16 [-2,59;-1,73]). Da die Effekte in beiden Alterskategorien gleichgerichtet sind und auch der Gesamtschätzer der BMI-Veränderung einen Vorteil für Metformin+Dapagliflozin zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gewichtsveränderung stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
Gewichtsveränderung (FAS)				
Adjustierte Veränderung (LOCF)				
Woche 52	0,73[§]	0,79[§]	0,25[§]	0,63[#]
Adjustierte Veränderung (LRM)				
Woche 52	0,88	0,80	0,22	0,88[#]

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
Woche 208	0,63	0,41	0,85	0,22#
≥ 5% Gewichtsreduktion				
Woche 52	0,91§	0,16§	0,98§	0,0019§*
Woche 208	0,93§	0,006§*	0,09§	0,34#
≥ 5% Gewichtszunahme				
Woche 52	0,36§	0,0022§*	0,24§	0,82#
Woche 208	0,37§	0,0009§*	0,45§	0,86#

*: signifikanter p-Wert bei p <0,05

#: nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

ANOVA: Varianzanalyse; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; FPG: Fasting Plasma Glucose; LOCF: Last observation carried forward; LRM: longitudinal repeated measure analysis

Studie D1690C00004

Hinsichtlich des Endpunkts Gewichtsveränderung (FAS) gab es keine Interaktion im Punkt Adjustierte Veränderung (LOCF/LRM).

Bezüglich der Personen, mit einer mindestens 5%igen Gewichtsreduktion zeigten sich nach 208 Wochen eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,006) und nach 52 Wochen durch das Land (p=0,0019). In der detaillierten Betrachtung derjenigen Personen, mit einer mindestens 5%igen Gewichtsreduktion und einer möglichen Modifikation durch das Alter zeigten sich nach 208 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin sowohl für Patienten <65 Jahre (208 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert: 2,78 [1,20;6,41]; 0,02) als auch für Patienten ≥65 bis <75 Jahre (208 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert: 10,00 [1,15;86,76]; 0,04).

Bei näherer Betrachtung eines möglichen Ländereffektes waren die Unterschiede für Argentinien, Südafrika, das Vereinigte Königreich und Deutschland nach 52 Wochen statistisch signifikant. Für Argentinien (52 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert:

39,09 [4,92;310,73]; 0,0005), Südafrika (52 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert: 21,08 [2,57;173,17]; 0,005), UK (52 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert: 23,93 [1,32;432,98]; 0,03), Deutschland (52 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert: 11,30 [1,34;95,20]; 0,03) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin.

Auch in der Gruppe der Personen, mit einer mindestens 5%igen Gewichtszunahme traten Effektmodifikationen auf. Zu allen Zeitpunkten konnten Effektmodifikationen durch das Alter (p=0,0022/0,0009) festgestellt werden.

In der Woche 52 war der Unterschied für Patienten mit einem Alter <65 Jahre signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (52 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert: 0,15 [0,04;0,53]; 0,003). Nach 208 Wochen war der Unterschied nur in der Alterskategorie <65 Jahre statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (208 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert: <65 Jahre 0,05 [0,01;0,41]; 0,01; /≥65 bis <75 Jahre 0,28 [0,01;5,91]; 0,41).

Tabelle 4–85: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Stratifizierungs-variable	**N / n**	**N / n**	**Odds Ratio, [95%-KI]; p-Wert**
Gewichtsveränderung (FAS)			
≥ 5% Gewichtsreduktion#			
52 Wochen	**Metformin+Dapagliflozin**	**Metformin+Glipizid**	
Ländereffekt#			
Argentinien	42/20	44/1	**39,09 [4,92;310,73]; 0,0005**
Frankreich	7/2	6/0	5,91 [0,23;151,15]; 0,28
Deutschland	33/10	27/1	**11,30 [1,34;95,20]; 0,03**
Italien	1/0	2/1	0,33 [0,01;16,80]; 0,58
Mexiko	3/0	1/0	NE
Niederlande	10/4	4/1	2,00 [0,15;26,73]; 0,60
Südafrika	35/11	47/1	**21,08 [2,57;173,17]; 0,005**
Spanien	10/4	14/0	20,08 [0,94;430,22]; 0,06
Schweden	26/6	20/0	13,00 [0,69;246,12]; 0,09
Vereinigtes Königreich	31/10	24/0	**23,93 [1,32;432,98]; 0,03**

Stratifizierungs-variable	**N / n**	**N / n**	**Odds Ratio, [95%-KI]; p-Wert**
Woche 208	**Metformin+Dapagliflozin**	**Metformin+Glipizid**	
Alter **<65 Jahre** **≥65 bis <75 Jahre**	159/24 39/6	133/8 56/1	**2,78 [1,20;6,41]; 0,02** **10,00 [1,15;86,76]; 0,04**
≥5% Gewichtszunahme#			
Woche 52	**Metformin+Dapagliflozin**	**Metformin+Glipizid**	
Alter **<65 Jahre** **≥65 bis <75 Jahre**	159/3 39/1	133/15 56/4	**0,15 [0,04;0,53]; 0,003** 0,34 [0,04;3,18]; 0,35
Woche 208	**Metformin+Dapagliflozin**	**Metformin+Glipizid**	
Alter **<65 Jahre** **≥65 bis <75 Jahre**	159/1 39/0	133/14 56/2	**0,05 [0,01;0,41]; 0,005** 0,28 [0,01;5,91]; 0,41

#: nicht adjustierte Werte

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NE: Not estimable; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.3.2.4 Veränderung des Blutdrucks

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Veränderung des systolischen Blutdrucks (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
DapaZu			
Veränderung des Blutdrucks – systolisch			
52 Wochen	0,9645[a]	0,2560[a]	0,9063[a]

Studie	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
Anteil an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn			
52 Wochen	0,4604[b]	0,0363[b*]	0,5234[b]

* Effektmodifikation (p<0,05)

a: p-Wert aus einem Repeated-Measurements-Modell für die Dreifachinteraktion Behandlung*Subgruppe*Woche zu Woche 52 für die Behandlungen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid.

b: p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit Subgruppe, Ausgangswert und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen. Die Interaktion wurde für die beiden Behandlungsarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid mittels Kontrasten berechnet.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

Studie DapaZu

Für die Analyse der Veränderung des systolischen Blutdrucks zeigen sich keine Effektmodifikationen (p<0,05) durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Für den Anteil an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn, zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0363).

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Veränderung des systolischen Blutdrucks (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**	
	N[a]	**n (%)**	**N[a]**	**n (%)**	**OR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[c,d] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[d] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Alter							
<65 Jahre	87	36 (41,4)	91	23 (25,3)	**2,19 [1,15;4,24]; 0,0180**	**1,64 [1,06;2,52]; 0,0256**	**0,16 [0,02;0,30]; 0,0209**
≥65 Jahre	43	14 (32,6)	47	20 (42,6)	0,92 [0,36;2,36]; 0,8675	0,77 [0,44;1,32]; 0,3343	-0,10 [-0,30;0,10]; 0,3249

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt
	N[a] n (%)	N[a] n (%)	OR[b,c] [95%-KI]; p-Wert	RR[c,d] [95%-KI]; p-Wert	ARR[d] [95%-KI]; p-Wert

a: Anzahl an Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn.

b: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell bei Patienten mit einem Ausgangswert des systolischen Blutdrucks ≥140 mmHg mit Adjustierung bezüglich des Ausgangswertes des systolischen Blutdrucks. Falls in einer der Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird das unadjustierte OR berichtet.

c: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

d: nicht adjustiert

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Studie DapaZu

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn, zeigt sich für Patienten unter 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 2,19 [1,15;4,24]; 0,0180). Für Patienten ≥65 Jahre zeigt sich ein numerischer Nachteil für Metformin+Dapagliflozin, jedoch ist der Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]; p-Wert: 0,92 [0,36;2,36]; 0,8675). Da der Gesamtschätzer ebenfalls nicht statistisch signifikant ist, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4–88: Ergebnisse für den Endpunkt Blutdrucksenkung stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Länder-effekt
Blutdrucksenkung (SAS)				
Systolisch (LOCF)				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,82[§]	0,04[§]*	0,91[§]	0,04*[#]

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
Diastolisch (LOCF)				
Woche 52	0,81§	0,17§	0,55§	0,13#
Systolisch (LRM)#				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,89	0,09	0,91	0,25
Woche 208	0,25	0,92	0,83	0,88
Diastolisch (LRM)#				
Woche 52	0,56	0,15	0,52	0,70
Woche 208	0,01*	0,35	0,86	0,98

*: signifikanter p-Wert bei p <0,05

: nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

ANOVA: Varianzanalyse; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FPG: Fasting Plasma Glucose; LOCF: Last observation carried forward; LRM: longitudinal repeated measure analysis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Studie D1690C00004

Hinsichtlich der Blutdrucksenkung ergaben sich anhand von Interaktionstests Effektmodifikationen durch verschiedene Parameter, die im Folgenden beschrieben werden:

Nach 52 Wochen ergaben sich bezüglich der Senkung des systolischen Blutdrucks (LOCF) statistisch signifikante Effektmodifikationen durch das Alter (p=0,04) und das Land, in dem die Patienten behandelt wurden (p=0,04). Bei näherer Betrachtung einer Modifikation durch das Alter zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede (jeweils p<0,00001). Der Behandlungseffekt war in der Subgruppe der älteren Patienten (≥65 und <75 Jahre) größer als bei jüngeren Patienten (<65 Jahre). In der Repeated-Measurements-Analyse zeigte sich nach 52 Wochen keine Effektmodifkation durch das Alter. Bei näherer Betrachtung eines möglichen Ländereffektes zeigte sich, dass nicht in allen Ländern eine statistisch signifikante Blutdrucksenkung unter Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glipizid feststellbar war: In Argentinien, Deutschland, Südafrika und Schweden gab es statistisch signifikante

Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. Diese Interaktion zeigte sich allerdings nicht in den Repeated-Measurements-Analysen.

Bezüglich der Senkung des diastolischen Blutdrucks (LOCF) ergaben sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter, FPG und Länder. Nach 208 Wochen aber nicht zu 52 Wochen zeigte sich für die Senkung des diastolischen Blutdrucks (LRM) eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Geschlecht der Patienten (p=0,01). Bei Männern wurde der diastolische Blutdruck verglichen mit Metformin+Glipizid numerisch stärker gesenkt, was analog für die gesamte Zielpopulation gezeigt wurde. Bei Frauen war die Senkung des diastolischen Blutdrucks unter Metformin+Dapagliflozin geringer als unter Metformin+Glipizid (MWD [95%-KI]: 4,18 mmHg [0,55;7,81]).

Tabelle 4–89: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Stratifizierungs-variable	**N / n; Mittelwert (SD)**	**N / n; Mittelwert (SD)**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert**
Blutdrucksenkung (SAS)			
Systolisch (LOCF)			
52 Wochen	**Metformin+Dapagliflozin**	**Metformin+Glipizid**	
Alter			
<65 Jahre	162/159; -5,2 (11,0964)	133/131; 0,7 (11,0106)	**-5,90 [-8,46;-3,34]; <0,00001**
≥65 bis <75 Jahre	39/39; -8,3 (11,0911)	60/55; 3,2 (11,0056)	**-11,50 [-16,04;-6,96]; <0,00001**
Ländereffekt#			
Argentinien	43/42; -1,6 (9,88)	44/43; 3,7 (11,29)	**-5,30 [-9,81;-0,79]; 0,02**
Frankreich	7/7; -1,4 (13,78)	6/6; -7,3 (14,64)	5,90 [-9,64;21,44]; 0,46
Deutschland	33/33; -9,9 (13,27)	30/27; 4,9 (12,06)	**-14,80 [-21,22;-8,38]; <0,00001**
Italien	1/1; 1,7 (0)	2/2; -22,0 (6,13)	NE
Mexiko	3/3; 4,0 (8,45)	1/1; 10,3 (0)	NE
Niederlande	10/10; -5,8 (16,37)	4/4; -7,0 (15,64)	1,20 [-17,18;19,58]; 0,90
Südafrika	36/35; -4,5 (10,76)	47/47; 2,2 (16,09)	**-6,70 [-12,52;-0,88]; 0,02**
Spanien	10/10; -4,6 (17,81)	14/14; -10,6 (14,65)	6,00 [-7,44;19,44]; 0,38
Schweden	27/26; -9,9 (15,88)	21/20; 0,4 (12,74)	**-10,30 [-18,57;-2,03]; 0,01**
Vereinigtes Königreich	31/31; -3,4 (15,03)	24/22; -0,5 (14,32)	-2,90 [-10,89;5,09]; 0,48

Stratifizierungs-variable	**N / n; Mittelwert (SD)**	**N / n; Mittelwert (SD)**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert**
Diastolisch (LRM)#			
208 Wochen	**Metformin+Dapagliflozin**	**Metformin+Glipizid**	
Geschlecht			
männlich	112/38; -3,90 (5,7933)	119/45; -2,32 (5,8422)	-1,58 [-4,09;0,93]; 0,22
weiblich	89/30; -1,42 (6,3985)	74/19; -5,60 (6,2537)	**4,18 [0,55;7,81]; 0,02**

: nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

ANOVA: Varianzanalyse; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LRM: longitudinal repeated measure analysis; NE: Not estimable; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung

4.3.1.3.2.5 Therapiezufriedenheit

Tabelle 4–90: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiezufriedenheit stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004 ; Zielpopulation) in Woche 52

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
Therapiezufriedenheit (FAS)#				
DTSQ				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,14	0,89	0,43	0,02*

*: signifikanter p-Wert bei p <0,05

#: nicht adjustierte Werte

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; FPG: Fasting Plasma Glucose; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studie D1690C00004

Hinsichtlich der Therapiezufriedenheit, die für die Behandlungsphase von 52 Wochen erfasst wurde, ergab sich eine Effektmodifikation durch das Land, in dem die Patienten behandelt wurden (p=0,02). Die Unterschiede in den Ländern waren hauptsächlich quantitativer Art; vergleichsweise niedrige Werte (<10) für Therapiezufriedenheit im DTSQc sowohl für Metformin+Dapagliflozin als auch für Metformin+Glipizid wurden in Frankreich, Italien und den Niederlanden dokumentiert. In Schweden gab es einen statistisch signifikanten Unterschied der Therapiezufriedenheit zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (13,7 versus 6,3; OR [95%-KI]; p-Wert: 7,40 [3,41;11,34], 0,0009]).

Tabelle 4–91: Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation)

Stratifizierungs-variable	**N / n; Mittelwert (SD)**	**N / n; Mittelwert (SD)**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert**
Therapiezufriedenheit (FAS)#			
DTSQ			
52 Wochen	**Metformin+Dapagliflozin**	**Metformin+Glipizid**	
Ländereffekt#			
Argentinien	42/39, 15,9 (3,56)	44/31, 15,7 (3,78)	0,20 [-1,54;1,94], 0,82
Frankreich	7/7, 6,3 (10,67)	6/2, 13,0 (7,07)	-6,70 [-19,23;5,89], 0,44
Deutschland	33/24, 13.3 (5,20)	27/20, 14,5 (4,29)	-1,20 [-4,00;1,60], 0,41
Italien	1/1, 7,0 (NE)	2/2, 10,5 (6,36)	-3,50 (NE).
Mexiko	3/0, NE (NE)	1/1 10,0 (NE)	NE
Niederlande	10/7, 7,4 (7,79)	4/1 0,0 (NE)	NE
Südafrika	35/27, 16,9 (1,95)	47/37 14,9 (6,32)	2,00 [-0,17;4,17], 0,12
Spanien	10/9, 11,3 (2,50)	14/10, 10,9 (3,28)	0,40 [-2,20;3,01], 0,76
Schweden	26/19, 13,7 (5,67)	20/15, 6,3 (6,04)	**7,40 [3,41;11,34], 0,0009**
Vereinigtes Königreich	31/28, 12,6 (5,98)	24/20 14,1 (4,30)	-1,50 [-4,41;1,41], 0,31

#: nicht adjustierte Werte

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; NE: Not estimable

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65, ≥65 Jahre)	Länder (Deutschland, restliche Länder)
DapaZu			
Körperlicher Summenscore (PCS) des SF-36			
52 Wochen	0,9382	0,5275	0,5158
Psychischer Summenscore (MCS) des SF-36			
52 Wochen	0,7552	0,3244	0,9911
SF-36 - Vitalität			
52 Wochen	0,8207	0,3256	0,7904
SF-36 - Körperlicher Schmerz			
52 Wochen	0,3566	0,6512	0,1336
SF-36 - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung			
52 Wochen	0,6152	0,6281	0,0495*
SF-36 - Körperliche Funktionsfähigkeit			
52 Wochen	0,0511	0,3450	0,3020
SF-36 - Körperliche Rollenfunktion			
52 Wochen	0,8330	0,1146	0,3991
SF-36 - Emotionale Rollenfunktion			
52 Wochen	0,8995	0,3287	0,1480
SF-36 - Soziale Funktionsfähigkeit			
52 Wochen	0,6416	0,5558	0,7967
SF-36 - Psychisches Wohlbefinden			
52 Wochen	0,3789	0,6131	0,1471
HFS-II Worry Subscale Gesamtscore			
52 Wochen	0,0411*	0,5845	0,4250
IWQOL-Lite survey Gesamtscore			
52 Wochen	0,8703	0,6337	0,2802
IWQOL -Lite survey Domäne - Physische Funktion			
52 Wochen	0,8670	0,8948	0,1160
IWQOL-Lite survey Domäne - Selbstwertgefühl			
52 Wochen	0,6638	0,4726	0,8807

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
IWQOL-Lite survey Domäne - Sexualleben			
52 Wochen	0,7062	0,5391	0,3251
IWQOL-Lite survey Domäne - Belastbarkeit			
52 Wochen	0,8325	0,5744	0,3999
IWQOL-Lite survey Domäne - Arbeitsleben			
52 Wochen	0,9758	0,9058	0,4145

* Effektmodifikation (p<0,05)

a: p-Wert basierend auf einem Heterogenitätstest zwischen den Subgruppenausprägungen.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form (36) Health Survey

Studie DapaZu

Für die Domäne allgemeine Gesundheitswahrnehmung des SF-36 ergibt sich eine Effektmodifikation durch die Länder (p=0,0495). Für alle weiteren Domänen des SF-36, für den körperlichen Summenscore und den psychischen Summenscore ergeben sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Für den HFS-II Gesamtscore ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0411).

Für den IWQOL-Lite survey Gesamtscore und für alle IWQOL-Lite survey Domänen ergeben sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**						**Metformin+Glimepirid**						
SF-36 Domäne - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung[b]													
Länder													
Deutschland	141	47,31 (8,447)	86	48,79 (8,812)	86	1,54 (7,744)	131	47,84 (9,186)	88	48,89 (7,956)	88	-0,49 (7,462)	2,03 (1,153) [-0,23;4,29]
Restliche Länder	138	46,01 (9,283)	102	48,23 (8,518)	102	1,52 (6,147)	134	45,22 (8,192)	104	47,26 (9,145)	104	2,41 (7,285)	-0,89 (0,938) [-2,73;0,95]

a: Behandlungsunterschied nicht adjustiert.

b: Basierend auf T-Scores, abgeleitet aus der US-Allgemeinbevölkerung 2009, Der Ausgangswert ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor Randomisierung, Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ein höherer Score steht für einen besseren Gesundheitszustand.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form (36) Health Survey

Studie DapaZu

Für die Domäne allgemeine Gesundheitswahrnehmung des SF-36 zeigt sich weder für Patienten aus Deutschland noch für Patienten aus den restlichen Ländern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In Deutschland zeigt sich für Patienten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel eine Verbesserung des Scores um 1,54 Punkte, für Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -0,49 Punkte (MWD [95%-KI]: 2,03 [-0,23;4,29]). Bei Patienten aus anderen Ländern zeigt sich in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mittlere Verbesserung des Scores um 1,52 Punkte, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine mittlere Verbesserung des Scores von 2,41 Punkte vorliegt (MWD [95%-KI]: -0,89 [-2,73;0,95]). Da jedoch in beiden Subgruppenkategorien kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt und auch der Gesamtschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HFS-II Worry Subscale) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**						**Vergleichstherapie**						**Behandlungs-unterschied[a]**
	N	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N**	**Endwert MW (SD)**	**N**	**Ver-änderung MW (SD)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
DapaZu	**Metformin+Dapagliflozin**						**Metformin+Glimepirid**						
HFS-II Worry Subscale Gesamtscore[b]													
Geschlecht													
Männlich	177	0,42 (0,600)	117	0,37 (0,573)	117	0,01 (0,529)	179	0,36 (0,512)	131	0,31 (0,474)	131	-0,02 (0,393)	0,03 (0,060) [-0,09;0,15]
Weiblich	101	0,57 (0,784)	70	0,43 (0,661)	70	-0,10 (0,530)	86	0,44 (0,638)	61	0,47 (0,634)	61	0,09 (0,468)	**-0,19 (0,087) [-0,36;-0,01]** SMD (SE) [95%-KI]: **-0,37 (0,177) [-0,71;-0,02]**

a: Behandlungsunterschied nicht adjustiert

b: Der Ausgangswert ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor Randomisierung. Werte, die nach der Gabe von Notfallmedikation oder mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Geringere Scores sind mit weniger Angst assoziiert.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Studie DapaZu

Für Männer zeigt sich in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zu Woche 52 eine Verschlechterung des HFS-II Gesamtscore um 0,01 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um -0,02 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,03 [-0,09;0,15]). Für Frauen zeigt sich nach 52 Wochen in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel eine Verbesserung des HFS-II Gesamtscore um -0,10 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um 0,09 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,19 [-0,36;-0,01]), jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]:-0,37 [-0,71;-0,02]). Da beide Subgruppenkategorien keine klinisch relevanten Unterschiede zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65, ≥65 Jahre)	Länder (Deutschland, restliche Länder)
DapaZu			
Gesamtrate UE			
52 Wochen[b]	0,2993	0,1811	0,0123*
52 Wochen[c]	0,2579	0,2079	0,0091*
Gesamtrate SUE			
52 Wochen[b]	0,5300	0,9190	0,8892
52 Wochen[c]	0,3129	0,9366	0,9881
Abbrüche der Behandlung aufgrund UE			
52 Wochen[b]	0,4566	0,2501	0,5149
52 Wochen[c]	0,2724	0,2892	0,7688
Todesfälle			
52 Wochen[b]	-[d]	-[d]	-[d]
Hypoglykämien			
52 Wochen[b,e]	-[d]	-[d]	-[d]
52 Wochen[c,e]	-[d]	-[d]	-[d]
Studienabbrüche aufgrund Hypoglykämien			
52 Wochen[b]	-[d]	-[d]	-[d]
52 Wochen[c]	-[d]	-[d]	-[d]
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse			
52 Wochen	-[f]	-[f]	-[f]

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
a: p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Subgruppe, Behandlung und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als Kovariablen. Die Interaktion wurde für die beiden Behandlungsarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid mittels Kontrasten berechnet. b: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten c: Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten d: In beiden Behandlungsarmen traten keine Ereignisse auf, daher werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. e: Safety Analysis Set f: Aufgrund der geringen Ereigniszahlen im Metformin+Dapagliflozin-Arm (6 Patienten) und im Metformin+Glimepirid-Arm (2 Patienten) wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt. * Effektmodifikation (p<0,05) Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Studie DapaZu

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergibt sich eine Effektmodifikation durch die Variable Länder sowohl für die Analyse inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (p=0,0123), als auch für die Analyse exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (p=0,0091).

Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Abbrüche der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse und Hypoglykämien ergeben sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder. In der DapaZu Zielpopulation traten keine Todesfälle und keine Studienabbrüche aufgrund Hypoglykämien auf, daher wird hier keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Gesamtrate UE[d,e,g]							
Länder							
Deutschland	144	116 (80,6)	132	89 (67,4)	**2,00 [1,15;3,47]; 0,0134**	**1,19 [1,04;1,38]; 0,0149**	**0,13 [0,03;0,23]; 0,0123**
Restliche Länder	138	52 (37,7)	135	59 (43,7)	0,78 [0,48;1,26]; 0,3115	0,86 [0,65;1,15]; 0,3122	-0,06 [-0,18;0,06]; 0,3103
Gesamtrate UE[d,f,g]							
Länder							
Deutschland	144	115 (79,9)	132	85 (64,4)	**2,19 [1,28;3,77]; 0,0045**	**1,24 [1,07;1,44]; 0,0052**	**0,15 [0,05;0,26]; 0,0038**
Restliche Länder	138	52 (37,7)	135	57 (42,2)	0,83 [0,51;1,34]; 0,4439	0,89 [0,67;1,19]; 0,4442	-0,05 [-0,16;0,07]; 0,4433

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell ohne Adjustierung.

b: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

c: nicht adjustiert

d: UE/SUE mit Startdatum an oder nach dem Datum der Gabe der ersten Dosis bis einschließlich vier Tage (UE)/30 Tage (SUE) nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation. MedDRA Version 19.1.

e: Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

f: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

g: Safety Analysis Set

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie DapaZu

Für Patienten aus Deutschland zeigt sich für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 2,00 [1,15;3,47]; 0,0134 (Analyse

exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten) bzw. 2,19 [1,28;3,77]; 0,0045 (Analyse inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten)). Für Patienten aus den restlichen Ländern zeigt sich ein numerischer Vorteil für Metformin+Dapagliflozin, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]; p-Wert: 0,78 [0,48;1,26]; 0,3115 (Analyse exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten) bzw. 0,83 [0,51;1,34]; 0,4439 (Analyse inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten)). Da der Effekt für Patienten aus den restlichen Ländern nicht statistisch signifikant ist und zudem der Gesamtschätzer nicht statistisch signifikant ist, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …**		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
DapaZu			
Genitalinfektionen[b]			
52 Wochen	0,1900	0,3874	0,9171
Antimikrobielle Behandlung bei Genitalinfektionen[b]			
52 Wochen	0,2255	0,5172	0,7873
Harnwegsinfektion[b]			
52 Wochen	0,5741	0,1320	0,3250
Antimikrobielle Behandlung bei Harnwegsinfektionen[b]			
52 Wochen	0,4525	0,0942	0,3411
Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen[b]			
52 Wochen	0,6580	0,6703	0,4195
Volumenmangel[b]			
52 Wochen	0,7657	0,2148	0,6055
Knochenbrüche[b]			
52 Wochen	0,3073	0,3578	0,3557
Lebererkrankungen[b]			
52 Wochen	0,7984	0,6256	0,9680
Überempfindlichkeitsreaktionen[b]			
52 Wochen	0,4036	0,8182	0,3703

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
Schwere Hautreaktionen[b]			
52 Wochen	0,4992	0,7370	0,2887
Gastroenteritis und obere Atemwegsinfekte[b]			
52 Wochen	0,8203	0,2666	0,1848
Verringerte Lymphozytenanzahl[b]			
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]
Pankreatitis[b]			
52 Wochen	0,7164	0,6507	0,6521
Alle bösartigen Tumore[b]			
52 Wochen	0,6268	0,6481	0,6886
Bestätigte adjudizierte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz[b]			
52 Wochen	0,7164	0,6507	0,6521
Herzinsuffizienz[b]			
52 Wochen	0,2645	0,5785	0,5938
Diabetische Ketoazidose[b]			
52 Wochen	-[c]	-[c]	-[c]

a: p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Subgruppe, Behandlung und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als Kovariablen. Die Interaktion wurde für die beiden Behandlungsarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid mittels Kontrasten berechnet.

b: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

c: Da in der Gesamtpopulation keine Ereignisse auftraten, werden keine Subgruppenanalysen für dieses unerwünschte Ereignis von speziellem Interesse durchgeführt.

* Effektmodifikation (p<0,05)

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

Studie DapaZu

Für die betrachteten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65, ≥65 Jahre)	Länder (Deutschland, restliche Länder)
DapaZu			
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems[b]			
52 Wochen	0,2080	0,9720	0,4430
Kardiale Erkrankungen[b]			
52 Wochen	0,9452	0,5145	0,2880
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[b]			
52 Wochen	0,2354	0,3120	0,5265
Endokrine Erkrankungen[b]			
52 Wochen	0,6163	0,2876	0,2887
Erkrankungen des Auges[b]			
52 Wochen	0,7189	0,0587	0,6983
Gastrointestinale Erkrankungen[b]			
52 Wochen	0,4304	0,9120	0,1632
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[b]			
52 Wochen	0,0077*	0,4768	0,7483
Hepatobiliäre Erkrankungen[b]			
52 Wochen	0,8994	0,9618	0,5229
Erkrankungen des Immunsystems[b]			
52 Wochen	0,9452	0,9743	0,9775
Infektionen und Infestationen[b]			
52 Wochen	0,9191	0,7715	0,9141
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen[b]			
52 Wochen	0,5047	0,1549	0,2318
Untersuchungen[b]			
52 Wochen	0,5148	0,3035	0,2514
Metabolismus und Ernährungserkrankungen[b]			
52 Wochen	0,5375	0,3364	0,2659
Muskoskelettale und Bindegewebserkrankungen[b]			
52 Wochen	0,1926	0,3408	0,0778

Studie	p-Wert[a] für Interaktion mit Behandlung und …		
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65, ≥65 Jahre)**	**Länder (Deutschland, restliche Länder)**
Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neoplasmen (inklusive Zysten und Polypen)[b]			
52 Wochen	0,3709	0,7363	0,7747
Erkrankungen des Nervensystems[b]			
52 Wochen	0,8249	0,5833	0,8143
Psychiatrische Erkrankungen[b]			
52 Wochen	0,7584	0,3470	0,2321
Nieren- und Harnwegserkrankungen[b]			
52 Wochen	0,1859	0,5473	0,8892
Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen[b]			
52 Wochen	0,9217	0,4827	0,0689
Atemwegs-, Brust- und Mediastinalerkrankungen[b]			
52 Wochen	0,3667	0,7859	0,3331
Haut- und Unterhautgewebserkrankungen[b]			
52 Wochen	0,5161	0,1664	0,3181
Vaskuläre Erkrankungen[b]			
52 Wochen	0,3197	0,2937	0,5546

a: p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Subgruppe, Behandlung und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als Kovariablen. Die Interaktion wurde für die beiden Behandlungsarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid mittels Kontrasten berechnet.

b: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

* Effektmodifikation (p<0,05)

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

SOC: System Organ Class

Studie DapaZu

Für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0077). Für die weiteren unerwünschten Ereignisse nach SOC zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DapaZu, Zielpopulation)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichs-therapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a,b] [95%-KI]; p-Wert**	**RR[b,c] [95%-KI]; p-Wert**	**ARR[c] [95%-KI]; p-Wert**
DapaZu	**Metformin+ Dapagliflozin**		**Metformin+ Glimepirid**				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[d]							
Geschlecht							
Weiblich	101	2 (2,0)	86	7 (8,1)	0,23 [0,05;1,13]; 0,0700	0,24 [0,05;1,14]; 0,0729	-0,06 [-0,13;0,00]; 0,0587
Männlich	181	9 (5,0)	181	2 (1,1)	4,68 [1,00;21,99]; 0,0504	4,50 [0,99;20,54]; 0,0522	**0,04 [0,00;0,07]; 0,0310**

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell ohne Adjustierung.

b: Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel).

c: nicht adjustiert

d: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten. Analyse basierend auf Safety Analysis Set. UE/SUE mit Startdatum an oder nach dem Datum der Gabe der ersten Dosis bis einschließlich vier Tage (UE)/30 Tage (SUE) nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation. MedDRA Version 19.1.

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class

Studie DapaZu

Weder für Frauen noch für Männer zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (OR [95%-KI]; p-Wert: 0,23 [0,05;1,13]; 0,0700 bzw. 4,68 [1,00;21,99]; 0,0504). Zudem liegen für beide Subgruppen geringe Ereigniszahlen vor. Auch der Gesamtschätzer für die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4–100: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004; Zielpopulation) in Woche 52 und 208

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
Unerwünschte Ereignisse (SAS)#				
Gesamtrate				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,79	0,14	0,13	0,34
Woche 208	0,83	0,13	0,69	0,65
Todesfälle				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,73	0,97	NE	0,73
Woche 208	0,70	0,13	0,53	0,61
Schwerwiegend				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,78	0,13	0,63	0,67
Woche 208	0,13	0,58	0,47	0,65
Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,31	0,35	0,94	0,94
Woche 208	0,64	0,08	0,33	0,42
UE Genitalinfektionen (SAS)#				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,79	0,54	0,47	0,84
Woche 208	0,83	0,74	0,92	0,71

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
UE Harnwegsinfektionen (SAS)#				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,19	NE	0,26	0,64
Woche 208	0,31	0,81	0,13	0,27

*: signifikanter p-Wert bei p <0,05

: nicht adjustierte Werte

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FPG: Fasting Plasma Glucose; NE: Not estimable; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; UE: unerwünschte Ereignisse

Studie D1690C00004

Hinsichtlich **unerwünschter Ereignisse** ergaben sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, das Alter, den FPG und das Land.

Tabelle 4–101: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende kardiale Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
UE schwerwiegende kardiale Ereignisse (SAS)#				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,52	0,27	0,09	0,89
Woche 208	0,82	0,09	0,20	0,64

*: signifikanter p-Wert bei p <0,05

: nicht adjustierte Werte

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
(2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FPG: Fasting Plasma Glucose; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; UE: unerwünschte Ereignisse				

Studie D1690C00004

Für schwerwiegende kardiale Ereignisse ergaben sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, das Alter, den FPG und das Land.

Tabelle 4–102: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (D1690C00004, Zielpopulation) in Woche 52 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	**Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)**	**FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)**	**Länder-effekt**
UE schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems (SAS)#				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,19	NE	0,26	0,64
Woche 208	0,11	0,86	0,89	0,90
*: signifikanter p-Wert bei p <0,05 #: nicht adjustierte Werte Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind. Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FPG: Fasting Plasma Glucose; NE: Not estimable; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; UE: unerwünschte Ereignisse				

Studie D1690C00004

Für schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems ergaben sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, das Alter, den FPG und das Land.

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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.1.3.1 betrachteten Endpunkte zusammenfassend betrachtet.

Insgesamt werden zwei randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff eingeschlossen.

Die Studie DapaZu war eine randomisierte verblindete Phase-IV-Studie, die von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gemäß den Anforderungen des G-BA geplant und durchgeführt wurde. Beim Design der Studie hat AstraZeneca neben den aktuellen Leitlinienvorgaben zur Therapieintensivierung bei Patienten mit Typ-2 Diabetes insbesondere auch die Ergebnisse aus Beratungsgesprächen mit dem G-BA (G-BA (Klipper), 2015; G-BA (Löbker), 2015) berücksichtigt. Die DapaZu-Studie ermöglicht einen direkten Vergleich von Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff und liefert damit neue Evidenz für dieses Anwendungsgebiet Add-on Metformin.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene RCT D1690C00004 ist eine Zulassungsstudie für Metformin+Dapagliflozin (Xigduo®). Im Rahmen des Zulassungsprozesses ergab sich eine Zielpopulation für Metformin+Dapagliflozin, die Patienten unter 75 Jahren mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min und nicht mit Schleifendiuretika behandelt umfasst und die zusätzlich dadurch charakterisiert ist, dass sie die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt ≥1.700 mg Metformin täglich erhalten hat. Für die Studie D1690C00004, die dem Beschluss nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin/Metformin vom 07. August 2014 zugrunde lag, wird der Datenschnitt zu 208 Wochen dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen im Rahmen der Studie D1690C00004 somit Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren vor. Der G-BA hat die Studie mit der Begründung eines nicht zulassungskonformen Einsatzes der Wirkstoffe in den Behandlungsarmen im Rahmen der ersten Bewertung zum Zusatznutzen von Xigduo nicht berücksichtigt. Aufgrund der jüngsten Bewertungspraxis des G-BA wird die Studie D1690C00004 nun erneut dargestellt: Im

Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin wurde die vergleichbare Zulassungsstudie 1245.28 im Anwendungsgebiet Empagliflozin in Kombination mit Metformin, vom G-BA als bewertungsrelevant eingestuft und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen obwohl auch in dieser Studie Wirkstoffe entgegen der Zulassung eingesetzt wurden.

Die Resultate dieser für die Nutzenbewertung relevanten Zielpopulation werden im Folgenden zusammengefasst. Die Resultate sind konsistent mit denen der Studienpopulation.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu wurde das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand der Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 mittels einer Repeated-Measurements-Analyse untersucht. Bei Betrachtung der primären Analyse basierend auf dem FAS zeigt sich in beiden Behandlungsgruppen eine Blutzuckersenkung nach 52 Wochen. Ausgehend von einem mittleren HbA1c vor Behandlung von 8,28% bzw. 8,34% in der Metformin+Dapagliflozin bzw. der Metformin+Glimepirid-Gruppe, wurde der HbA1c in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe um durchschnittlich -0,82% gesenkt, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe betrug die durchschnittliche HbA1c-Reduktion -0,96%.

Unter einer Therapie mit Metformin+Dapagliflozin konnte gegenüber Metformin+Glimepirid die Nichtunterlegenheit zu Woche 52 gezeigt werden, da das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall der adjustierten Mittelwertdifferenz zwischen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid die im SAP präspezifizierte Nichtunterlegenheitsschranke von 0,30% nicht überschreitet. Ein Unterschied in der HbA1c-Veränderung zu Woche 52 bis zu 0,30% oder geringer wurde im SAP für die Studienpopulation als klinisch äquivalent eingestuft. Damit wurde das primäre Studienziel der Studie DapaZu erreicht.

Zudem gab es keine forcierten Titrationsperioden. In der Studie DapaZu konnte die Titrierung von Glimepirid/Placebo über den gesamten Studienzeitraum erfolgen und es war kein striktes Titrationsziel für die Patienten vorgegeben. Als Empfehlung für die Titration wurde im Protokoll ein Nüchternglukosezielwert von 110 mg/dL angegeben. Eine mögliche Titration wurde bei jeder Visite erneut geprüft. Das im Rahmen der Studie geplante Vorgehen bezüglich der Einstellung des Blutzuckers gemäß Vorgaben der Fachinformation entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen und dem deutschen Versorgungsalltag.

Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der primären Wirksamkeitsanalyse zu untersuchen. Im Rahmen dieser Sensitivitätsanalysen konnten gleichgerichtete Ergebnisse gezeigt werden, welche die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse bestätigen.

In der Studie DapaZu zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,00 [0,69;1,45]; 0,9797). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe erhielten 19,6% der Patienten Notfallmedikation, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es 21,5% der Patienten.

Für das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle war für die DapaZu Studienpopulation eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht, Alter, Länder, HbA1c-Ausgangswert, eGFR-Ausgangswert und Frauen nach Alter präspezifiziert. Werden nur die beiden interessierenden Behandlungsgruppen (Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid) im Interaktionsterm berücksichtigt, so ergibt sich für die Zielpopulation eine Effektmodifikation durch die Variable Frauen nach Alter (p=0,0405). Für Frauen ≤50 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle. Für Frauen über 50 Jahre zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Da der Effekt in beiden Subgruppenkategorien nicht statistisch signifikant ist, liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Für die Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Studie D1690C00004

Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle ergab sich nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und der Metformin+Glipizid-Gruppe. Ausgehend von mittleren Ausgangswerten von 7,90% bzw. 7,83% im HbA1c in der Metformin+Dapagliflozin- bzw. der Metformin+Glipizid-Gruppe wurde der HbA1c in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe um durchschnittlich 0,55% gesenkt, in der Metformin+Glipizid-Gruppe betrug die durchschnittliche HbA1c-Senkung 0,59%. Somit war in beiden Behandlungsgruppen eine vergleichbare, im Ausmaß klinisch relevante HbA1c-Senkung (Reduktion des HbA1c >0,5%) zu beobachten.

Die HbA1c-Senkung unter Metformin+Dapagliflozin blieb über die Zeit erhalten, während die glykämische Kontrolle unter Metformin+Glipizid nachließ, sodass nach 208 Wochen (-0,26% versus -0,19%) die HbA1c-Senkung bei der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe tendenziell größer war als in der Gruppe mit Vergleichstherapie (Repeated-Measurements-Analyse).

Nach 52 Wochen brachen in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe statistisch signifikant weniger Patienten die Studie wegen unzureichender Blutzuckerkontrolle ab (0,5% versus 5,5%) (OR [95%-KI]: 0,09 [0,01;0,72]). Dieser Trend fand sich auch noch nach 208 Wochen mit 45,0% Studienabbrechern unter Metformin+Dapagliflozin gegenüber 49,7% unter Metformin+Glipizid (OR [95%-KI] 0,86 [0,58;1,28]), wobei für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) Daten inklusive Notfallmedikation betrachtet wurden.

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrollen zeigte sich nach 52 Wochen eine Effektmodifikation durch das Alter (Woche 52: p=0,0012), die sich nach 208 Wochen nicht bestätigte. Es ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits. Alle anderen Interaktionstests zeigten p-Werte ≥0,05.

Der Endpunkt Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation wurde in der Studie D1690C00004 nicht berichtet.

Hypoglykämien

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu traten bis Woche 52 bei keinem der Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und bei 3,4% der Patienten aus der Metformin+Glimepirid-Gruppe bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 0,05 [0,00;0,83]; 0,0369).

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe wies kein Patient (0/280) eine symptomatische Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) auf, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 19,2% (51/265) der Patienten symptomatische Hypoglykämien aufwiesen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 0,01 [0,00;0,12]; 0,0006).

Schwere Hypoglykämien traten bis zu Woche 52 in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Die oben beschriebenen Analysen zu Hypoglykämien erfassen für jeden Patienten lediglich die jeweils erste auftretende Hypoglykämie, jeweilige Folgeereignisse werden mit dieser Darstellung nicht erfasst. Bei Betrachtung der kumulativen Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und der kumulativen Anzahl an symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) zeigt sich, dass bestätigte symptomatische Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien unter einer Behandlung mit Metformin+Glimepirid im gesamten Zeitverlauf um ein Vielfaches häufiger auftreten als unter einer Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin. Im Metformin+Dapagliflozin-Arm traten innerhalb der 52 Wochen keine bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und keine symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) auf. Hypoglykämien konnten unter Metformin+Dapagliflozin somit komplett vermieden werden. Im Metformin+Glimepirid-Arm hingegen traten bis Woche 52 insgesamt 18 bestätigte symptomatische Hypoglykämien bei 9 Patienten auf und 184 symptomatische Hypoglykämien bei 51 Patienten auf (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). In der Metformin+Glimepirid-Gruppe traten bis Woche 52

bei 4 Patienten mehr als eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und bei 38 Patienten mehr als eine symptomatische Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) auf.

Für bestätigte symptomatische Hypoglykämien und für symptomatische Hypoglykämien zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder. Schwere Hypoglykämien traten in keinem der beiden interessierenden Behandlungsarme auf. Daher ist eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll.

Studie D1690C00004

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (mittels diary review und Auslesen des Glukometers) ergab sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glipizid. Nur 6/201 Patienten (3,0%) in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe hatten im Beobachtungszeitraum von 52 Wochen mindestens eine Hypoglykämie (mittels diary review und Auslesen des Glukometers); in der Metformin+Glipizid-Gruppe waren es 90/193 (46,6%) (OR [95%-KI]: 0,04 [0,01;0,08]). Auch nach 208 Wochen war der Unterschied hinsichtlich der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie (mittels diary review und Auslesen des Glukometers) statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,04 [0,02;0,07]).

Schwere Hypoglykämien traten insgesamt bei 2 Patienten auf, beide in den ersten 52 Wochen und beide unter Metformin+Glipizid (0% unter Metformin+Dapagliflozin versus 1,0% unter Metformin+Glipizid, OR [95%-KI]: 0,19 [0,01;3,98] sowohl zu 52 Wochen als auch zu 208 Wochen).

Auch gab es in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe gegenüber der Metformin+Glipizid-Gruppe statistisch signifikant weniger Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie mit dem Cut-off von ≤50 mg/dL sowohl nach 52 und 208 Wochen (OR [95%-KI]: 0,06 [0,01;0,24]/0,04 [0,01;0,16]). Adjustiert bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes ergaben sich bis zum Zeitpunkt nach 52 Wochen für Metformin+Dapagliflozin 1,0% und für Metformin+Glipizid 15,1% Patienten mit mind. einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie.

Die Hypoglykämien traten schon bei niedrigsten Glipiziddosierungen von maximal 10 mg statistisch signifikant häufiger auf im Glipizid-Arm im Vergleich zum Dapagliflozin-Arm und waren nicht unbedingt durch weitere Auftitration bedingt.

Bezüglich der für die Zielpopulation untersuchten Anzahl der Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien ergaben sich in der Metformin+Glipizid-Gruppe insgesamt 5 (2,6%) Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien innerhalb der ersten 52 Wochen und keine weiteren Abbrüche nach 208 Wochen. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe gab es keine Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien.

Hinsichtlich des Endpunkts Hypoglykämien (LOCF) zeigte sich in der Unterkategorie Personen mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (FAS) nach 52 Wochen eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,0028). Patienten <65 Jahre zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. In den anderen Unterkategorien des Endpunkts Hypoglykämien zeigten sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter, Blutzuckerwert (FPG) der Patienten und auch keine Ländereffekte.

Für den Anteil an Patienten, die zu Woche 52 einen HbA1c-Wert <7,5% ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) aufweisen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (OR [95%-KI]; p-Wert: 0,81 [0,57;1,16]; 0,2536). Auch für den Anteil an Patienten, die zu Woche 52 einen HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) aufweisen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (OR [95%-KI]; p-Wert: 1,31 [0,92;1,88]; 0,1312).

Für den Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder. Für den Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0075). Für Frauen zeigt sich hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da der Gesamtschätzer ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gewichtsveränderung

Studie DapaZu

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen die Patienten zu Woche 52 im Mittel einen Gewichtsverlust von -3,65 kg, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe hingegen nehmen die Patienten bis zu Woche 52 im Mittel 1,76 kg an Gewicht zu. Der Unterschied von -5,41 kg zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]; p-Wert: -5,41 [-6,08;-4,74]; <0,0001).

Hinsichtlich der Veränderung des BMI zeigen Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zu Woche 52 im Mittel eine Reduktion, wohingegen Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Zunahme des BMI zeigen (-1,18 kg/m^2 versus 0,57 kg/m^2). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]; p-Wert: -1,74 [-1,97;-1,52]; <0,0001).

In beiden Behandlungsgruppen zeigen sich nach 52 Wochen im Mittel keine Veränderungen hinsichtlich des Taille-Hüft-Verhältnisses. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,00 [-0,01;0,01]).

Zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gewichtsreduktion von mindestens 5% zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 9,57 [4,75;22,05]; <0,0001). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen zu Woche 52 22,9% der Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe sind es 3,0% der Patienten.

Hinsichtlich der Gewichtszunahme von mindestens 5% zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 0,06 [0,02;0,18]; <0,0001). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen zu Woche 52 1,1% der Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 5%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe sind es 16,2% der Patienten.

Für die Veränderung des Körpergewichts zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0314). Für Patienten <65 Jahre ist der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. Für Patienten ≥65 Jahre ist der Unterschied ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. Da die Effekte in beiden Alterskategorien gleichgerichtet sind und auch der Gesamtschätzer der Gewichtsveränderung einen Vorteil für Metformin+Dapagliflozin zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Veränderung des BMI zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0298). Für Patienten <65 Jahre ist der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. Für Patienten ≥65 Jahre ist der Unterschied ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. Da die Effekte in beiden Alterskategorien gleichgerichtet sind und auch der Gesamtschätzer der BMI-Veränderung einen Vorteil für Metformin+Dapagliflozin zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses, des Anteils an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% und des Anteils an Patienten mit einer Gewichtszunahme von mindestens 5% zeigen sich keine Effektmodifikationen (p<0,05) durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Studie D1690C00004

Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe hatten in der Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt 52 Wochen eine mittlere Gewichtsreduktion von -3,72 kg, während Patienten unter Metformin+Glipizid im Mittel 1,24 kg an Körpergewicht zunahmen. Das entspricht einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied von -4,96 kg (95%-KI: [-5,70;-4,22]). Dieser

Unterschied war in der Verlängerungsphase über 208 Wochen stabil. Zu Woche 208 hatten die Patienten unter Metformin+Dapagliflozin durchschnittlich 5 kg weniger gewogen als Patienten unter Metformin+Glipizid (MWD [95%-KI]:-4,92 kg [-6,33;-3,50] nach 208 Wochen). Die klinische Relevanz des beobachteten Unterschieds wurde auch in einer präspezifizierten Responder-Analyse gezeigt, in der eine Response definiert wurde als eine Gewichtsreduktion von ≥5% gegenüber dem Ausgangsgewicht. Ein statistisch signifikant größerer Anteil (33,8%) der Patienten mit Metformin+Dapagliflozin-Behandlung hatte nach 52 Wochen ein um mindestens 5% - relativ zum Ausgangsgewicht - reduziertes Körpergewicht, wohingegen nur 2,6% Patienten mit Metformin+Glipizid-Behandlung eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% erreichten (OR [95%-KI]: 18,82 [7,38;47,98]). Nach 208 Wochen waren es noch 30 (15,1%) Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 9 (4,5%) in der Metformin+Glipizid-Gruppe. Der Unterschied war zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant (p<0,0001), zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (Woche 208: OR [95%-KI]: 5,45 [2,21;13,41]).

Gleichzeitig nahm ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten in der Metformin+Glipizid-Gruppe an Gewicht zu. In Woche 52 nahmen 10,1% mindestens 5% - relativ zum Ausgangsgewicht – (OR [95%-KI]: 0,18 [0,062;0,55]) zu.

Zum Einfluss des Effekts einer Gewichtsabnahme unter Dapagliflozin und Metformin auf die gewichtsbezogene Lebensqualität (SHIELD WQ-9 Fragebogen) liegen jedoch inzwischen Daten aus einer placebokontrollierten klinischen Studie mit übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten (BMI ≥25 kg/m^2) vor. Dabei zeigte sich für die Therapie mit 10 mg Dapagliflozin in Kombination mit Metformin über 102 Wochen gegenüber der Vergleichstherapie Metformin+Placebo – parallel zum gegenüber der Metformin+Placebo-Gruppe höheren Anteil von Patienten mit einer Gewichtsreduktion – eine statistisch signifikante Verbesserung der Gesamtlebensqualität und des Selbstwertgefühls bei Patienten, die an Gewicht verloren hatten (Parikh et al., 2013).

Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen ergab sich keine Effektmodifikationen durch Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker oder Land. Lediglich für die Gewichtsreduktion von mindestens 5% ergab sich nach 208 Wochen eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,006) und nach 52 Wochen durch das Land (p=0,0019). Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Metformin+Dapagliflozin sowohl für Patienten <65 Jahre (208 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert: 2,78 [1,20;6,41]; 0,02) als auch für Patienten ≥65 bis <75 Jahre (208 Wochen: OR [95%-KI]; p-Wert: 10,00 [1,15; 86,76]; 0,04). Zu Woche 208 zeigt sich keine Effektmodifikation durch das Land. Dadurch bestätigt sich diese Effektmodifikation nicht.

Auch in der Gruppe der Personen, mit einer mindestens 5%igen Gewichtszunahme traten Effektmodifikationen auf. Zu allen Zeitpunkten konnten Effektmodifikationen durch das Alter (p=0,0022/0,0009) der Patienten festgestellt werden. In der Woche 52 und nach 208 Wochen war der Unterschied für Patienten mit einem Alter <65 Jahre statistisch signifikant zugunsten

von Metformin+Dapagliflozin. Für Patienten ≥65 bis <75 war der Unterschied nach 52 und 208 Wochen nicht statistisch signifikant.

Veränderung des Blutdrucks

Studie DapaZu

Patienten mit einer Metformin+Dapagliflozin-Behandlung erreichen im Mittel in der Behandlungsphase zu Woche 52 eine systolische Blutdrucksenkung von -5,81 mmHg, während Patienten mit einer Metformin+Glimepirid-Behandlung eine systolische Blutdrucksenkung von -1,73 mmHg erreichen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für den systolischen Blutdruck statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]; p-Wert: -4,08 [-6,36;-1,80]; 0,0005).

Zu Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn (OR [95%-KI]; p-Wert: 1,56 [0,93;2,64]; 0,0957). Insgesamt erreichten zu Woche 52 in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 38,5% der Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck und in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 31,2% der Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg.

Für die Analyse der Veränderung des systolischen Blutdrucks zeigen sich keine Effektmodifikationen (p<0,05) durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Für den Anteil an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn, zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0363). Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn, zeigt sich für Patienten unter 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin. Für Patienten ≥65 Jahre ist der Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Da der Gesamtschätzer ebenfalls nicht statistisch signifikant ist, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Studie D1690C00004

Patienten mit einer Metformin+Dapagliflozin-Behandlung hatten im Mittel in der Behandlungsphase nach 52 Wochen eine Blutdrucksenkung (systolisch: -5,8 mmHg/ diastolisch: -2,4 mmHg) erreicht, während Patienten mit einer Metformin+Glipizid-Behandlung einen weitgehend unveränderten Blutdruck aufwiesen (systolisch: +1,5 mmHg/ diastolisch: -0,8 mmHg). Der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen war für den systolischen Blutdruck statistisch signifikant und klinisch relevant

(MWD [95%-KI] -7,3 mmHg [-9,5;-5,1]), für den diastolischen Blutdruck war der Effekt statistisch signifikant aber nicht klinisch relevant (MWD [95%-KI] -1,6 mmHg [-3,1;-0,1]). Mit dem Repeated-Measurements-Modell war der Unterschied im systolischen Blutdruck nach 52 und 208 Wochen ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (-5,34 mmHg/-5,76 mmHg). Der Unterschied in der Reduktion des diastolischen Blutdrucks mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glipizid wies ebenfalls diesen Trend auf, war aber im Ausmaß geringer und erreichte nach 208 Wochen keine statistische Signifikanz.

Nach 52 Wochen ergaben sich bezüglich der Senkung des systolischen Blutdrucks (LOCF) statistisch signifikante Effektmodifikationen durch das Alter (p=0,04) und das Land, in dem die Patienten behandelt wurden (p=0,04). Der Behandlungseffekt war in der Subgruppe der älteren Patienten (≥65 und <75 Jahre) größer als bei jüngeren Patienten (<65 Jahre). Da die Interaktion für den systolischen Blutdruck nicht qualitativer sondern quantitativer Art war, wird sie als nicht fazitrelevant gesehen. Die Interaktion mit dem Land zeigte sich darin, dass nicht in allen Ländern eine statistisch signifikante Blutdrucksenkung unter Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glipizid feststellbar war: Da diese qualitative Interaktion sich in den Repeated-Measurements-Analysen zu allen drei Zeitpunkten nicht bestätigte, wird sie als nicht fazitrelevant gesehen.

Therapiezufriedenheit

Studie DapaZu

Der Endpunkt Therapiezufriedenheit mittels DTSQ-Fragebogen wurde in der Studie DapaZu nicht erhoben.

Studie D1690C00004

Die mittleren Werte der Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQc (Skala -18 bis +18, positive Werte = Verbesserung) waren in beiden Behandlungsgruppen hoch (Metformin+Dapagliflozin: 13,9 [SE 0,43] und Metformin+Glipizid: 13,53 [SE 0,46], was eine Verbesserung der Therapiezufriedenheit in beiden Behandlungsgruppen bedeutet. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe war der Wert etwas höher als in der Metformin+Glipizid-Gruppe, jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 0,6 [-0,7;1,8]).

Hinsichtlich der Therapiezufriedenheit ergab sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Land, in dem die Patienten behandelt wurden (p=0,02). Die Unterschiede in den Ländern waren hauptsächlich quantitativer Art; vergleichsweise niedrige Werte für Therapiezufriedenheit im DTSQc sowohl für Metformin+Dapagliflozin als auch für Metformin+Glipizid wurden in Frankreich, Italien und den Niederlanden dokumentiert. In Schweden gab es einen statistisch signifikanten Unterschied der Therapiezufriedenheit

zugunsten Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]; p-Wert: 7,40 [3,41, 11,34], 0,0009). Aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahlen pro Land ergibt sich aber diesbezüglich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie DapaZu

SF-36

Patienten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen nach 24 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,79 Punkte, Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigen nach 24 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,71 Punkte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,91;1,06]). Patienten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 1,01 Punkte, Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigen nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,78 Punkte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,22 [-0,96;1,41]).

Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen bezüglich des MCS nach 24 Wochen im Mittel eine Verschlechterung von -0,61 Punkte, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe Patienten im Mittel eine Verbesserung um 0,67 Punkte zeigen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für den MCS nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,27 [-2,65;0,10]). Hinsichtlich des MCS zeigen Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung um 0,08 Punkte, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe Patienten im Mittel eine Verbesserung um 1,46 Punkte zeigen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist auch für den MCS nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,38 [-2,84;0,08]).

Für die einzelnen Domänen des SF-36 (MWD [95%-KI] zu Woche 24/52: Vitalität: -0,10 [-1,34;1,14]/0,36 [-1,14;1,86], körperlicher Schmerz: -0,89 [-2,50;0,73]/-0,12 [-2,00;1,75], allgemeine Gesundheitswahrnehmung: -0,08 [-1,34;1,18]/0,45 [-1,00;1,90], körperliche Funktionsfähigkeit: 0,15 [-0,84;1,14]/-0,42 [-1,63;0,79], körperliche Rollenfunktion: -0,88 [-2,29;0,53]/-0,84 [-2,49;0,81], soziale Funktionsfähigkeit: -0,21 [-1,64;1,22]/-1,12 [-2,71;0,46] und psychisches Wohlbefinden: -1,30 [-2,66;0,06]/-0,71 [-2,27;0,84]) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für die Domäne emotionale Rollenfunktion zeigt sich nach 24 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (MWD [95%-KI]: -1,66 [-3,36;0,04]), nach 52 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -2,38 [-4,33;-0,44]). Der

Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -0,25 [-0,45;-0,04]). Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigen nach 52 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um -0,32 Punkte, wohingegen Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Verbesserung um 2,07 Punkte zeigen.

Für die Domäne allgemeine Gesundheitswahrnehmung des SF-36 ergibt sich zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch die Länder (p=0,0495). Für alle weiteren Domänen des SF-36, für den körperlichen Summenscore und den psychischen Summenscore ergeben sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder zu Woche 52. Für die Domäne allgemeine Gesundheitswahrnehmung des SF-36 zeigt sich weder für Patienten aus Deutschland noch für Patienten aus den restlichen Ländern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da in beiden Subgruppenkategorien kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt und auch der Gesamtschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

HFS-II Worry Subscale

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigt sich nach 24 Wochen im Mittel eine Verbesserung des HFS-II Gesamtscore um -0,03 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich nach 24 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um 0,03 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95% KI]: -0,07 [-0,16;0,03]). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigt sich nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des HFS-II Gesamtscore um -0,03 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich nach 52 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um 0,02 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -0,04 [-0,14;0,05]).

Für den HFS-II Gesamtscore ergibt sich zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0411). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist für Männer nicht statistisch signifikant. Für Frauen ist der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin, jedoch nicht klinisch relevant. Da beide Subgruppenkategorien keine klinisch relevanten Unterschiede zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

IWQOL-Lite survey

Für den IWQOL-Lite survey Gesamtscore zeigt sich bei Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mittlere Verbesserung um 2,76 Punkte und bei Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine mittlere Verbesserung von 0,95 Punkten zu Woche 24. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,81 [-0,33;3,95]). Für den IWQOL-Lite survey Gesamtscore zeigt sich bei Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mittlere Verbesserung um 2,35 Punkte und bei Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine mittlere

Verschlechterung von -0,26 Punkte zu Woche 52. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,61 [-0,38;5,60]).

Für die Domäne physische Funktion zeigt sich zu Woche 24 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 3,37 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 0,24 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 3,13 [0,46;5,80]), jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,21 [0,03;0,39]). Zu Woche 52 zeigt sich für die Domäne physische Funktion bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 2,30 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -0,82 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 3,11 [-0,35;6,58]).

Für die Domäne Selbstwertgefühl zeigt sich bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin zu Woche 24 im Mittel eine Verbesserung um 4,41 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 1,61 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,80 [-0,05;5,64]). Zu Woche 52 zeigt sich für die Domäne Selbstwertgefühl bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 4,79 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -0,20 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: 4,99 [1,32;8,66]), jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,27 [0,07;0,47]).

Für die Domäne Sexualleben zeigt sich zu Woche 24 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 2,19 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 2,81 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -0,62 [-4,23;2,98]). Zu Woche 52 zeigt sich für die Domäne Sexualleben bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 0,58 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 3,18 Punkte zu Woche 52. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -2,59 [-6,99;1,81]).

Für die Domäne Belastbarkeit zeigt sich zu Woche 24 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 1,01 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 0,40 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 0,61 [-1,86;3,09]). Für die Domäne Belastbarkeit zeigt sich bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 1,99 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -1,48 Punkte zu Woche 52. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von

Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 3,48 [0,15;6,81]), jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,21 [0,01;0,41]).

Für die Domäne Arbeitsleben zeigt sich bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 0,57 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 0,44 Punkte zu Woche 24. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,12 [-2,55;2,80]). Zu Woche 52 zeigt sich für die Domäne Arbeitsleben bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 0,23 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -0,82 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,05 [-2,35;4,45]).

Für den IWQOL-Lite survey Gesamtscore und für alle IWQOL-Lite survey Domänen ergeben sich zu Woche 52 keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Studie D1690C00004

Der Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie D1690C00004 nicht berichtet.

Unerwünschte Ereignisse

Studie DapaZu

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl bei Betrachtung der Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (OR [95%-KI]; p-Wert: 1,28 [0,91;1,79]; 0,1544), als auch bei Betrachtung der Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (OR [95%-KI]; p-Wert: 1,18 [0,84;1,66]; 0,3263).

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl bei Betrachtung der Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (OR [95%-KI]; p-Wert: 1,09 [0,64;1,85]; 0,7558), als auch bei Betrachtung der Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (OR [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,62;1,74]; 0,8788).

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Abbrüche der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95% KI]; p-Wert: exklusive Patienten mit Notfallmedikation: 2,07 [0,99;4,33]; 0,0542 und inklusive Patienten mit Notfallmedikation 1,98 [0,97;4,04]; 0,0615). Insgesamt 8,2% (exklusive Patienten mit Notfallmedikation) bzw. 8,5% (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) der

Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 4,1% (exklusive Patienten mit Notfallmedikation) bzw. 4,5% (inklusive Patienten mit Notfallmedikation) der Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe wiesen einen Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse auf.

Todesfälle traten in keinem der beiden betrachteten Behandlungsarme auf.

Hypoglykämien, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden und im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden, traten in beiden Armen gar nicht auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Ereignisse (OR [95% KI]; p-Wert: 0,31 [0,01;7,75]; 0,4793 für die Analyse exklusive Patienten mit Notfallmedikation und für die Analyse inklusive Patienten mit Notfallmedikation). Darüber hinaus traten in keiner der beiden Gruppen Studienabbrüche aufgrund Hypoglykämien auf. Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ergibt sich eine Effektmodifikation durch die Variable Länder sowohl für die Analyse inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (p=0,0123), als auch für die Analyse exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (p=0,0091). Für Patienten aus Deutschland zeigt sich für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin. Für Patienten aus den restlichen Ländern zeigt sich ein numerischer Vorteil für Metformin+Dapagliflozin, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Da der Effekt für Patienten aus den restlichen Ländern nicht statistisch signifikant ist und zudem der Gesamtschätzer nicht statistisch signifikant ist, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Abbrüche der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse und Hypoglykämien ergeben sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder. In der DapaZu Zielpopulation traten keine Todesfälle und keine Studienabbrüche aufgrund Hypoglykämien auf, daher wird hier keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hinsichtlich der Genitalinfektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 11,21 [2,61;48,16]; 0,0012). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe weisen 7,8% (22/282) der Patienten Genitalinfektionen auf, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe sind es 0,7% (2/267) der Patienten. Ebenso zeigt sich bei der getrennten Betrachtung der Genitalinfektionen nach Geschlecht für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 29,08 [1,72;493,05]; 0,0196). Für Frauen ist der Unterschied nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI], p-Wert: 4,11 [0,86;19,56]; 0,0759). Die aufgetretenen Genitalinfektionen waren,

bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und traten in beiden Behandlungsgruppen pro Patient in der Regel nur einmal auf. Insgesamt führte nur bei drei Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm eine Genitalinfektion zum Abbruch der Therapie (Kapitel 11.4.3; (AstraZeneca, 2017a)).

Für die antimikrobielle Behandlung bei Genitalinfektionen nach Geschlecht zeigt sich nur für die Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe (OR [95%-KI]; p-Wert: 22,22 [1,29;382,18]; 0,0326). Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 3,61 [0,75;17,49]; 0,1105).

Für Harnwegsinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (OR [95%-KI]; p-Wert: 1,86 [0,85;4,07]; 0,1223). Bei der getrennten Analyse nach Geschlecht kann weder für Frauen noch für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (OR [95%-KI]; p-Wert: Frauen: 1,47 [0,51;4,21]; 0,4782; Männer:2,32 [0,70;7,66]; 0,1690). Ebenso kann für die Analyse der antimikrobiellen Behandlung bei Harnwegsinfektionen nach Geschlecht weder für Frauen (OR [95%-KI]; p-Wert: 1,47 [0,51;4,21]; 0,4782) noch für Männer (OR [95%-KI]; p-Wert: 3,07 [0,61;15,41]; 0,1733) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Für die restlichen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (OR [95%-KI]; p-Wert: Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen: 1,51 [0,58;3,95]; 0,4033, Volumenmangel: 1,90 [0,17;21,08]; 0,6011, Knochenbrüche: 0,95 [0,06;15,21]; 0,9691, Lebererkrankungen: 0,31 [0,06;1,55]; 0,1545, Überempfindlichkeitsreaktionen: 0,56 [0,13;2,38]; 0,4353, schwere Hautreaktionen: 0,63 [0,10;3,79]; 0,6126, Gastroenteritis und obere Atemwegsinfekte: 1,01 [0,65;1,58]; 0,9583, Pankreatitis: 0,31 [0,01;7,75]; 0,4793, alle bösartigen Tumore: 2,85 [0,12;70,29]; 0,5218, bestätigte adjudizierte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: 0,31 [0,01;7,75]; 0,4793 und Herzinsuffizienz: 0,23 [0,03;2,11]; 0,1952). Diabetische Ketoazidose und verringerte Lymphozytenanzahl traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Für die betrachteten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC

Für die Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Dapagliflozin (OR [95%-KI]; p-Wert: 2,79 [1,08;7,19]; 0,0335). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe haben 6,0% der Patienten bis zu Woche 52 mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe weisen 2,2% der Patienten mindestens ein Ereignis auf. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse

nach SOC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (OR [95%-KI]; p-Wert: Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems: 0,95 [0,19;4,73]; 0,9463, kardiale Erkrankungen: 0,87 [0,40;1,89]; 0,7317, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: 0,58 [0,19;1,81]; 0,3515, endokrine Erkrankungen: 0,63 [0,10;3,79]; 0,6126, Erkrankungen des Auges: 1,14 [0,34;3,78]; 0,8313, gastrointestinale Erkrankungen: 1,09 [0,64;1,85]; 0,7558, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: 1,16 [0,47;2,85]; 0,7407, hepatobiliäre Erkrankungen 0,95 [0,27;3,30]; 0,9305, Erkrankungen des Immunsystems: 0,95 [0,06;15,21]; 0,9691, Infektionen und Infestationen: 1,22 [0,85;1,76]; 0,2829, Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen: 0,94 [0,42;2,14]; 0,8911, Untersuchungen: 1,18 [0,55;2,49]; 0,6738, Metabolismus und Ernährungserkrankungen: 1,12 [0,49;2,56]; 0,7790, muskoskelettale und Bindegewebserkrankungen: 0,66 [0,40;1,12]; 0,1230, gutartige, bösartige und unspezifizierte Neoplasmen (inklusive Zysten und Polypen): 1,43 [0,40;5,12]; 0,5833, Erkrankungen des Nervensystems: 1,26 [0,71;2,24]; 0,4230, psychiatrische Erkrankungen: 0,70 [0,24;2,06]; 0,5207, Nieren- und Harnwegserkrankungen: 1,09 [0,52;2,27]; 0,8246, Atemwegs-, Brust- und Mediastinalerkrankungen: 1,44 [0,64;3,27]; 0,3790, Haut- und Unterhautgewebserkrankungen: 0,55 [0,24;1,29]; 0,1700, vaskuläre Erkrankungen: 0,86 [0,37;1,99]; 0,7288).

Für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0077). Weder für Frauen noch für Männer zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Zudem liegen für beide Subgruppen geringe Ereigniszahlen vor. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die weiteren unerwünschten Ereignisse nach SOC zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter und Länder.

Studie D1690C00004

Zwischen den Behandlungsgruppen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glipizid war die Gesamtrate der Patienten, die in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen mindestens ein unerwünschtes Ereignis hatten (80,1% versus 80,3%), die Gesamtrate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (9,0% versus 14,5%), der Anteil der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Behandlung abbrachen (4,5% versus 5,2%) sowie die Anzahl der Todesfälle (0% versus 1,6%) nicht signifikant unterschiedlich (OR [95%-KI]: 0,99 [0,60;1,62]/0,58 [0,31;1,09]/0,86 [0,34;2,16]/0,14 [0,01;2,63]). Auch in der Verlängerungsphase bis nach 208 Wochen ergaben sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Patienten unter Metformin+Dapagliflozin zeigten in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen signifikant häufiger Genitalinfektionen (16,4% versus 3,1%) bzw.

Harnwegsinfektion (11,9% versus 4,1%) als die Gruppe mit Metformin+Glipizid (OR [95%-KI]: 6,12 [2,50;14,97]/3,14 [1,37;7,16]). Der Unterschied in den Inzidenzen war auch nach 208 Wochen statistisch signifikant. Die Symptome waren in der Regel leicht bis moderat in der Ausprägung und die betroffenen Patienten sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie (antimikrobielle Wirkstoffe, überwiegend Antibiotika) an. Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an.

Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen nicht voneinander unterschied, ist nicht von einem zusätzlichen Nachteil auszugehen, da Patienten unter einer Behandlung mit Metformin+Glipizid andere unerwünschte Ereignisse (Hypoglykämien nicht mit inbegriffen) häufiger erleiden als Patienten unter Metformin+Dapagliflozin.

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Todesfälle, Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter, FPG und Länder.

Schwerwiegende kardiale Ereignisse traten über den Zeitraum von 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (2,0% unter Metformin+Dapagliflozin versus 2,6% unter Metformin+Glipizid). Im Zeitraum bis nach 208 Wochen hatten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 5,0% der Patienten ein schwerwiegendes kardiales Ereignis, wohingegen in der Metformin+Glipizid -Gruppe 2,6% der Patienten ein schwerwiegendes kardiales Ereignis hatten. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen für diesen Endpunkt fanden sich nicht.

Für die schwerwiegenden kardialen Ereignisse zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter, FPG und Länder.

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems traten über den Zeitraum von 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (1,0% unter Metformin+Dapagliflozin versus 0,5% unter Metformin+Glipizid). Im Zeitraum bis nach 208 Wochen hatten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 2,5% der Patienten eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems, wohingegen in der Metformin+Glipizid-Gruppe bis zu diesen Zeitpunkten 2,1% der Patienten eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems hatten. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen fanden sich nicht. Weitere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 208 der Studie D1690C00004 wurden im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. Eine Übersicht der UE nach SOC und PT bezogen auf die Zielpopulation der Studie D1690C00004 befindet sich in Modul 5.

Für die schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems zeigen sich keine Effektmodifikationen durch das Geschlecht, Alter, FPG und Länder.

Zusammenfassend gelten die Aussagen, die für die Zielpopulation der Studie DapaZu und die Zielpopulation der Studie D1690C00004 getroffen wurden, auch für die untersuchten Subgruppen bezüglich Geschlecht, Alter und Länder, sowie für die Studie D1690C00004 für die Subgruppen bezüglich des Nüchternblutzuckers. Für einzelne Endpunkte ergaben sich signifikante Interaktionen durch die untersuchten Parameter. Diese Interaktionen wurden als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Da direkt vergleichende Studien von Metformin+Dapagliflozin gegen die vom G-BA vergebene zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin und Sulfonylharnstoff vorliegen, werden keine indirekten Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-103: 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

4.3.2.1.4 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-107: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen zwei randomisierte kontrollierte Studien vor, die grundsätzlich der Evidenzstufe 1b entsprechen und einen Vergleich von Metformin+Dapagliflozin gegenüber der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff ermöglichen.

Die Studie DapaZu war eine multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte Phase-IV-Studie. Die Teilnehmer der Studie DapaZu waren erwachsene Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit der maximal tolerierbaren Metformindosis nur unzureichend kontrolliert werden konnte und die einen individuellen Bedarf an Eskalationstherapie aufwiesen. Alle Studienteilnehmer waren mit Metformin vorbehandelt. Die Patienten wurden randomisiert und mit Metformin (≥1.500 mg/Tag) und Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder mit Metformin (≥1.500 mg/Tag) und Dapagliflozin (10 mg/Tag) und Saxagliptin (5 mg/Tag) oder mit Glimepirid (Startdosis 1 mg, Titration bis zu 6 mg/Tag) und Metformin (≥1.500 mg/Tag) für eine Dauer von 52 Wochen behandelt. Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und gemäß den Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Hinsichtlich des Studiendesigns hatte sich AstraZeneca bereits im Rahmen der Planungen zu dieser Studie Beratung vom G-BA eingeholt: Ein Beratungsgespräch fand am 5. Januar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-106) statt. Die Beratungsergebnisse (G-BA (Klipper), 2015; G-BA (Löbker), 2015) wurden beim Design der Studie entsprechend berücksichtigt. In der Studie DapaZu war es den Ärzten möglich jederzeit eine Anpassung der Dosierung entsprechend der Fachinformation (Auf- oder Abtitrierung) von Glimepirid/Placebo beim jeweiligen Patienten durchzuführen (AstraZeneca, 2017a). Die Ziele für HbA1c und FPG wurden mit jedem Patienten individuell vereinbart. Damit entspricht das geplante Vorgehen bezüglich der Einstellung des Blutzuckers den Leitlinienempfehlungen und dem deutschen Versorgungsalltag (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Des Weiteren wurde die Studie überwiegend in deutschen Zentren durchgeführt, wodurch die Ergebnisse der Studie DapaZu unzweifelhaft auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie DapaZu erfüllt somit die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung an eine bewertungsrelevante Studie in höchstem Maße.

Der primäre Endpunkt in der Studie DapaZu war der Vergleich der absoluten Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen von Metformin+Dapagliflozin sowie Metformin+ Saxagliptin+Dapagliflozin versus Metformin+Glimepirid. Somit ermöglicht die Studie DapaZu einen Head-to-Head-Vergleich gegenüber der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff. Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Studie DapaZu für Xigduo® wurden post hoc in beiden Armen die Patienten selektiert, die ausschließlich mit der labelkonformen Metformindosis von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren. Zusätzlich werden ausschließlich die Studienarme Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid betrachtet.

Studie D1690C00004 war eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, 52-wöchige Phase-III-Studie mit einer Verlängerungsphase I von 52 Wochen und einer Verlängerungsphase II von 104 Wochen. In zwei Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glipizid verglichen. Eingeschlossen wurden Typ-2-Diabetes-Patienten über 18 Jahre, bei denen eine Therapie, die Metformin enthielt, zur Blutzuckerkontrolle nicht mehr ausreichend war. Mögliche andere OAD wurden

vor der Dosis-Stabilisierungsperiode abgesetzt. Anmerkung: Angesichts der bekannten Dosisabhängigkeit für erwünschte wie unerwünschte Wirkungen von Metformin wurde eine Dosierung von mindestens 1.500 mg Metformin täglich als angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis einer Metformin-Monotherapie bei gleichzeitig unzureichender Blutzuckereinstellung angenommen. Darüber hinaus handelt es sich bei der Studie D1690C00004 um eine internationale Zulassungsstudie. In manchen Ländern wie z. B. in den USA oder Mexiko ist Metformin nur bis zu einer Dosis von 2.550 mg pro Tag zugelassen (Merck Santé S.A.S.), sodass diese Maximaldosis im Studiendesign berücksichtigt werden musste.

Die Patienten erhielten in der Studie D1690C00004 während der Behandlungsphase eine gleichbleibende Metformindosis von 1.500-2.500 mg/Tag sowie zusätzlich die doppelblinde Studienmedikation (Dapagliflozin oder Glipizid). Metformin war somit begleitende Kombinationstherapie und in beiden Armen gleich.

Die Behandlungsphase der Studie D1690C00004 bestand aus einer 18-wöchigen Titrationsphase und einer anschließenden Erhaltungsphase, die bis zu 4 Jahre dauerte. Während der Titrationsphase wurde in jeweils dreiwöchigem Abstand eine Dosisanpassung bei Glipizid und bei Dapagliflozin bis zu einem optimalen Effekt (definiert als FPG <110 mg/dL) oder der höchsten verträglichen Dosis durchgeführt. Die Titrationsschritte bei Glipizid waren 5 mg (Anfangsdosis), 10 mg und 20 mg. Die Produktinformationen empfehlen für Glipizid eine Aufdosierung in Abhängigkeit vom Blutzucker in Schritten von 2,5 oder 5 mg vorzunehmen, schließen aber eine davon abweichende Aufdosierung nicht aus (Pfizer, 2016).

Der Anteil an Patienten in der Zielpopulation der Studie D1690C00004, welche die zugelassenen Dapagliflozindosierungen von 10 mg erhielten, lag bei 93,5% und somit erhielten weniger als 80% der Patienten weniger als 10 mg Dapagliflozin.

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Kombination von Metformin+Dapagliflozin (zu bewertendes Arzneimittel Xigduo®) gegen Metformin+Sulfonylharnstoff (zweckmäßige Vergleichstherapie) wurde aus der Studie D1690C00004 nur die Teilpopulation berücksichtigt, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt ≥1.700 mg Metformin erhalten hat. Die Daten für die Zielpopulation der Studie D1690C00004, welche zusätzlich nur Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73 m² und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika umfasst, wurden post hoc berechnet.

Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin und der Tatsache, dass die Hypertonie ein zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist, wurden die Änderungen des systolischen Blutdrucks als Surrogatparameter für die Einschätzung des kardiovaskulären

Risikos berücksichtigt. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen.

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, 2017a). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inklusive Angabe von 95%-KI, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten bzw. den 95%-KI, 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 Notfallmedikation erhalten, in der Verlängerungsphase ansteigt.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Metformin+Dapagliflozin im Vergleich zu Metformin+Sulfonylharnstoff anhand zweier RCT grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter und deutlich gleichgerichteter Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die als Beleg gewertet werden (IQWiG, 2017a). Liegen Ergebnisse zu bestimmten Endpunkten in nur einer Studie vor oder sind diese verzerrt, verringert sich die Aussagesicherheit.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Fragestellung dieses Anwendungsgebiets betrifft die Patientenpopulation gemäß Zulassung. Xigduo® ist für erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen (AstraZeneca GmbH, 2017a).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Dossier – anhand der vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-017) am 24. März 2017 (G-BA (Wink), 2017) festgelegten Therapien – eine Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff gewählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.1).

Therapeutischer Bedarf

Gemäß evidenzbasierter Therapieleitlinien wird bei Patienten, die ihren Blutzucker unter Metformin als Monotherapie nicht mehr ausreichend kontrollieren können, nach dem Therapiealgorithmus der DDG und DGIM eine Zweifachkombination empfohlen. Als Kombinationspartner werden DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), GLP-1-Rezeptoragonisten, Alpha-Glukosidasehemmer, SGLT-2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe/Glinide, Insulin (häufig Verzögerungsinsulin) oder Pioglitazon genannt, wobei darauf hingewiesen wird, dass es zur Auswahl der Kombinationen die Multimorbidität des Patienten und die individuellen Patientenpräferenzen berücksichtigt werden müssen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Einige dieser Antidiabetika (z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glinide) bewirken eine Gewichtszunahme und das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Glitazone sind aufgrund eines erhöhten Risikos für Frakturen und kardiovaskuläre Ereignisse in Deutschland nicht mehr zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig (G-BA, 2010b; G-BA, 2010a) und dürfen nur noch in

medizinisch begründeten Ausnahmefällen verordnet werden. Alpha-Glukosidasehemmer rufen aufgrund ihrer Wirkungsweise gastrointestinale Nebenwirkungen hervor, die beim Patienten zu einer verminderten Therapieadhärenz führen können und spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Freichel & Mengel, 2016). Schließlich wird die Kombination von Sulfonylharnstoff und Metformin wegen des unklaren Sicherheitsrisikos bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte kritisch gesehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass Sulfonylharnstoffe das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, das vaskuläre Risiko und die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Der in der Literatur beschriebene negative Einfluss der Sulfonylharnstoffe auf kardiovaskuläre Ereignisse kann allein schon durch den Wirkungsmechanismus begründet werden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Der Arzneiverordnungsreport bestätiget die verringerte Relevanz der Verabreichung der Sulfonylharnstoffe im aktuellen, deutschen Versorgungsalltag der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Hier sind die verordneten Defined Daily Dose (DDD) für alle Sulfonylharnstoffe seit 2010 von 436 Mio. auf 243 Mio. im Jahr 2015 fast um die Hälfte gesunken (Mengel, 2011; Freichel & Mengel, 2016). Dies zeigt, dass für die meisten Patienten eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen als nicht geeignet angesehen wird und daher die Versorgungsanteile in der Praxis zurückgehen.

Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetes-Patienten, die bei unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin-Monotherapie als Add-on-Therapie zu Metformin den Blutzucker effektiv senken können, ohne die genannten Nachteile aufzuweisen.

Eine solche Behandlungsoption stellt Xigduo® (Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin) dar. Metformin hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität (höhere periphere Glukoseaufnahme und –verwertung). Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Dapagliflozin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zur Metformin-Monotherapie führen (Henry et al., 2012). Dapagliflozin ist ein Vertreter der sogenannten SGLT-2-Inhibitoren. Bei SGLT-2 handelt es sich um ein Carrier-Protein, das in der menschlichen Niere im S1-Segment des proximalen Tubulus 90% der Glukose aus dem Primärharn in das Blut rückresorbiert. Die restlichen 10% werden über SGLT-1 rückresorbiert, welcher im S3-Segment des proximalen Tubulus lokalisiert ist und eine sehr hohe Glukoseaffinität besitzt (Brooks & Thacker, 2009). SGLT-2-Inhibitoren hemmen den

renalen natriumabhängigen Glukosetransport in den Nierentubuli selektiv, führen damit zu einer Reduktion der Glukoserückresorption 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. Unter der Einnahme von Dapagliflozin wurde zudem eine langfristige Senkung des Blutdrucks beobachtet (Del Prato et al., 2015). Die blutdrucksenkende Wirkung von Dapagliflozin beruht u. a. auf einer Glukose-induzierten osmotischen Diurese (Wilding et al., 2009) und Abnahme des Körpergewichtes (Sjostrom et al., 2015). Sein Wirkmechanismus ist unabhängig von der Insulinproduktion durch die Beta-Zellen des Pankreas. Da die Menge der Glukose, die von den Nieren ausgeschieden wird, von der Blutglukosekonzentration abhängig ist und die SGLT-1-Aktivität von der Hemmung unbeeinflusst bleibt, ist das Hypoglykämie-Risiko unter Dapagliflozin gering. Des Weiteren greift Dapagliflozin nicht in die Gegenregulation bei einer Hypoglykämie ein (AstraZeneca GmbH, 2017a). Auch unter Metformin ist das Hypoglykämierisiko bekanntermaßen gering, da es ebenfalls die Insulinfreisetzung aus den Beta-Zellen nicht direkt stimuliert (Merck Serono GmbH, 2017).

Zusatznutzen von Xigduo® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff)

Die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sind das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Veränderung des Blutdrucks, Therapiezufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein bedeutsames Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar, welches auch im Rahmen der NVL einen besonderen Stellenwert einnimmt. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zum Zeitpunkt nach 52 Wochen (Studie DapaZu), sowie nach 208 Wochen (Studie D1690C00004) dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für Xigduo® betrachtet. Die Ergebnisse basieren auf zwei direkt vergleichenden RCT, der Studie DapaZu und der Studie D1690C00004. Die Studien wurden an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufwiesen, durchgeführt. Die Studien verglichen eine Therapie der freien Kombination Metformin+Dapagliflozin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff. In Bioäquivalenzstudien wurde gezeigt, dass die Fixkombination aus Metformin und Dapagliflozin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (EMA, 2014).

Im Rahmen des Zulassungsprozesses für Xigduo® hatte sich die Empfehlung für eine Population ergeben, die Patienten mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2 bzw. einer Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min einschließt, welche <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden (AstraZeneca GmbH, 2017a).

Um den Zulassungsstatus von Xigduo® abzubilden, erfolgte die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens für die Studie DapaZu in dieser sogenannten Zielpopulation, d. h. Patienten, die eine Dosierung von ≥1.700 mg Metformin täglich erhalten haben. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie DapaZu wurden Patienten mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2 bzw. einer Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min, sowie Patienten unter 75 Jahren eingeschlossen. Ebenso war der Gebrauch von Schleifendiuretika zu Studienbeginn in der Studie DapaZu nicht vorgesehen.

Für die Studie D1690C00004 werden ebenfalls die Daten der Zielpopulation herangezogen. Diese enthält Patienten welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination Metformin+Dapagliflozin erreichbare Dosierung von ≥1.700 mg Metformin täglich erhalten haben. Die Teilpopulation (exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min, (2) Schleifendiuretika zu Baseline, (3) ≥75 Jahre zu Baseline, (4) <1.700 mg Metformin täglich) wurde zum Zweck dieser Nutzenbewertung post hoc aus der Studienpopulation extrahiert und ausgewertet. Der Zusatznutzen wird basierend auf den Daten zu Woche 208 abgeleitet. Die Studie liefert damit Langzeitdaten von vier Jahren zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glipizid.

Bezüglich der Subgruppenanalysen werden in diesem Abschnitt nur Ergebnisse für Effektmodifikatoren beschrieben, die eine Auswirkung auf das aus der Gesamtpopulation (Studienpopulation der Studie DapaZu bzw. Zielpopulation der Studie D1690C00004) abgeleitete Fazit haben.

Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Zur Prävention von Folgekomplikationen empfiehlt die aktuelle NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele einen HbA1c im Korridor von 6,5% bis 7,5% anzustreben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dabei sollen Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (insbesondere hinsichtlich Hypoglykämien und Gewichtszunahme) abgewogen werden. Kann dieser Zielwert unter Metformin als Monotherapie der ersten Wahl, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht erreicht werden, wird eine Zweifachkombination z. B. mit einem anderen oralen Antidiabetikum empfohlen. Ähnliche Ausführungen zur Individualisierung der Therapieziele finden sich in einem Positionspapier der Europäischen und amerikanischen Diabetesgesellschaften (ADA/EASD Consensus statement) (Inzucchi et al., 2012; Inzucchi et al., 2015).

In der großen klinischen Studie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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). In der Studie ADVANCE bewirkte die intensivierte

antihyperglykämische Therapie eine signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression der Nephropathie und des kombinierten Endpunkts mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen (Patel et al., 2008). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar, insbesondere wenn sie unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien erreicht werden kann.

In einer Meta-Analyse prospektiv-randomisierter Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus fand sich ferner eine statistisch signifikante Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutzuckersenkung (Ray et al., 2009). Schließlich legt die Follow-up-Untersuchung der Patienten der UKPD-Studie die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutzuckereinstellung auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro-und makrovaskulärer Folgekomplikationen sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann (Holman et al., 2008).

Studie DapaZu

Der Vergleich von Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle zeigte zu Woche 52 die Nichtunterlegenheit von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glimepirid (MWD (SE) [95%-KI]: 0,14 (0,074) [-0,00;0,29]; p=0,0558). Die Nichtunterlegenheit war gegeben, da das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall der adjustierten Mittelwertdifferenz zwischen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glimepirid die im SAP präspezifizierte Nichtunterlegenheitsschranke von 0,30% nicht überschreitet. Somit wurde in der Studie DapaZu der primäre Studienendpunkt erreicht.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation (Insulin) zeigte sich zu Woche 52 in der Studie DapaZu kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe erhielten 19,6% (55/280) der Patienten Notfallmedikation, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es 21,5% (57/265) der Patienten (HR [95%-KI]: 1,00 [0,69;1,45]; p=0,9797). Eine Insulintherapie sollte gemäß Leitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) in der Regel erst eingesetzt werden, wenn orale Antidiabetika für die Behandlung nicht mehr ausreichen, also der HbA1c dadurch nicht ausreichen kontrolliert ist. Sie stellt die letzte Therapiestufe in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Mit einer Insulintherapie sind deutliche Einschränkungen für den Alltag der Patienten verbunden. Zum einen muss Insulin subkutan injiziert werden. Zum anderen sind regelmäßige Blutzuckermessungen notwendig und die Therapie sollte durch geeignete Schulungen begleitet werden. Aufgrund der aufgeführten Aspekte ist dieser Endpunkt als patientenrelevante Ergänzung zum Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anzusehen.

Studie D1690C00004

Der blutzuckersenkende Effekt war im Vergleich zum Ausgangswert nach 208 Wochen Studiendauer bei der mit Metformin+Dapagliflozin behandelten Gruppe ähnlich stark ausgeprägt wie bei den Patienten, die mit Metformin+Glipizid behandelt wurden

(MWD (SE) [95%-KI]: -0,07% (0,14) [-0,34;0,21]). Studienabbrüche aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle waren nach 208 Wochen in beiden Gruppen vergleichbar (OR [95%-KI]: 0,86 [0,58;1,28]). Es wurden die Daten inklusive Notfallmedikation betrachtet.

Hypoglykämien und potenzielle Langzeitschäden

Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, und sind somit als bedeutsame Nebenwirkung einer antidiabetischen Therapie einzustufen. Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Niedrige Blutzuckerwerte in der Nacht können Veränderungen im EKG, insbesondere QTc (Frequenzkorrigiert QT-Zeit, corrected QT interval)-Veränderungen hervorrufen und zu Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzstörungen führen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Erschwerend kommt hinzu, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur oder statistischen Erhebungen berichtet werden, sodass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird und dieses Problem in der Realität noch größer ist als allgemein bekannt (Inzucchi et al., 2012). Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar. Nicht zuletzt führen schwere Hypoglykämien regelhaft zu Hospitalisierung und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems (Holstein et al., 2003; Holstein et al., 2012).

Bei einem breiten Spektrum an Berufsgruppen (z. B. Bus- oder LKW-Fahrer, Patienten, die in großer Höhe oder mit gefährlichen Maschinen arbeiten oder Patienten, die im öffentlichen Dienst tätig sind, wie z. B. Polizisten) können Unterzuckerungen nicht nur zur Eigen- sondern auch zur Gefährdung anderer Personen führen. Hypoglykämien beeinträchtigen die Fahrtüchtigkeit und können daher zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Juristisch wird für die Erlaubnis zum Führen eines Kraftfahrzeugs eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt (Ehlers, 2011). Aus diesem Grunde kann die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff regelhaft zur Notwendigkeit von Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten führen. Des Weiteren sind z. B auch allein lebende Senioren speziell hypoglykämiegefährdet. Dies legt den Schluss nahe, dass Sulfonylharnstoffe nicht für jede Patientengruppe verordnet werden können, sondern nur für einen beschränkten Personenkreis eine adäquate Therapieoption darstellen.

Aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle angezeigt sein, was mit einer entsprechenden Belastung für den Patienten verbunden sein kann und auch einen Anstieg der mit der Therapie assoziierten Kosten bedeutet.

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ-2-Diabetikern wurde in mehreren Studien untersucht (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Vexiau et al., 2008; Pettersson et al., 2011). Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert (Davis et al., 2005; Vexiau et al., 2008; Barnett et al., 2010; Pettersson et al., 2011). Durch die ständige Angst, eine Hypoglykämie zu erleiden, kann es zu Beeinträchtigungen z. B. beim Autofahren, bei der Freizeitgestaltung und damit im Sozialleben kommen (Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Angst vor einer hypoglykämischen Episode kann so groß sein, dass sie zu verminderter Therapieadhärenz führen kann (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.2.2). Dazu kommt, dass die Patienten durch häufigere Nahrungsaufnahme versuchen, den Hypoglykämien entgegenzuwirken, was sowohl die Blutzuckereinstellung erschwert als auch bei den meist übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten eine zusätzliche Gewichtszunahme zur Folge hat. Durch die bedeutsame Vermeidung der Hypoglykämien könnte damit wiederum die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Im Hinblick auf die Interpretation der direkten Vergleichsstudien zwischen Dapagliflozin und Sulfonylharnstoff muss berücksichtigt werden, dass Probleme der mangelnden Adhärenz in kontrollierten klinischen Studien in der Regel nicht zum Tragen kommen, was möglicherweise zu einer systematischen Nutzen-Überbewertung von Sulfonylharnstoffen in klinischen Studien im Vergleich zur praktischen Therapie führt (Alvarez Guisasola et al., 2008).

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu traten keine schweren Hypoglykämien auf. Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) traten bis Woche 52 bei keinem der Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und bei 3,4% (9/265) der Patienten aus der Metformin+Glimepirid-Gruppe auf; dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,83]). Symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) traten in der Studie DapaZu bis Woche 52 bei keinem der Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und bei 19,2% (51/265) der Patienten aus der Metformin+Glimepirid-Gruppe auf; auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,01 [0,00;0,12]).

In der Studie DapaZu konnte die Titrierung von Glimepirid/Placebo über den gesamten Studienzeitraum gemäß Zulassung erfolgen und es war kein striktes Titrationsziel für alle Patienten vorgegeben. Als Empfehlung für die Titration wurde im Protokoll ein Nüchternglukosezielwert von 110 mg/dL angegeben. Eine mögliche Titration wurde bei jeder

Visite erneut geprüft. Aufgrund dieser praxisnahen Titration von Glimepirid/Placebo über den gesamten Studienzeitraum hinweg werden für die Studie DapaZu die Hypoglykämien über die Zeit betrachtet. Im Metformin+Dapagliflozin-Arm traten innerhalb der 52 Wochen über die Zeit gesehen keine bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und keine symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) auf. Das Auftreten von Hypoglykämien konnte unter Metformin+Dapagliflozin somit komplett vermieden werden. Im Metformin+Glimepirid-Arm hingegen traten bis Woche 52 insgesamt 18 bestätigte symptomatische Hypoglykämien bei 9 Patienten auf und 184 symptomatische Hypoglykämien bei 51 Patienten auf (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Die mittlere HbA1c-Senkung war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich in der Studie DapaZu insgesamt ein deutlicher Vorteil für Metformin+Dapagliflozin bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien.

Damit ergibt sich unter dem Gesichtspunkt der vollständigen Vermeidung von Hypoglykämien, und unter Berücksichtigung des Schweregrades von Hypoglykämien im Allgemeinen, in der Studie DapaZu ein **beträchtlicher Zusatznutzen** durch die bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen für Xigduo® in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin+Glimepirid.

Studie D1690C00004

In der direkten Vergleichsstudie von Metformin+Dapagliflozin mit Metformin+Glipizid konnte nach 208 Wochen für die Zielpopulation gezeigt werden, dass bei statistisch signifikant weniger Patienten, die mit Metformin+Dapagliflozin behandelt wurden, patientenberichtete Hypoglykämien, d. h. vom Patienten mittels Tagebuch dokumentierte Hypoglykämien und durch Auslesung des Glukometers, auftraten als in der Gruppe der mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten (OR [95%-KI]: 0,04 [0,02;0,07]). Von diesen hatten 2 (1,0%) Patienten, die mit Metformin+Glipizid behandelt wurden, eine schwere Hypoglykämie. Bei den mit Metformin+Dapagliflozin behandelten Patienten trat dieses Ereignis nicht auf. Auch Abbrüche aufgrund einer Hypoglykämie traten bei Patienten, die mit Metformin+Dapagliflozin behandelt wurden, nicht auf, wohingegen 5 (2,6%) Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, die Therapie abbrachen.

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe gab es gegenüber der Metformin+Glipizid-Gruppe statistisch signifikant weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit dem Blutzucker-Cut-off von ≤50 mg/dL (OR [95%-KI]: 0,04 [0,01;0,16]). Über die Zeit gesehen traten im Metformin+Dapagliflozin-Arm innerhalb der 208 Wochen bei zwei Patienten insgesamt zwei bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) auf. Im Metformin+Glipizid-Arm hingegen traten bis Woche 52 insgesamt 143 bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) bei 40 Patienten auf. Auch die Sensitivitätsanalyse (Patienten welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten) der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien mit dem Blutzucker-Cut-off von ≤50 mg/dL

zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glipizid (OR [95%-KI]: 0,03 [0,01;0,15]).

Der deutliche Vorteil hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung unter Berücksichtigung des Schweregrades von Hypoglykämien im Allgemeinen ist als bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin einzustufen, sodass sich für die Zielpopulation der Studie D1690C00004 ein **beträchtlicher Zusatznutzen** gegenüber Metformin+Glipizid ergibt.

Gesamtbeurteilung zum Auftreten von Hypoglykämien

Die NVL nennt als wichtiges Therapieziel die Vermeidung von Hypoglykämien im Rahmen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, und somit als bedeutsame Nebenwirkung einer antidiabetischen Therapie einzustufen. So können Hypoglykämien vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Zudem können bei einem breiten Spektrum an Berufsgruppen (z. B. Bus oder LKW-Fahrer, Patienten, die in großer Höhe oder mit gefährlichen Maschinen arbeiten oder Patienten, die im öffentlichen Dienst tätig sind, wie z. B. Polizisten) Unterzuckerungen nicht nur zur Eigen- sondern auch zur Gefährdung anderer Personen führen (Ehlers, 2011). Die Vermeidung von Hypoglykämien stellt somit eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und entsprechend der Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Hinsichtlich des Studiendesigns hatte sich AstraZeneca bereits im Rahmen der Planungen zu dieser Studie Beratung vom G-BA eingeholt: Ein Beratungsgespräch fand am 5. Januar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-106) statt. Die Beratungsergebnisse (G-BA (Klipper), 2015; G-BA (Löbker), 2015), sowie die Kritikpunkte hinsichtlich des Studiendesigns an der Studie D1690C00004 aus der Erstbewertung wurden beim Design der Studie Dapazu berücksichtigt. Die bereits in der ersten Bewertung zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet Add-on Metformin präsentierten Ergebnisse der Studie D1690C00004, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien im Vergleich zum Kontrollarm, konnten durch die Studie DapaZu bestätigt werden. Für die Studie D1690C00004, die dem Beschluss nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin/Metformin vom 07. August 2014 zugrunde lag, wird der Datenschnitt zu 208 Wochen dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen im Rahmen der Studie D1690C00004 somit Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren vor. Im Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin wurde die vergleichbare Zulassungsstudie 1245.28 im Anwendungsgebiet Empagliflozin in Kombination mit Metformin, vom G-BA als bewertungsrelevant eingestuft und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Gemessen an dem Ziel, eine bedeutsame Vermeidung von Hypoglykämien zu erreichen, ergibt sich für Xigduo® in Kombination mit Metformin unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus beiden Studien (DapaZu, D1690C00004) insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Betrachtung der Gewichtsveränderung

Adipositas, insbesondere die viszerale/abdominelle Adipositas sowie Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie erhöhen die Insulinresistenz, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines Typ-2-Diabetes mellitus beiträgt (Freemantle et al., 2008).

Das metabolische Syndrom[16], dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich (Perk et al., 2012), welches wiederrum 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). Sämtliche nationale und internationale Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus empfehlen daher eine Gewichtsreduktion als wesentliche Grundlage der Behandlung. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher ein wichtiger Teil der Diabetestherapie. Bereits geringfügige Veränderungen des Körpergewichts haben erheblichen Einfluss auf verschiedenste metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck (Fortmann et al., 1988.; Arambasic et al., 2013). 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 (Porzsolt et al., 2010).

Veränderungen des Körpergewichts können sich auch auf den psychischen Zustand der Patienten positiv auswirken. Die Studie SHIELD war eine fünfjährige, prospektive Beobachtungsstudie, die den Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Depression bei erwachsenen Patienten mit und ohne Diabetes zwischen 2004 und 2009 anhand des Gesundheitsfragebogen für Patienten (Patient Health Questionnaire, PHQ-9)-Scores untersuchte (Grandy et al., 2014). In der Gruppe der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus verbesserte sich der Depressions-Score um mindestens einen Punkt bei mehr Patienten, die an Gewicht verloren hatten, als bei Patienten, die an Gewicht zugenommen hatten. Außerdem

[16] Vorliegen einer viszeralen Adipositas (Bauchumfang: Männer >94 cm, Frauen >80 cm) und mindestens zwei weitere Merkmale: erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin, Bluthochdruck bzw. eine bereits behandelte Hypertonie, erhöhte Nüchternplasmaglukosespiegel oder ein bereits diagnostizierter Typ-2-Diabetes.

zeigten weniger Patienten, die an Gewicht abgenommen hatten, eine Verschlechterung des Depressions-Scores und des Schweregrades der Depression als Patienten, die an Gewicht zugenommen hatten. Der Schweregrad der Depression verbesserte sich bei mehr Diabetes-Patienten, die mehr als 3% bzw. mehr als 5% an Gewicht abgenommen hatten, als bei Patienten, die an Gewicht zugenommen hatten. Die Unterschiede waren statistisch signifikant.

Die Beeinflussung des psychischen Zustands durch Gewichtsverlust bzw. Gewichtszunahme unterstreicht die Patientenrelevanz des Endpunkts „Gewichtsverlust“ und damit die Bedeutung von Diabetestherapien, die sich günstig auf das Gewicht der Typ-2-Diabetes-Patienten auswirken.

In verschiedenen europäischen Ländern wurde gezeigt, dass Patienten eine Gewichtszunahme negativ bewerten (Arnardottir et al., 2012) und dass Patienten besonderen Wert auf eine nicht mit einer Gewichtszunahme assoziierten oralen Diabetestherapie legen sowie die Vermeidung einer Gewichtszunahme von 5 kg 1,5-mal bis 2,3-mal wichtiger war als das Erreichen einer moderaten Blutzuckerkontrolle (Mohamed et al., 2013). Weiterhin wurde von den Patienten eine Körpergewichts-Zunahme von 3% als Schaden und eine 3%ige Abnahme des Körpergewichts als Nutzen eingestuft (Matza et al., 2007), sowie eine Gewichtsabnahme gegenüber fünf anderen mit der Diabetesbehandlung assoziierte Charakteristika (HbA1c, Hypoglykämien, Notwendigkeit von Injektionen, vorübergehende Übelkeit, Notwendigkeit von Blutzuckermessungen) präferiert (Bogelund et al., 2011). Eine internationale Studie demonstrierte, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Sekundärversagen von Metformin und Sulfonylharnstoffen vor allem jene Patienten mit einem hohen BMI eine mit Gewichtsreduktion assoziierte Kombinationstherapie bevorzugen (Khan et al., 2009).

Einige Therapieoptionen haben bezüglich des Gewichts günstige Wirkungen, wie die OAD Metformin oder DPP-4-Inhibitoren. Einige andere Wirkstoffklassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe, weshalb auch in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht.

Studie DapaZu

In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten die Patienten zu Woche 52 im Mittel einen Gewichtsverlust von -3,65 kg, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe hingegen nahmen die Patienten bis zu Woche 52 im Mittel 1,76 kg an Gewicht zu. Der Unterschied von 5,41 kg zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD (SE) [95%-KI]: -5,41 (0,342) [-6,08;-4,74]). Die mittlere Gewichtsdifferenz von ca. 5 kg ist bei einem durchschnittlichen Körpergewicht der Zielpopulation von etwa 98 kg nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant. Eine Gewichtsreduktion von etwa 5% wird bei einem BMI von 27-35 kg/m^2 empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.2.2). Im Mittel wurde dies in der Studie DapaZu erreicht. Die Responder-Analyse bezüglich einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% zeigte zu Woche 52 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]:

9,57 [4,75;22,05]). Zu Woche 52 zeigten hier in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 22,9% (64/280) der Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es lediglich 3,0% (8/265) der Patienten. Die Responder-Analyse hinsichtlich einer Gewichtszunahme von mindestens 5% zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,06 [0,02;0,18]). Das Risiko, eine Gewichtszunahme von mindestens 5% zu erleiden war somit unter Metformin+Dapagliflozin signifikant geringer als unter Metformin+Glimepirid-Behandlung.

Bezüglich des BMI zeigten Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel eine Reduktion zu Woche 52, wohingegen Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Zunahme aufwiesen (-1,18 kg/m^2 versus 0,57 kg/m^2). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD (SE) [95%-KI]: -1,74 (0,113) [-1,97;-1,52]).

In beiden Behandlungsgruppen zeigten sich nach 52 Wochen im Mittel keine Veränderungen hinsichtlich des Taille-Hüft-Verhältnisses. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 0,00 (0,007) [-0,01;0,01]).

Aufgrund der Vorteile bei der Gewichtsveränderung, der Gewichtszunahme ≥5%, der Gewichtsreduktion ≥5% und bei der Veränderung des BMI ergibt sich somit für den Endpunkt Gewichtsveränderung für die Studie DapaZu ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Xigduo® im Vergleich zu Metformin+Glimepirid.

Studie D1690C00004

Hinsichtlich der Gewichtsveränderung zeigte sich nach 208 Wochen in der Zielpopulation der Studie D1690C00004 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glipizid (MWD (SE) [95%-KI]: -4,92 kg (0,72) [-6,33;-3,50]). Die mit Metformin+Dapagliflozin behandelten Patienten nahmen im Mittel um 3,94 kg ab, während die mit Metformin+Glipizid behandelten Patienten an Gewicht zunahmen (0,98 kg). Die mittlere Gewichtsdifferenz von ca. 5 kg ist bei einem durchschnittlichen Körpergewicht der Zielpopulation von etwa 88,5 kg nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant. Eine Gewichtsreduktion von etwa 5% wird bei einem BMI von 27-35 kg/m^2 empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.2.2).

Der Anteil der Patienten, die mindestens 5% an Gewicht verloren hatten, war in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Metformin+Glipizid-Gruppe. Nach 208 Wochen hatten 30/198 (15,1%) Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 9/189 (4,5%) in der Metformin+Glipizid-Gruppe eine Gewichtsreduktion von ≥5% (adjustiert nach Ausgangsgewicht). Der Unterschied war statistisch signifikant (p<0,0001) zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 5,45 [2,21;13,41]).

Dies bedeutet, dass Patienten, die mit Metformin+Dapagliflozin behandelt wurden, nach 208 Wochen eine etwa 5-fach höhere Chance auf eine Gewichtsreduktion von ≥5% hatten.

Gleichzeitig nahm in der Metformin+Glipizid-Gruppe ein signifikant größerer Anteil an Patienten 16/189 (8,5%) mindestens 5% an Gewicht zu als in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 1/198 (0,5%) (OR [95%-KI]: 0,05 [0,01;0,42]) (adjustiert nach Ausgangsgewicht).

Es ergibt sich somit für den Endpunkt Gewichtsveränderung für die Zielpopulation der Studie D1690C00004 ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Xigduo® im Vergleich zu Metformin+Glipizid.

Gesamtbeurteilung der Gewichtsveränderung

Die beobachtete Gewichtsabnahme während einer Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin ist angesichts der großen Bedeutung der Adipositas sowohl für die Pathogenese und Pathophysiologie wie auch für die Lebensqualität der Patienten als sehr bedeutsam einzuschätzen.

Die Reduktion des Körpergewichts stellt ein wichtiges Ziel der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Eine Gewichtsreduktion um rund 5% wird auch vom Patienten direkt wahrgenommen und kann sich auf den psychischen Zustand des Patienten positiv auswirken. Daher handelt es sich hierbei um eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Die Vermeidung einer Gewichtszunahme, die häufig die Folge einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist, stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Die gewichtsreduzierende Eigenschaft von Metformin+Dapagliflozin wurde auch in einer weiteren von AstraZeneca durchgeführten Studie gezeigt, die speziell darauf ausgelegt war, den Einfluss auf das Gewicht zu untersuchen (Bolinder et al., 2012). Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin nicht nur das Körpergewicht abnahm, sondern auch der Taillenumfang reduziert werden konnte. Es zeigte sich, dass der Gewichtsverlust hauptsächlich auf einer Reduktion der Körperfettmasse, des viszeralen Fettgewebes und des subkutanen Fettgewebes beruht. Der Verlust an Fettmasse war in dieser Studie im Vergleich zu Placebo signifikant und klinisch relevant.

Die Tatsache, dass größtenteils die Körperfettmasse reduziert wird, ist ein wichtiger Vorteil der Behandlung mit Dapagliflozin. Dapagliflozin hat durch seinen einzigartigen Wirkmechanismus und den dadurch bedingten ständigen Verlust von Kalorien über den Urin einen durch RCT bestätigten, anhaltenden positiven Effekt auf den Gewichtsverlust, bedingt durch die Abnahme der Körperfettmasse.

Da die Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin einer Gewichtszunahme entgegenwirkt, ergibt sich eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Durch die langanhaltende Gewichtsreduktion wird zusätzlich das Erreichen eines wichtigen Therapieziels in der

Diabetesbehandlung unterstützt. Daraus ergibt sich hinsichtlich der Gewichtsveränderung unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus allen Studien (DapaZu, D1690C00004) ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Xigduo® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.

Betrachtung der Blutdruckveränderung

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, 2011). 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., 1998; Adler et al., 2000). Vor allem ein hoher systolischer Blutdruck ist mit der Entwicklung einer Mikroalbuminurie und einer Proteinurie assoziiert. Ein begleitender Hypertonus ist in >80% der Fälle bei Typ-2-Diabetes in Deutschland zu erwarten (Bramlage et al., 2010). Laut NVL zum Typ-2-Diabetes sollen daher neben Therapiezielen zu den Parametern Lebensstil und Glukosestoffwechsel auch für den Blutdruck individualisierte Therapieziele vereinbart werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Studie DapaZu

Die Veränderung des Blutdrucks wurde als Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse) gemessen. Patienten mit einer Metformin+Dapagliflozin-Behandlung erreichten im Mittel während der Behandlungsphase bis Woche 52 eine systolische Blutdrucksenkung von -5,81 mmHg, während Patienten mit einer Metformin+Glimepirid-Behandlung eine systolische Blutdrucksenkung von -1,73 mmHg erreichten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen war für den systolischen Blutdruck statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD (SE) [95%-KI]: -4,08 (1,160) [-6,36;-1,80]).

In einer Responder-Analyse wurde bei Patienten, die zu Studienbeginn (Woche 0) einen systolischen Blutdruck ≥140 mmHg aufwiesen, der Anteil an Patienten mit einer Senkung des systolischen Blutdrucks auf <140 mmHg zu Woche 52 ermittelt. Insgesamt erreichten zu Woche 52 in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe 38,5% (50/130) und in der Metformin+Glimepirid-Gruppe 31,2% (43/138) der Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck zu Studienbeginn eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg. Zu Woche 52 zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg, von Patienten mit einem systolischen Blutdruck

≥140 mmHg zu Studienbeginn (OR [95%-KI]: 1,56 [0,93;2,64]). Da die Responder-Analyse für die Blutdruckveränderung kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt, ist der statistisch signifikante Vorteil für die Therapie mit Metformin+Dapagliflozin bei der Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn bis zu Woche 52 nicht als klinisch relevant zu beurteilen.

Für die Blutdruckveränderung kann anhand der Studie DapaZu **weder ein Vorteil noch ein Nachteil** für Xigduo® gegenüber Metformin+Glimepirid abgeleitet werden.

Studie D1690C00004

Nach 208 Wochen war in der Zielpopulation der systolische Blutdruck bei den Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe um durchschnittlich 5,76 mmHg gesunken, in der Metformin+Glipizid-Gruppe war er um 0,20 mmHg gestiegen.

Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der Behandlungsphase war für den systolischen Blutdruck statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -5,97 mmHg (1,57) [-9,08;-2,86]) und klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -0,66 [-1,01;-0,31]). Hinsichtlich der Senkung des diastolischen Blutdrucks zeigte sich nach 208 Wochen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

Aufgrund der unter Metformin+Dapagliflozin alleine erzielten stärkeren Senkung des systolischen Blutdrucks wird das Auftreten von nicht schwerwiegenden Symptomen verringert, sodass sich für die Studie D1690C00004 ein **geringer Zusatznutzen** ergibt.

Gesamtbeurteilung der Blutdruckveränderung

Sowohl die Gewichtsreduktion (Sjostrom et al., 2015) als auch die natriuretische/diuretische Wirkung (Lambers Heerspink et al., 2013) von Dapagliflozin tragen zur Reduktion des Blutdrucks bei. Die durch Dapagliflozin bedingte Diurese führte in Studien zur Erhöhung der Harnmenge verbunden mit einem leichten und vorübergehenden Anstieg der Natriumionenausscheidung, der nicht mit Veränderungen der Serum-Natriumionenkonzentration assoziiert war (AstraZeneca GmbH, 2017a). Insgesamt traten in den klinischen Studien nur wenige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel auf (1,1% unter Dapagliflozin 10 mg versus 0,7% unter Placebo) (AstraZeneca GmbH, 2017a).

Vor dem Hintergrund, dass zum Erreichen des Zielblutdruckes oft eine Kombination von zwei oder mehr Antihypertensiva benötigt werden (Deutsche Hochdruck Liga e.V., 2011), kann die durch Metformin+Dapagliflozin erzielte, statistisch signifikante Senkung des Blutdrucks, im Besonderen des systolischen Blutdrucks, einen wertvollen Beitrag leisten. Darüber hinaus kann die erzielte Blutdrucksenkung zur Prävention einer Mikroangiopathie und von kardiovaskulären Ereignissen beitragen.

Die Ergebnisse zur Blutdruckveränderung waren in beiden Studien (DapaZu, D1690C00004) statistisch signifikant und in der Studie D1690C00004 auch klinisch relevant. Für diesen Endpunkt wird daher **ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Xigduo® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff abgeleitet.

Betrachtung der Therapiezufriedenheit

Die Verbesserung der Therapiezufriedenheit ist eines der Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2017a) (mit Bezug auf die Anforderungen der EMA) ausgeführt, sollen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit Instrumente eingesetzt werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind. Dies trifft für den DTSQc zu, der in mehreren klinischen Studien eingesetzt wurde und im Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus hinsichtlich der Therapiezufriedenheit als „zur Darstellung einer Veränderung geeignet“ charakterisiert wurde (IQWiG, 2005).

Studie DapaZu

Der Endpunkt Therapiezufriedenheit mittels DTSQ-Fragebogen wurde in der Studie DapaZu nicht erhoben.

Studie D1690C00004

Die Therapiezufriedenheit wurde zu Woche 52 jedoch nicht zu Woche 208 erhoben. Damit ergab sich in Bezug auf die Veränderung der Therapiezufriedenheit, gemessen mit dem DTSQc-Fragebogen, kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

Für die Fixkombination Metformin+Dapagliflozin gilt es zu berücksichtigen, dass die nur zweimal tägliche orale Anwendung zu einer geringeren Komplexität der antidiabetischen Therapie und damit der Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen kann. Einfach zu handhabende Therapieregime wie Metformin+Dapagliflozin sind unter Alltagsbedingungen vorteilhaft, weil dadurch die Therapieadhärenz verbessert werden kann (Saini et al., 2009). Metformin+Dapagliflozin ist auch deshalb besonders anwenderfreundlich, da im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen die Dapagliflozindosis normalerweise nicht fortlaufend während der Behandlung angepasst werden muss (Adler et al., 2000). Für die Dosistitrierung von Sulfonylharnstoffen sind häufigere Blut- und Harnzuckermessungen sowie Arztbesuche notwendig, die bei einer Therapie mit Metformin+Dapagliflozin nicht notwendig sind. Darüber hinaus leiden die meisten Typ-2-Diabetiker unter Komorbiditäten und müssen deshalb viele Begleitmedikamente einnehmen. Für die Mehrzahl in der Diabetestherapie gängigen Begleitmedikamente konnten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Metformin+Dapagliflozin nachgewiesen werden, wodurch Metformin+Dapagliflozin mit

einer Vielfalt von Medikamenten kombiniert werden kann (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2010).

Gesamtbeurteilung der Therapiezufriedenheit

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt Veränderung der Therapiezufriedenheit, gemessen mit dem DTSQc-Fragebogen für die Studie D1690C00004, weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Xigduo® ableiten.

Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, HFS-II, IWQOL-Lite survey)

Ein patientenrelevantes Ziel der Diabetestherapie ist es, eine möglichst geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung und Folgeerkrankungen und durch die Therapie selbst zu erreichen. Viele Diabetiker leiden unter einer eingeschränkten Lebensqualität, welche u. a. durch körperliche Beschwerden, psychische Belastung durch die Therapie und Therapieüberwachung und durch das Bewusstsein des Morbiditäts-und Mortalitätsrisikos sowie durch soziale Diskriminierung bedingt sein kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Studie DapaZu

In der Studie DapaZu wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von drei verschiedenen Fragebögen erhoben: dem SF-36, dem HFS-II und dem IWQOL-Lite survey. In Abschnitt 4.3.1.3.1.6 sind sowohl die Ergebnisse zu Woche 24 als auch zu Woche 52 dargestellt. Die Rücklaufquote für die Fragebögen zu Woche 24 lag bei etwa 88%, die für Woche 52 bei etwa 70%. Die Ergebnisse für die einzelnen Fragebögen zu Woche 24 sind aufgrund der höheren Rücklaufquoten als valider anzusehen, sie bestätigen jedoch in hohem Maße die Resultate aus Woche 52.

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen, der alle wichtigen Domänen der allgemeinen Lebensqualität anhand von Fragen zu Vitalität, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Soziale Funktionsfähigkeit und Psychisches Wohlbefinden abdeckt. Die acht Domänen wurden zu den zwei Summenscores zusammengefasst (PCS; MCS). Patienten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 1,01 Punkte, Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigten nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,78 Punkte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 0,22 (0,607) [-0,96;1,41]). Hinsichtlich des MCS erfuhren Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung um 0,08 Punkte, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe Patienten im Mittel eine Verbesserung um 1,46 Punkte nach 52 Wochen zeigten. Der Unterschied zwischen den

Behandlungen ist für den MCS ebenfalls nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -1,38 (0,746) [-2,84;0,08]).

Für Woche 24 zeigte sich im Mittel eine Verbesserung des PCS um 0,79 Punkte bei Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm und um 0,71 Punkte im Metformin+Glimepirid-Arm. Der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 0,08 (0,501) [-0,91;1,06]). Hinsichtlich des MCS erfuhren Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe nach 24 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um -0,61 Punkte, wohingegen in der Metformin+Glimepirid-Gruppe Patienten im Mittel eine Verbesserung um 0,67 Punkte zeigten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist für den MCS ebenfalls nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -1,27 (0,700) [-2,65;0,10]). In den einzelnen Domänen des SF-36 zeigten sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Woche 24.

Für die Domäne emotionale Rollenfunktion des SF-36 zeigte sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD (SE) [95%-KI]: -2,38 (0,994) [-4,33;-0,44]). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht klinisch relevant und zu Woche 24 auch nicht statistisch signifikant. Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten nach 52 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um -0,32 Punkte, wohingegen Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Verbesserung um 2,07 Punkte zeigten. In den weiteren Domänen des SF-36 zeigten sich zu Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der HFS-II ist ein Fragebogen, der die krankheitsspezifische Lebensqualität adressiert und hier die Angst der Patienten vor Hypoglykämien ermittelt. Nach 24 Wochen zeigte sich in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel eine Verbesserung des HFS-II Gesamtscore um -0,03 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe im Mittel eine Verschlechterung um 0,03 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -0,07 (0,050) [-0,16;0,03]). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe zeigt sich nach 52 Wochen im Mittel eine Verbesserung des Gesamtscores des HFS-II um -0,03 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich nach 52 Wochen im Mittel eine Verschlechterung um 0,02 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: -0,04 (0,049) [-0,14;0,05]).

Der IWQOL-Lite stellte einen für die Indikation relevanten, gewichtsspezifischen Fragebogen dar. Er adressiert die Lebensqualität der Patienten bezogen auf die bei Typ-2-Diabetes mellitus häufig auftretenden, teils durch Therapien wie Sulfonylharnstoff oder Insulin bedingten, Gewichtszunahmen.

Für den IWQOL-Lite survey Gesamtscore zeigt sich bei Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mittlere Verbesserung um 2,76 Punkte und bei Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine mittlere Verbesserung von 0,95 Punkten zu

Woche 24. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 1,81 (1,092) [-0,33;3,95]). Für die Domäne physische Funktion zeigt sich zu Woche 24 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 3,37 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verbesserung um 0,24 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin, jedoch nicht klinisch relevant. In den weiteren Domänen des IWQOL-Lite zeigten sich zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für den Gesamtscore des IWQOL-Lite survey zeigte sich zu Woche 52 bei Patienten aus der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mittlere Verbesserung um 2,35 Punkte und bei Patienten der Metformin+Glimepirid-Gruppe eine mittlere Verschlechterung von -0,26 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (MWD (SE) [95%-KI]: 2,61 (1,527) [-0,38;5,60]). Bezüglich der einzelnen Domänen zeigte sich zu Woche 52 für die Domäne Selbstwertgefühl bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 4,79 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -0,20 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe, jedoch laut der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht klinisch relevant. Auch für die Domäne Belastbarkeit zeigte sich zu Woche 52 bei Patienten unter Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine Verbesserung um 1,99 Punkte, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Verschlechterung um -1,48 Punkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe, jedoch nicht klinisch relevant. Zu Woche 52 zeigten sich in den weiteren Domänen des IWQOL-Lite keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Studie DapaZu **weder ein Vorteil noch ein Nachteil** für Xigduo® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Glimepirid abgeleitet. Da in der Studie DapaZu jedoch ein Vorteil bezüglich der Gewichtsveränderung unter Metformin+Dapagliflozin gezeigt werden konnte, unterstützen die statistisch signifikanten Ergebnisse aus dem gewichtsbezogenen Fragebogen IWQOL-Lite survey die Patientenrelevanz der Gewichtsreduktion, da diese für den Patienten zu einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität führte.

Studie D1690C00004

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie D1690C00004 nicht erhoben.

Gesamtbetrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Verbesserung der Lebensqualität ist eines der Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen. Wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2017a) (mit Bezug auf die

Anforderungen der EMA) ausgeführt, sollen zur Erfassung der Lebensqualität nur Instrumente eingesetzt werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen für die Indikation Typ-2-Diabetes mellitus verschiedene generische sowie krankheitsspezifische Fragebögen zur Verfügung. In der Studie DapaZu wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Fragebögen SF-36, HFS-II und IWQOL-Lite survey ermittelt. Der in der Studie DapaZu erfasste Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt somit die in der aktuellen NVL sowie die in den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider.

Speziell beim gewichtspezifischen Fragebogen IWQOL-Lite survey konnten für die Domänen Selbstwertgefühl und Belastbarkeit statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff gezeigt werden. Die Ergebnisse unterstützen den beobachteten, signifikanten Gewichtsvorteil einer Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff. Nach Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz zeigte sich allerdings keine klinische Relevanz bezüglich des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des IWQOL-Lite.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Studie DapaZu **weder ein Vorteil noch ein Nachteil** für Xigduo® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff ableiten.

Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern. Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie wird in der NVL unter den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen genannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Verringerung von Nebenwirkungen als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität wird zudem vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2017a).

Studie DapaZu

Hinsichtlich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl bei Betrachtung der Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (OR [95%-KI]: 1,28 [0,91;1,79]), als auch bei Betrachtung der Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten (OR [95%-KI]: 1,18 [0,84;1,66]).

Für die **Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** zeigte sich in der Studie DapaZu ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,64;1,85] exklusive Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten; 1,04 [0,62;1,74] inklusive Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten).

Hinsichtlich der **Abbrüche der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse** waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten (OR [95%-KI]: 2,07 [0,99;4,33]) exklusive Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten; 1,98 [0,97;4,04] inklusive Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten).

Todesfälle traten in der Studie DapaZu nicht auf.

Hypoglykämien, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden und als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, traten in beiden Armen gar nicht auf. Darüber hinaus traten in keiner der beiden Gruppen Studienabbrüche aufgrund Hypoglykämien auf.

Bezüglich der **unerwünschten Ereignisse nach SOC** zeigte sich in der DapaZu für die Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,79 [1,08;7,19]; p=0,0335). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe haben 6,0% (17/282) der Patienten bis zu Woche 52 mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe weisen 2,2% (6/267) der Patienten mindestens ein Ereignis auf. Balanoposthitis war das am häufigsten aufgetretene PT in diesem SOC (bei 10 Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe; bei 0 Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe) (AstraZeneca, 2017b). Die aufgetretenen Fälle von Balanoposthitis waren, bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und die Patienten erholten sich von der Erkrankung. Die Ereignisse für Balanoposthitis sind zusätzlich auch als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse unter Genitalinfektionen erfasst. Um eine Doppelzählung dieser unerwünschten Ereignisse zu vermeiden, werden die Fälle von Balanoposthitis bei der Interpretation der Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen nicht einbezogen, sondern bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse mit berücksichtigt. Nur bei wenigen Patienten traten weitere PT in der SOC Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen auf und es zeigte sich keine erkennbare Häufung eines PTs in einer Gruppe. Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC ohne den PT Balanoposthitis zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied mehr (OR [95%-KI]: 1,27 [0,43;3,71]). Für die weiteren unerwünschten Ereignisse nach SOC zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC werden nach der genaueren Betrachtung insgesamt nicht als Nachteil für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin erachtet.

Bei den **unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** zeigte sich für Genitalinfektionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin (OR [95% KI]: 11,21 [2,61;48,16]; p=0,0012). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe wiesen 7,8% (22/282) der Patienten Genitalinfektionen auf, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es 0,7% (2/267) der Patienten. Die aufgetretenen Genitalinfektionen waren, bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und traten in beiden Behandlungsgruppen pro Patient in der Regel nur einmal auf. Genitalinfektionen führten insgesamt nur bei drei Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm zum Abbruch der Therapie (Kapitel 11.4.3; (AstraZeneca, 2017a)). Für Harnwegsinfektionen, ein weiteres unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (OR [95% KI]: 1,86 [0,85;4,07]; p=0,1223). In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe wiesen 6,7% (19/282) der Patienten Harnwegsinfektionen auf, in der Metformin+Glimepirid-Gruppe waren es 3,7% (10/267) der Patienten. Für die weiteren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse wird nach genauerer Betrachtung für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin lediglich ein Nachteil für Genitalinfektionen gesehen.

Insgesamt ergibt sich aus der Studie DapaZu für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (Genitalinfektionen) ein **geringfügiger Nachteil** für Xigduo® im Vergleich zu Metformin+Glimepirid.

Studie D1690C00004

Die Gesamtrate der Patienten der Zielpopulation, die ein unerwünschtes Ereignis, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder einen Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses hatten, war nach 208 Wochen vergleichbar.

Insgesamt gab es bis zum Zeitpunkt nach 208 Wochen 2 (1,0%) Todesfälle in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe und 4 (2,1%) Todesfälle in der Metformin+Glipizid-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Daten zu **Hypoglykämien**, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, wurden im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe traten zu Woche 208 keine Ereignisse auf, während in der Metformin+Glipizid-Gruppe bei 1 Patient eine Hypoglykämie die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde, auftrat.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin im Vergleich zu Metformin+Glipizid ergaben sich bei der Betrachtung der Gesamtraten der Patienten mit Genital- oder Harnwegsinfektionen (OR [95%-KI]: 4,41 [2,13;9,11] für Genitalinfektionen, 2,25 [1,17;4,30] für Harnwegsinfektionen).

Die aufgetretenen Genital- und Harnwegsinfektionen waren allerdings meist nur leicht oder moderat in ihrer Intensität und mit den gängigen Behandlungsmethoden einfach zu behandeln. Das bestätigen auch die Ergebnisse einer Untersuchung zur Häufigkeit von Urogenitalinfektionen bei Typ-2-Diabetikern. Mittels eines Fragebogens, der an 1.194 diabetologisch tätige Hausärzte im gesamten Bundesgebiet verschickt wurde, wurde dabei nach der Prävalenz, Geschlechterverteilung sowie dem Schweregrad und Verlauf von Urogenitalinfektionen gefragt. Die Auswertung zeigte, dass Urogenitalinfektionen eine häufige Komplikation des Typ-2-Diabetes mellitus sind und die Mehrzahl der Infektionen in der Regel einfach zu behandeln ist und nicht zu schweren Verläufen führt (Weissenbacher et al., 2012). Studienabbrüche aufgrund von Genital- und Harnwegsinfektionen waren in der Studie D1690C00004 selten. Im Gegensatz zu den Genitalinfektionen liegt das Konfidenzintervall zu den Harnwegsinfektionen nahe der eins. Daher wird der Effekt nicht als klinisch relevant erachtet. In der Zusammenschau mit den oben angeführten Argumenten werden die Harnwegsinfektionen bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Weiterhin wurde das Auftreten von schwerwiegenden kardialen Ereignissen und schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems betrachtet. Die Anzahl der im Rahmen der Sicherheitsevaluation aufgetretenen schwerwiegenden kardialen Ereignisse war in beiden Gruppen sehr gering und ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Darüber hinaus führt AstraZeneca derzeit eine Langzeitstudie durch, um den kardiovaskulären Nutzen sowie das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von Dapagliflozin zu untersuchen. Diese große multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie mit über 17.000 Patienten (DECLARE-TIMI58) (ClinicalTrials.gov, 2017b) ist derzeit noch laufend. Erste Ergebnisse werden Anfang 2019 erwartet. Überdies liegen bereits Daten aus retrospektiven Beobachtungsstudien vor, die einen möglichen positiven Effekt einer Behandlung mit Dapagliflozin in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte zeigen (Birkeland et al., 2017; Kosiborod et al., 2017; Persson et al., 2017).

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems traten über den Zeitraum von 208 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (2,5% versus 2,1%). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen fanden sich nicht.

Weitere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zu Woche 208 der Studie D1690C00004 wurden im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. Eine Übersicht der UE nach SOC und PT bezogen auf die Zielpopulation der Studie D1690C00004 befindet sich in Modul 5.

Insgesamt ergibt sich aus der Studie D1690C00004 für Genitalinfektionen ein **geringfügiger Nachteil** für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin+Glipizid.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern. Die Verringerung von Nebenwirkungen als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität wird vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt.

Die beiden Studien und die Ergebnisse weiterer Auswertungen zur Anwendung von Metformin+Dapagliflozin zeigen, dass die Anwendung von Metformin+Dapagliflozin auch über den Zeitraum von vier Jahren verträglich ist. Aufgrund des in beiden Studien (DapaZu, D1690C00004) statistisch signifikant häufigeren Auftretens von Genitalinfektionen liegt ein Nachteil für Metformin+Dapagliflozin vor. Die Genitalinfektionen waren jedoch in beiden Studien leicht oder moderat in ihrer Intensität und mit den gängigen Behandlungsmethoden einfach zu behandeln und führten überdies nur sehr selten zum Abbruch der Therapie. Dennoch wird ein **Beleg für einen geringfügigen Nachteil** für Xigduo® gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff abgeleitet.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen in den Studien DapaZu und D1690C00004 zeigten in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Tabelle 4-112: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Blutzuckerkontrolle			
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in % (MWD (SE) [95%-KI])	MMRM, FAS: 0,14 (0,074) [-0,00;0,29]; 0,0558 Nichtunterlegenheit von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Glimepirid zu Woche 52 konnte mittels der präspezifizierten Nicht-unterlegenheitsschranke von 0,30% gezeigt werden.	-0,07 (0,14) [-0,34;0,21][b,c]	Kein Vorteil/Nachteil
Sensitivitätsanalysen zum Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in % (MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert)	MMRM, PPS: **0,17 (0,078) [0,01;0,32] 0,0316** ANCOVA, LOCF: 0**,16 (0,072) [0,02;0,30], 0,0272**	-NA	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation (HR [95%-KI]; p-Wert)	1,00 [0,69,1,45]; 0,9797	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (OR [95%-KI])	NA	0,86 [0,58;1,28][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Hypoglykämien			
Patientenberichtete Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NA	**0,04 [0,02;0,07][d]**	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Analyse der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (≤50 mg/dL) (OR [95%-KI])	**0,05 [0,00;0,83]**	**0,04 [0,01;0,16][b]** **0,03 [0,01;0,15][b,f]**	**Beleg für beträchtlichen ZN**
Symptomatische Hypoglykämien (≤70 mg/dL) (OR [95%-KI])	**0,01 [0,00;0,12]**	NA	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Analyse der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen
Schwere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NE	0,19 [0,01;3,98][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Leichte Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NA	**0,02 [0,01;0,05]**	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Analyse der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen
Andere Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NA	**0,15 [0,05;0,44]**	
Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien (OR [95%-KI])	NA[j]	0,09 [0,005;1,55][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	0,81 [0,57;1,16]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Wert <7,5% ohne symptomatische Hypoglykämien (OR [95%-KI])	1,31 [0,92;1,88]	NA	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Gewichtsveränderung			
Veränderung des Körpergewichts in kg (MWD (SE) [95%-KI])	**-5,41 (0,342) [-6,08;-4,74]**	**-4,92 (0,72) [-6,33;-3,50][b,c]**	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Responder-Analyse des Gewichts herangezogen
Anteil an Patienten mit einer Gewichtszunahme von mindestens 5% (OR [95%-KI])	**0,06 [0,02;0,18]**	**0,05 [0,01;0,42][b]**	**Beleg für beträchtlichen ZN**
Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% (OR [95%-KI])	**9,57 [4,75;22,05]**	**5,45 [2,21;13,41][b]**	
Veränderung des BMI in kg/m^2 (MWD (SE) [95%-KI])	**-1,74 (0,113) [-1,97;-1,52]**	NA	Vorteil für Metformin+ Dapagliflozin, der Endpunkt wird ergänzend zur Responder-Analyse des Gewichts herangezogen
Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses in cm/cm (MWD (SE) [95%-KI])	**0,00 (0,007) [-0,01;0,01]**	NA	Kein Unterschied zwischen den Behandlungen, der Endpunkt wird ergänzend zur Responder-Analyse des Gewichts herangezogen
Veränderung des Blutdrucks			
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg (MWD (SE) [95%-KI]; ggf. SMD [95%-KI])	**-4,08 (1,160) [-6,36;-1,80]**	**-5,97 (1,57) [-9,08;-2,86][b,c]** **-0,66 [-1,01;-0,31][b,e]**	**Hinweis auf geringen ZN**
Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg (MWD (SE) [95%-KI])	NA	-0,31 (1,08) [-2,45;1,83][b,c]	Kein Vorteil/Nachteil
Patienten mit einem systolischen Blutdruck <140 mmHg zu Woche 52, bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥140 mmHg zu Studienbeginn (OR [95%-KI])	1,56 [0,93;2,64]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Therapiezufriedenheit (MWD [95%-KI])			
Veränderung des DTSQ	NA	NA[n]	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MWD (SE) [95%-KI]; ggf. SMD (SE) [95%-KI])			
Veränderung der SF-36 Summenscores			
Psychischer Summenscore (MCS) des SF-36	Woche 24: -1,27 (0,700) [-2,65;0,10] Woche 52: -1,38 (0,746) [-2,84;0,08]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Körperlicher Summenscore (PCS) des SF-36	Woche 24: 0,08 (0,501) [-0,91;1,06] Woche 52: 0,22 (0,607) [-0,96;1,41]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Veränderung der SF-36 Domänen			
Körperlicher Schmerz	Woche 24: -0,89 (0,823) [-2,50;0,73] Woche 52: -0,12 (0,958) [-2,00;1,75]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Woche 24: -0,08 (0,642) [-1,34;1,18] Woche 52: 0,45 (0,739) [-1,00;1,90]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Psychisches Wohlbefinden	Woche 24: -1,30 (0,696) [-2,66;0,06] Woche 52: -0,71 (0,792) [-2,27;0,84]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Körperliche Funktionsfähigkeit	Woche 24: 0,15 (0,503) [-0,84;1,14] Woche 52: -0,42 (0,615) [-1,63;0,79]	NA	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Emotionale Rollenfunktion	Woche 24: -1,66 (0,866) [-3,36;0,04] Woche 52: **-2,38 (0,994)** **[-4,33;-0,44]** **-0,25 (0,103)** **[-0,45;-0,04]**	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Körperliche Rollenfunktion	Woche 24: -0,88 (0,720) [-2,29;0,53] Woche 52: -0,84 (0,842) [-2,49;0,81]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Soziale Funktionsfähigkeit	Woche 24: -0,21 (0,729) [-1,64;1,22] Woche 52: -1,12 (0,809) [-2,71;0,46]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Vitalität	Woche 24: -0,10 (0,633) [-1,34;1,14] Woche 52: 0,36 (0,767) [-1,14;1,86]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Veränderung der HFS-II Worry Subscale			
Veränderung der HFS-II Worry Subscale	Woche 24: -0,07 (0,050) [-0,16;0,03] Woche 52: -0,04 (0,049) [-0,14;0,05]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Veränderung der IWQOL-Lite survey			
Gesamtscore	Woche 24: 1,81 (1,092) [-0,33;3,95] Woche 52: 2,61 (1,527) [-0,38;5,60]	NA	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Physische Funktion	Woche 24: **3,13 (1,363)** **[0,46;5,80]** **0,21 (0,091)** **[0,03;0,39]** Woche 52: 3,11 (1,768) [-0,35;6,58]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Belastbarkeit	Woche 24: 0,61 (1,261) [-1,86;3,09] Woche 52: **3,48 (1,699)** **[0,15;6,81]** **0,21 (0,103)** **[0,01;0,41]**	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Selbstwertgefühl	Woche 24: 2,80 (1,451) [-0,05;5,64] Woche 52: **4,99 (1,872)** **[1,32;8,66]** **0,27 (0,103)** **[0,07;0,47]**	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Arbeitsleben	Woche 24: 0,12 (1,364) [-2,55;2,80] Woche 52: 1,05 (1,736) [-2,35;4,45]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Sexualleben	Woche 24: -0,62 (1,838) [-4,23;2,98] Woche 52: -2,59 (2,244) [-6,99;1,81]	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Unerwünschte Ereignisse (OR [95%-KI])			
Gesamtrate UE	1,18 [0,84;1,66][g] 1,28 [0,91;1,79][h]	1,27 [0,69;2,32][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Gesamtrate SUE	1,04 [0,62;1,74][g] 1,09 [0,64;1,85][h]	0,84 [0,52;1,37][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Todesfälle	NE[g]	0,47 [0,09;2,62][b]	Kein Vorteil/Nachteil

Endpunkt	**Studie DapaZu[a]**	**Studie D1690C00004**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)**
Abbrüche der Behandlung aufgrund von UE	1,98 [0,97;4,04][g] 2,07 [0,99;4,33][h]	0,84 [0,42;1,70][b]	Kein Vorteil/Nachteil
Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien	NE[g] NE[h]	NA [j]	Kein Vorteil/Nachteil
Anteil an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde und daher im CRF als unerwünschtes Ereignis erfasst wurde.	NE[g] NE[h]	NE[o]	Kein Vorteil/Nachteil
Studienabbrüche aufgrund UE	2,88 [0,58;14,40][q]	Siehe Abbrüche der Behandlung aufgrund von UE	Kein Vorteil/Nachteil
UE nach SOC (OR [95%-KI])			
Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen	**2,79 [1,08;7,19][g,k]**	NA	Kein Vorteil/Nachteil
Weitere untersuchte UE nach SOC	Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede	NA[p]	Kein Vorteil/Nachteil
UE von speziellem Interesse (OR [95%-KI])			
Genitalinfektionen	**11,21 [2,61;48,16][g]**	**4,41 [2,13;9,11][b]**	**Beleg für geringfügigen Nachteil[l]**
Genitalinfektionen nach Geschlecht - Männer	**29,08 [1,72;493,05][g]**	NA[i]	
Antimikrobielle Behandlung bei Genitalinfektionen nach Geschlecht - Männer	**22,22 [1,29;382,18][g]**	NA[i]	
Harnwegsinfektionen	1,86 [0,85;4,07][g]	**2,25 [1,17;4,30][b]**	Kein Vorteil/Nachteil[m]
Weitere untersuchte UE von speziellem Interesse	Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede	NA	Kein Vorteil/Nachteil

a: 52 Wochen
b: 208 Wochen
c: Repeated-Measurements-Modell
d: Safety Analysis Set
e: SMD [95%-KI]
f: Patienten welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten
g: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

Endpunkt	Studie DapaZu[a]	Studie D1690C00004	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (ZN)

h: Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten

i: Dieser Endpunkt wurde in der Studie D1690C00004 nicht als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse präspezifiziert.

j: In der Studie DapaZu wurden die Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien im Rahmen des Endpunkts unerwünschte Ereignisse betrachtet. In der Studie D1690C00004 wurden die Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien im Rahmen des Endpunkts Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes betrachtet.

k: Balanoposthitis war das häufigste PT in diesem SOC (10 Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe; 0 Patienten in der Metformin+Glimepirid-Gruppe). Die Ereignisse für Balanoposthitis sind zusätzlich auch als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse unter Genitalinfektionen erfasst. Um eine Doppelzählung dieser unerwünschten Ereignisse zu vermeiden, werden die Fälle von Balanoposthitis bei der Interpretation der Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen nicht einbezogen, sondern bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse mitberücksichtigt. Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC werden nach der genaueren Betrachtung insgesamt nicht als Nachteil für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin erachtet.

l: Die Genitalinfektionen waren in beiden Studien leicht oder moderat in ihrer Intensität und mit den gängigen Behandlungsmethoden einfach zu behandeln. Es wird daher ein geringfügiger Nachteil abgeleitet. Genitalinfektionen in der Studie DapaZu führten insgesamt nur bei drei Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm zum Abbruch der Therapie.

m: Die aufgetretenen Harnwegsinfektionen waren in beiden Studien, bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und traten pro Patient in der Regel nur einmal auf und waren gut behandelbar. Darüber hinaus zeigte sich nur für Studie D1690C00004 ein stat. signifikanter Unterschied. Da das Konfidenzintervall jedoch nahe an der eins liegt, ist dies als nicht klinisch relevant zu bewerten. Für die Studie DapaZu zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Harnwegsinfektionen führten im Metformin+Dapagliflozin-Arm zu keinen Behandlungsabbrüchen, jedoch bei einem Patienten im Metformin+Glimepirid-Arm führten Harnwegsinfektionen zum Abbruch der Therapie. Die Ergebnisse zu Harnwegsinfektionen werden daher nicht als Nachteil für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin erachtet.

n: Die Therapiezufriedenheit wurde in der Studie D1690C00004 nur zu Woche 52 erhoben, jedoch nicht zu Woche 208.

o: Daten zu Hypoglykämien, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, wurden im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet. In der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe traten zu Woche 208 keine Ereignisse auf, während in der Metformin+Glipizid-Gruppe bei 1 Patient eine Hypoglykämie die als SUE eingestuft wurde, auftrat. Die Daten sind in Modul 5 abgelegt.

p: Eine Übersicht der UE nach SOC und PT bezogen auf die Zielpopulation der Studie D1690C00004, die im Rahmen dieser Einreichung zusätzlich ausgewertet wurden, befindet sich in Modul 5.

q: Randomized Analysis Set

Dargestellte Population der Studie DapaZu: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen

Dargestellte Population der Studie D1690C00004: Subpopulation mit Metformin ≥1.700 mg zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen exklusive Patienten mit (1) eGFR <60 mL/min/1,73 m^2 bzw. Kreatinin-Clearance <60 mL/min und (2) Schleifendiuretika zu Baseline und (3) ≥75 Jahre zu Baseline

ANCOVA: Kovarianzanalyse; BMI: Body Mass Index; CRF: Case Report Form; DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; HR: Hazard Ratio; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MCS: Psychischer Summenscore (mental component summary); MMRM: Repeated-Measurements-Modell; MWD: Mittelwertdifferenz; NA: Nicht zutreffend (Endpunkt nicht erhoben bzw. nicht betrachtet); NE: Not estimable; OR: Odds Ratio; PCS: Körperlicher Summenscore (physical component summary); PPS: Per Protocol Set; PT: Preferred Term SE: Standardfehler; SF-36: Short Form (36) Health Survey; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzen

Gesamtfazit des Zusatznutzens von Xigduo® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff)

Die zwei im vorliegenden Modul herangezogenen Studien weisen eine hohe methodische Qualität auf. Sie entsprechen der Evidenzstufe 1b und ermöglichen einen Vergleich von Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff. Für die Studien DapaZu und D1690C00004 ist insgesamt von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen. Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter und deutlich gleichgerichteter Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die als Beleg gewertet werden (IQWiG, 2017a). Liegen Ergebnisse zu bestimmten Endpunkten in nur einer Studie vor oder sind diese verzerrt, verringert sich die Aussagesicherheit.

Die Studie DapaZu stellt neue Evidenz für das Anwendungsgebiet Dapagliflozin in der Kombination mit Metformin dar und wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und entsprechend der Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt. Daher entspricht die Studie gänzlich den Anforderungen des G-BA an eine Studie für die Nutzenbewertung im Allgemeinen und für das vorliegende Anwendungsgebiet im Speziellen. Zudem sind die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils deutscher Studienzentren in der Studie DapaZu in hohem Maße auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die bereits in der ersten Bewertung zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet Add-on Metformin präsentierten Ergebnisse der Studie D1690C00004 konnte durch die Studie DapaZu bestätigt, und anhand einer breiteren Datenbasis sogar bestärkt werden.

Die Studie D1690C00004, die auch bereits dem Beschluss nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin/Metformin vom 07. August 2014 zugrunde lag, ist eine Zulassungsstudie für Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®). Der G-BA hat die Studie mit der Begründung eines nicht zulassungskonformen Einsatzes der Wirkstoffe in den Behandlungsarmen im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Aufgrund der jüngsten Bewertungspraxis des G-BA wird die Studie D1690C00004 nun erneut dargestellt: Im Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin wurde die vergleichbare Zulassungsstudie 1245.28 im Anwendungsgebiet Empagliflozin in Kombination mit Metformin, vom G-BA als bewertungsrelevant eingestuft und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, obwohl auch in dieser Studie Wirkstoffe entgegen der Zulassung eingesetzt wurden.

Mit Blick auf das Vorliegen von Langzeitdaten über mehrere Jahre, ist der vom G-BA kritisierte Effekt des laut Studienprotokolls vorgegebenen Einsatzes der Wirkstoffe in den

ersten Wochen der Studie D1690C00004 sowie 1245.28 zu vernachlässigen. Somit ist auch die Berücksichtigung der Langzeitdaten für Empagliflozin durch den G-BA als folgerichtig zu bewerten, und die im vorliegenden Dossier neu eingereichten Langzeitdaten der Studie D1690C00004 als bewertungsrelevant zu betrachten.

Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse mit der Evidenzstufe 1b **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Xigduo® im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Metformin**.

Dieser Zusatznutzen im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Metformin begründet sich insbesondere auf der in den Studien DapaZu und D1690C00004 gezeigten bedeutsamen Vermeidung sowohl der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (≤50 mg/dL) als auch der symptomatischen Hypoglykämien (≤70 mg/dL). Die NVL nennt als übergeordnetes Therapieziel die Vermeidung von Hypoglykämien im Rahmen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle. Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, und somit als bedeutsame Nebenwirkung einer antidiabetischen Therapie einzustufen. So können Hypoglykämien vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (siehe auch Abschnitt 4.2.2).

Aus den Studien DapaZu und D1690C00004 ergab sich außerdem ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf die Gewichtsveränderung. In den beiden Studien zeigte sich bei den Patienten unter einer Therapie mit Metformin+Dapagliflozin im Mittel eine statistisch signifikant größere Abnahme des Körpergewichts und ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten erreichte eine Abnahme des Körpergewichts um ≥5%. Unterstützt wird dieser Vorteil für Metformin+Dapagliflozin durch eine statistisch signifikante Verringerung des BMI in der Studie DapaZu. Das Körpergewicht hat einen wichtigen Einfluss auf metabolische Parameter, wie etwa Insulinresistenz, Lipidprofil und Blutdruck. Zudem korreliert der Anteil der Körperfettmasse positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Vermeidung von Gewichtszunahmen ist daher ein wichtiger Teil der Diabetestherapie. In der Studie DapaZu konnte für den gewichtsbezogenen Fragebogen IWQOL-Lite survey diesbezüglich sogar eine statistisch signifikante Verbesserung im Gesamtscore sowie den Domänen Selbstwertgefühl und Belastbarkeit gezeigt werden. Wie aus der Literatur bereits bekannt (Parikh et al., 2013), bestätigt sich anhand der Ergebnisse der Studie DapaZu, dass sich eine Gewichtsabnahme positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus auswirken kann.

Für beide Studien konnte außerdem ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff bezüglich der Senkung des systolischen Blutdrucks gezeigt werden. Der Vorteil war in der Studie D1690C00004 auch klinisch relevant. Eine Senkung des Blutdrucks, im Besonderen des systolischen Blutdrucks, kann einen wertvollen Beitrag bei der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus leisten. Darüber hinaus kann die erzielte Blutdrucksenkung zur Prävention einer Mikroangiopathie und von kardiovaskulären Ereignissen beitragen.

Die Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen die Sicherheit von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin. Die Daten aus Studie DapaZu und Studie D1690C00004 zeigen im Hinblick auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, sowie bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Abbrüche der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit Xigduo® und einer Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff. Diese Resultate werden besonders durch die Langzeitdaten (208 Wochen) aus der Studie D1690C00004 bestätigt, deren Ergebnisse diesbezüglich auf keine Sicherheitssignale hindeuteten.

Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC zeigte sich in der DapaZu für die Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin. Dieser Unterschied ist primär durch das gehäufte Auftreten von Balanoposthitis im Metformin+Dapagliflozin-Arm bedingt. Die Ereignisse für Balanoposthitis sind zusätzlich auch als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse unter Genitalinfektionen erfasst. Um eine Doppelzählung dieser unerwünschten Ereignisse zu vermeiden, werden die Fälle von Balanoposthitis bei der Interpretation der Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen nicht einbezogen, sondern bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse mitberücksichtigt. Nach der genaueren Betrachtung besteht somit für unerwünschte Ereignisse nach SOC insgesamt kein Nachteil für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurde in der Studie D1690C00004 ein statistisch signifikanter Unterschied für Harnwegsinfektionen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin beobachtet. Harnwegsinfektionen werden aufgrund des geringen Schweregrades, der guten Therapierbarkeit, der fehlenden klinischen Relevanz und der nicht vorhandenen Abbrüche der Therapie aufgrund von Harnwegsinfektionen nicht als ein Nachteil für Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff erachtet.

Für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse wurde sowohl in der Studie DapaZu als auch in der Studie D1690C00004 ein statistisch signifikanter Unterschied für Genitalinfektionen zuungunsten von Metformin+Dapagliflozin beobachtet. Die aufgetretenen Genitalinfektionen waren, bezogen auf den Schweregrad, entweder leicht oder moderat und traten in beiden Behandlungsgruppen pro Patient in der Regel nur einmal auf.

Genitalinfektionen führten überdies insgesamt nur bei wenigen Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm zum Abbruch der Therapie. Nach genauerer Betrachtung wird für eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin ein geringfügiger Nachteil bezüglich von Genitalinfektionen gesehen.

Langzeitdaten bezüglich des kardiovaskulären Sicherheitsprofils, sind aufgrund der Chronizität der Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus von besonderem Interesse. Durch das Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Komplikationen ((Kellerer & Häring, 2011), S. 70), die sich auf Mortalität und Morbidität auswirken. Bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden nennt der G-BA als zu erhebende Endpunkte neben der kardiovaskulären Mortalität u. a. Myokardinfarkte (nicht fatal, symptomatisch) und Schlaganfälle (nicht fatal, ischämisch) (G-BA, 2012). Zu den in Studien zu einer antihyperglykämischen Therapie erfassten und in Meta-Analysen ausgewerteten makrovaskulären Folgekomplikationen zählen neben der kardiovaskulären Mortalität kardiale Ereignisse wie nichttödlicher Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und zerebrale Ereignisse wie Schlaganfälle (Kelly et al., 2009; Ray et al., 2009). Diese sind in den im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse nach SOC ausgewiesenen kardialen Ereignissen bzw. Erkrankungen des Nervensystems enthalten, die zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts verwendet wurden. Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit liegen mit der Studie D1690C00004 nur bedingt vor, da diese in der Studie nicht speziell erhoben wurden. Um kardiovaskuläre Endpunkte abzubilden, wurden in der Studie D1690C00004 die SOC für kardiale Ereignisse und die SOC für Erkrankungen des Nervensystems dargestellt. Hier konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Da jedoch auch nach Woche 208 nur geringe Ereigniszahlen vorlagen ist die Aussagekraft diesbezüglich beschränkt. AstraZeneca führt derzeit eine große multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie mit über 17.000 eingeschlossenen Patienten durch (DECLARE-TIMI58) (ClinicalTrials.gov, 2017b). Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI58 werden u. a. Daten zur kardiovaskulären Mortalität, sowie zum Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfällen, und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in einem breiten Patientenkollektiv (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, sowie Patienten mit multiplen Risikofaktoren) untersucht. Erste Ergebnisse werden Anfang 2019 erwartet. Überdies liegen bereits Daten aus retrospektiven Beobachtungsstudien vor, die einen möglichen positiven Effekt einer Behandlung mit Dapagliflozin in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte zeigen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass das vorliegende Modul zur Bewertung der neuen Evidenz von Metformin+Dapagliflozin den initial beanspruchten Zusatznutzen anhand der Studie D1690C00004 (AstraZeneca, 2014a) bestätigt und auf Basis einer breiteren Datenbasis sogar bestärken konnte. Für Metformin+Dapagliflozin besteht ein durch die Studie DapaZu

bestätigter Vorteil aufgrund der vollständigen Vermeidung von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (≤50 mg/dL) (Beleg für beträchtlich) sowie aufgrund der Vorteile bei der Gewichtsveränderung (Beleg für beträchtlich), die mit einer statistisch signifikanten Verbesserung in der Lebensqualität einherging. Den Vorteilen steht ein Nachteil für das Auftreten von Genitalinfektionen (Beleg für gering) gegenüber. Betrachtet man diesen Nachteil jedoch genauer, dann waren die Ereignisse an Genitalinfektionen meist nur leicht oder moderat in ihrer Intensität und mit den gängigen Behandlungsmethoden einfach zu behandeln. Sie sind damit also als vergleichsweise leichte Nebenwirkung einzuordnen. Die Vermeidung bezüglich der bestätigten, symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) und der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) unter Dapagliflozin/Metformin ist vor dem Hintergrund der in der NVL genannten Therapieziele als bedeutsamer Vorteil für die Patienten einzustufen. Hypoglykämien sind gemäß der genannten Therapieziele in der NVL als klar übergeordnetes Ziel einer antidiabetischen Therapie in jedem Falle zu vermeiden, da sie für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich sind. Insbesondere auch die Vermeidung von wiederkehrenden Hypoglykämien durch eine zielgerichtete Wirkstoffauswahl ist demnach klar im Sinne des PatientenBezüglich der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL, exklusive der Patienten, die Notfallmedikation [Insulin] erhielten) erlitt im Metformin+Dapagliflozin-Arm, erlitt im Metformin+Dapagliflozin-Arm kein Patient eine symptomatische Hypoglykämie (siehe Abbildung 3), während unter Metformin+Glimepirid für 51 Patienten 184 Ereignisse dokumentiert wurden (AstraZeneca, 2017a). Bei 38 Patienten trat im Metformin+Glimepirid-Arm mehr als eine symptomatische Hypoglykämie (Blutzucker ≤70 mg/dL) auf. Das bedeutet, dass unter einer Therapie mit Metformin+Glimepirid nicht nur insgesamt mehr Patienten von einer symptomatischen Hypoglykämie betroffen waren, sondern, dass bei vielen Patienten mehrere symptomatische Hypoglykämien auftraten. Bezüglich Genitalinfektionen traten hingegen im Metformin+Dapagliflozin-Arm nur bei 22 Patienten Ereignisse auf und hier in der Regel nur einmal pro Patient. Hypoglykämien sind für die Patienten überaus belastend und können potenziell lebensgefährlich sein. Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. Zudem kann das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindern. Die aktuelle NVL empfiehlt zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus – unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele einen HbA1c im Korridor von 6,5% bis 7,5% – Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (insbesondere hinsichtlich Hypoglykämien und Gewichtszunahme) abzuwiegen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Damit sind die vereinzelt unter Metformin+Dapagliflozin auftretenden Genitalinfektionen in Anbetracht des deutlichen Vorteils bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL), insbesondere aber auch bei den symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) für den Patienten als im Wesentlichen deutlich untergeordnete, und sehr gut behandelbare Nebenwirkung einzustufen. Der Vorteil bezüglich der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) ist bei der Therapie des Typ-2-Diabetes

mellitus daher stärker zu gewichten, als vereinzelt auftretende, gut therapierbare Genitalinfektionen, die überdies in der Regel nicht zum Abbruch der Therapie geführt haben.

Insgesamt ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Xigduo® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff.** Ohne die Gefahr von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen, gepaart mit einem positiven Effekt auf den Blutdruck, senkt Metformin+Dapagliflozin langfristig den HbA1c und ermöglicht somit die Erreichung der in der NVL genannten Therapieziele.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von Metformin+Dapagliflozin herangezogenen Studien sind unter Berücksichtigung des Studiendesigns (z. B. Wahl und Dosierung der Vergleichstherapie, Vortherapie, Erhebung der Endpunkte) und durch die Patientenpopulation in hohem Maße als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext eingestuft.

Speziell die Studie DapaZu erfüllt die Kriterien an die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und gemäß den Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Hinsichtlich des Studiendesigns hatte sich AstraZeneca bereits im Rahmen der Planungen zu dieser Studie Beratung vom G-BA eingeholt: Ein Beratungsgespräch fand am 5. Januar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-106) statt. Die Beratungsergebnisse (G-BA (Klipper), 2015; G-BA (Löbker), 2015) wurden beim Design der Studie entsprechend berücksichtigt. Daher entspricht die Studie gänzlich den Anforderungen des G-BA an eine Studie für die Nutzenbewertung im Allgemeinen und für das vorliegende Anwendungsgebiet im Speziellen. Des Weiteren wurde die Studie überwiegend in deutschen Zentren durchgeführt, wodurch die Ergebnisse der Studie DapaZu unzweifelhaft auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. In der Studie DapaZu war es den Ärzten möglich jederzeit eine Anpassung der Dosierung entsprechend der Fachinformation (Auf- oder Abtitrierung) von Glimepirid/Placebo beim jeweiligen Patienten durchzuführen (AstraZeneca, 2017a). Die Ziele für HbA1c und FPG wurden mit jedem Patienten individuell vereinbart. Damit entspricht das geplante Vorgehen bezüglich der Einstellung des Blutzuckers den Leitlinienempfehlungen und dem deutschen Versorgungsalltag (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

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 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus von 18 Jahren bis 74 Jahren mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.	Beträchtlicher Zusatznutzen
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin	

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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[17], Molenberghs 2010[18]). 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[19]) 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[20]) 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:

---

[17] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[18] *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.*
[19] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[20] *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.

Blutdruck

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 Endpunkts 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 Metformin+Dapagliflozin darstellt. Die Blutdrucksenkung und die daraus abgeleiteten Effekte auf das kardiale Risiko der Patienten sind als Nebeneffekte der Behandlung mit Metformin+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 der Höhe des Blutdrucks und 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 Typ-2-Diabetes mellitus 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 vierfach erhöhtes

Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Standl et al., 2000) und werden deshalb Hoch-Risikogruppen zugeordnet, bei denen mit einer 20-30%igen Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren mit einem kardiovaskulären Ereignis zu rechnen ist. Das Risiko ist bei Patienten mit zusätzlicher Nephropathie und insbesondere Mikroalbuminurie, welche als Zeichen einer Gefäßschädigung angesehen wird, dabei nochmals erhöht (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Makroangiopathie ist nach Anlage 1 der Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSA-ÄndV) in Form der koronaren Herzkrankheit das Hauptproblem der Patientinnen/Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann zur Reduktion der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre beitragen. Das Disease Management Programm (DMP) empfiehlt daher eine geeignete Risikoabschätzung hinsichtlich makroangiopathischer Komplikationen (IQWiG, 2011).

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 bezüglich der Zielwerte für die Blutdrucksenkung Klärungsbedarf, stellt jedoch die allgemeine Bedeutung der Blutdruckkontrolle nicht in Frage.

HbA1c

Angaben zum HbA1c-Wert gelten als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle.

Weitere Surrogatparameter fanden keine Berücksichtigung.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Titel	Quellen
DapaZu (D1689C00014)	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active-Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared with Sulphonylurea all given as Add-on Therapy to Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy	**Studienbericht** (AstraZeneca, 2017a) inklusive Zusatzanalysen (AstraZeneca, 2017b) **Registereinträge** ClinicalTrials.gov [NCT02471404] (ClinicalTrials.gov, 2017a) WHO ICTRP [EUCTR2015-002376-24-DE] (ICTRP, 2017b) [NCT02471404] (ICTRP, 2017a) EU-CTR [2015-002376-24] (EU-CTR, 0000b) PharmNet.Bund [2015-002376-24] (PharmNet.Bund, 0000a)
D1690C00004	A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone	**Studienbericht** (AstraZeneca, 2010) (AstraZeneca, 2011) (AstraZeneca, 2013) inklusive Zusatzanalysen (AstraZeneca, 2014b) **Registereinträge** ClinicalTrials.gov [NCT00660907] (ClinicalTrials.gov, 2015) WHO ICTRP [EUCTR2007-005220-33-GB] (ICTRP, 2012) [NCT00660907] (ICTRP, 2015) EU-CTR [2007-005220-33] (EU-CTR, 0000a) PharmNet.Bund [2007-005220-33] (PharmNet.Bund, 0000b) **Publikationen** (Nauck et al., 2011; Nauck et al., 2013; Nauck et al., 2014; Del Prato et al., 2015)

4.7 Referenzliste

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

1. Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A., Yudkin, J. S., Matthews, D. R., Cull, C. 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(7258), 412-9. Epub 2000/08/11.
2. AkdÄ. 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen),* 2. Auflage
3. Alvarez Guisasola, F., Tofe Povedano, S., Krishnarajah, G., Lyu, R., Mavros, P. & Yin, D. 2008. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab,* 10 Suppl 1, 25-32. Epub 2008/04/26.
4. American Diabetes Association. 2017. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care,* 40(Suppl 1), S48-S56.
5. Arambasic, J., Mihailovic, M., Uskokovic, A., Dinic, S., Grdovic, N., Markovic, J., et al 2013. Alpha-lipoic acid upregulates antioxidant enzyme gene expression and enzymatic activity in diabetic rat kidneys through an O-GlcNAc-dependent mechanism. *European journal of nutrition,* 52, 1461–73.
6. Arnardottir, A. H., Dolu, I., Krabbe, P., Straus, S. M., de Graeff, P. A., Haaijer-Ruskamp, F. M., et al 2012. Agreement in balancing benefit and risk of new drugs between patients and regulators. Abstract No. 605. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety. Conference: 28th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, ICPE 2012 Barcelona Spain.,* 21, 284.
7. AstraZeneca. 2010. A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group,Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone - Clinical Study Report for the 52-week short-term treatment period of Study D1690C00004.
8. AstraZeneca. 2011. A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone - Clinical Study Report for the 52-week short-term treatment period plus the 52-week long-term extension period I of Study D1690C00004.

9. AstraZeneca. 2013. A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone - Clinical Study Report for the 52-week short-term treatment period plus the 52-week longterm extension period I and the 104-week long-term extension period II of Study D1690C00004.
10. AstraZeneca. 2014a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dapaglifozin/Metformin (Xigduo®). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/103/
11. AstraZeneca. 2014b. Zusatzanalysen für Studie D1690C00004.
12. AstraZeneca. 2016. A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active-Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared with Sulphonylurea all given as Add-on Therapy to Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Clinical Study Protocol for Study D1689C00014.
13. AstraZeneca. 2017a. A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active-Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared with Sulphonylurea all given as Add-on Therapy to Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy - Clinical Study Report for Study D1689C00014.
14. AstraZeneca. 2017b. Zusatzanalysen für Studie D1689C00014
15. AstraZeneca GmbH. 2017a. Fachinformation Xigduo® (Metformin+Dapagliflozin), Stand 11/2017.
16. AstraZeneca GmbH. 2017b. Fachinformation Forxiga® (Dapagliflozin), Stand 10/2017.
17. Barnett, A. H., Cradock, S., Fisher, M., Hall, G., Hughes, E. & Middleton, A. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*, 64(8), 1121-9. Epub 2010/03/20.
18. Birkeland, K. I., Jorgensen, M. E., Carstensen, B., Persson, F., Gulseth, H. L., Thuresson, M., et al 2017. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(9), 709-17.
19. Bogelund, M., Vilsboll, T., Faber, J., Henriksen, J. E., Gjesing, R. P. & Lammert, M. 2011. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin*, 27(11), 2175-83.
20. Bolinder, J., Ljunggren, O., Kullberg, J., Johansson, L., Wilding, J., Langkilde, A. M., et al 2012. Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(3), 0000. Epub 2012/01/13.

21. Bradley, C. 1994. Chapter 7: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: Bradley, C. (Hrsg.) *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice.* Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers.
22. Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., Krekler, M., Plate, T., Deeg, E., et al 2010. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovasc Diabetol,* 9(53). Epub 2010/09/17.
23. Bristol-Myers Squibb Company. 2010. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. 102-Week Short Term + Long Term Final Clinical Study Report for Study MB102014.
24. Bristol-Myers Squibb Company. 2013a. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with Inadequately Controlled Hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) - Final Clinical Study Report for Study MB102073.
25. Bristol-Myers Squibb Company. 2013b. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with Inadequately Controlled Hypertension treated with an Angiotensin Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) and an Additional Antihypertensive Medication - Final Clinical Study Report for Study MB102077.
26. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2010. Clinical Overview: Dapagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes.
27. Brooks, A. M. & Thacker, S. M. 2009. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother,* 43(7), 1286-93. Epub 2009/07/09.
28. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E. & Walter, S. D. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol,* 50(6), 683-91.
29. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes.
30. Bundesministerium für Gesundheit. 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 I 1050. *BGBl. I S. 2324* [Online]. Verfügbar unter: http://bundesrecht.juris.de/am-nutzenv/ [Zugriff am: 11.10.2017]
31. ClinicalTrials.gov. 2015. NCT00660907 - Titel: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660907 [Zugriff am: 16.10.2017]
32. ClinicalTrials.gov. 2017a. NCT02471404 - Titel: Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404 [Zugriff am: 11.10.2017]

33. ClinicalTrials.gov. 2017b. NCT01730534: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534 [Zugriff am: 16.10.2017]
34. Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., van Es, G. A., et al 2007. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation,* 115(17), 2344-51.
35. Czernichow, S., Kengne, A. P., Huxley, R. R., Batty, G. D., de Galan, B., Grobbee, D., et al 2011. Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type-2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil,* 18(2), 312-9. Epub 2010/07/16.
36. Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., Wittrup-Jensen, K., Kennedy-Martin, T. & Currie, C. J. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin,* 21(9), 1477-83.
37. de Koning, L., Merchant, A. T., Pogue, J. & Anand, S. S. 2007. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J,* 28(7), 850-6.
38. Deeks, J. J., Higgins, J. P. & Altman, D. G. 2008. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration.
39. Del Prato, S., Nauck, M., Duran-Garcia, S., Maffei, L., Rohwedder, K., Theuerkauf, A., et al 2015. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab,* 17(6), 581-90.
40. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. & Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0. April 2014. Verfügbar unter: http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
41. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. & Deutsche Hochdruck Liga e.V. DHL® 2013. ESC Pocket Guidelines - Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie.
42. 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. Verfügbar unter: https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
43. Ehlers, A. P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Klinikarzt,* 40(6+7), 296-9.
44. EMA. 2012a. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]

45. EMA. 2012b. Forxiga (Dapagliflozin): EPAR - Public assessment report. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
46. EMA. 2014. Xigduo (Dapagliflozin/Metformin): EPAR - Public assessment report.
47. EU-CTR. 0000a. 2007-005220-33 - Titel: A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapaglif. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33 [Zugriff am: 16.10.2017]
48. EU-CTR. 0000b. 2015-002376-24 - Titel: A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24 [Zugriff am: 16.10.2017]
49. Fortmann, S. P., Haskell, W. L. & Wood, P. D. 1988. Effects of weight loss on clinic and ambulatory blood pressure in normotensive men. *Am J Cardiol*, 62(1), 89-93.
50. Freemantle, N., Holmes, J., Hockey, A. & Kumar, S. 2008. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*, 62(9), 1391-6. Epub 2008/06/19.
51. Freichel, M. & Mengel, K. 2016. Antidiabetika. In: Schwabe U., P. D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016.* Springer.
52. Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, S132-7.
53. G-BA. 2010a. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
54. G-BA. 2010b. G-BA schließt Glinide und Glitazone zur Diabetes-Therapie von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV aus - Pressemitteilung. 18. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/342/ [Zugriff am: 11.10.2017]
55. G-BA. 2012. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid). Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1615/2012-12-11_AM-RL-SN-Studie%C2%A792-Glinide.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
56. G-BA. 2013a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin. 6. Juni 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
57. G-BA. 2013b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). 01.10.2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]

58. G-BA. 2013c. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin/Metformin. 1.10.2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
59. G-BA. 2014a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/Metformin. 7. August 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2910/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097_TrG.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
60. G-BA. 2014b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) vom 23. Januar 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1899/2014-01-23_AM-RL-III_Studie%20%C2%A792-Glinide_BAnz.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
61. G-BA. 2015a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf [Zugriff am: 02.10.2017]
62. G-BA. 2015b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
63. G-BA. 2016a. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 15. Dezember 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
64. G-BA. 2016b. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) - Servicedokument zum Beschluss vom 21. Januar 2016 (Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3805/DMP-A-RL_2016-01-21_Servicedokument_Aenderungen-Anlagen-2und8.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]

65. G-BA 2017. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V; ANR: 2017-A14-002.
66. G-BA (Klipper). 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-106 Saxagliptin/Dapagliptin.
67. G-BA (Löbker). 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-081 Saxagliptin+Metformin.
68. G-BA (Löbker). 2015. Beratungsanforderung 2015-B-033, in Ergänzung zu 2014-B-106 Dapagliflozin/Saxagliptin bzw. Dapagliflozin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
69. G-BA (Wink). 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß, § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-017 - Dapagliflozin zur Behandlung des Typ II Diabetes.
70. Gomez, G., Gomez-Mateu, M. & Dafni, U. 2014. Informed choice of composite end points in cardiovascular trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes,* 7(1), 170-8.
71. Grandy, S., Green, A. J. & Fox, K. M. 2014. Weight Loss Impact on Change in Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Study to Help Improve Early Evaluation and Management of Risk Factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Journal of Diabetes Mellitus,* 4, 216-24.
72. Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., Kretschmann, J. & Weber, A. 2011. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein. Verfügbar unter: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp10.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
73. Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., Kretschmann, J. & Weber, A. 2013. *Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme in Nordrhein* [Online]. Adresse: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf [Aufgerufen am 18.10.2017].
74. Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: Diabetes De (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
75. Henry, R. R., Murray, A. V., Marmolejo, M. H., Hennicken, D., Ptaszynska, A. & List, J. F. 2012. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract,* 66(5), 446-56.
76. Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ,* 327(7414), 557-60. Epub 2003/09/06.
77. Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R. & Neil, H. A. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med,* 359(15), 1577-89.
78. Holstein, A., Plaschke, A. & Egberts, E. H. 2003. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia--a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 111(6), 364-9. Epub 2003/10/02.
79. Holstein, A., Patzer, O. M., Machalke, K., Holstein, J. D., Stumvoll, M. & Kovacs, P. 2012. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care,* 35(5), 972-5. Epub 2012/03/14.
80. ICTRP. 2012. EUCTR2007-005220-33-GB - Titel: A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study

with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005220-33-GB [Zugriff am: 16.10.2017]

81. ICTRP. 2015. NCT00660907 - Titel: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660907 [Zugriff am: 16.10.2017]
82. ICTRP. 2017a. NCT02471404 - Titel: Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471404 [Zugriff am: 11.10.2017]
83. ICTRP. 2017b. EUCTR2015-002376-24-DE - Titel: Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptinin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE [Zugriff am: 11.10.2017]
84. IMS® Disease Analyzer. 2016. Diabetes Analysen im Rahmen der Value Dossiers Forxiga® und Xigduo®.
85. International Conference on Harmonisation. 1996. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). Verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
86. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., et al 2012. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care,* 35(6), 1364-79.
87. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., et al 2015. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care,* 38(1), 140-9. Epub 2014/12/30.
88. IQWiG. 2005. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
89. IQWiG. 2009. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
90. IQWiG. 2011. IQWiG-Berichte – Nr. 99: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP

Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht V09-04 vom 07.11.2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]

91. IQWiG. 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 144: Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. Stand: 29.11.2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
92. IQWiG. 2013. IQWiG-Berichte – Nr. 174: Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
93. IQWiG. 2017a. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff am: 02.10.2017]
94. IQWiG. 2017b. IQWiG-Berichte – Nr. 554: Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff am: 08.11.2017]
95. Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring Hu, G. B., Müller-Wieland D, Usadel Kh, Mehnert H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis.* 6. Auflage. Stuttgart: Thieme.
96. Kelly, T. N., Bazzano, L. A., Fonseca, V. A., Thethi, T. K., Reynolds, K. & He, J. 2009. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann.Intern Med,* 151(6), 394-403.
97. Kerner, W. & Brückel, J. 2012. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Praxisempfehlung der DDG – Aktualisierung 10/2012*.
98. Khan, H., Coyle, F. M. & Chowdhoury, T. A. 2009. Patients' preference for subsequent therapy following secondary failure of metformin and sulphonylurea. *Pract Diab Int,* 26(7), 282-4.
99. Kolotkin, R. L., Crosby, R. D., Kosloski, K. D. & Williams, G. R. 2001. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res,* 9(2), 102-11. Epub 2001/04/24.
100. Kolotkin, R. L. & Crosby, R. D. 2002. Psychometric evaluation of the impact of weight on quality of life-lite questionnaire (IWQOL-lite) in a community sample. *Qual Life Res,* 11(2), 157-71. Epub 2002/05/23.
101. Kosiborod, M., Cavender, M. A., Fu, A. Z., Wilding, J. P., Khunti, K., Holl, R. W., et al 2017. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation,* 136(3), 249-59.
102. Lambers Heerspink, H. J., de Zeeuw, D., Wie, L., Leslie, B. & List, J. 2013. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab,* 15(9), 853-62.
103. Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B. & Jonsson, L. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ,* 6(3), 197-202.
104. Mancia, G. 2007. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *Am J Cardiol,* 100(3A), 3J-9J. Epub 2007/09/12.

105. Manuel, D. G. & Schultz, S. E. 2004. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes Care,* 27(2), 407-14.
106. Matza, L. S., Boye, K. S., Yurgin, N., Brewster-Jordan, J., Mannix, S., Shorr, J. M., et al 2007. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res,* 16(7), 1251-65.
107. Mengel, K. 2011. Antidiabetika. In: Schwabe, U. P., D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2011.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
108. Merck Santé S.A.S. 2017. Label Glucophage® (metformin hydrochloride) Tablets; Glucophage® XR (metformin hydrochloride) Extended-Release Tablets, Stand 04/2017. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020357s037s039,021202s021s023lbl.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
109. Merck Serono GmbH. 2017. Fachinformation Glucophage® (Metformin), Stand 04/2017.
110. Mohamed, A. F., Zhang, J., Johnson, F. R., Lomon, I. D., Malvolti, E., Townsend, R., et al 2013. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: patient preferences. *Diabetes Metab,* 39(5), 397-403. Epub 2013/07/25.
111. Mueller, A., Holzapfel, C., Hauner, H., Crosby, R. D., Engel, S. G., Muhlhans, B., et al 2011. Psychometric evaluation of the German version of the impact of weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) questionnaire. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 119(2), 69-74. Epub 2010/07/27.
112. Nauck, M., del Prato, S., Meier, J. J., Duran-Garcia, S., Rohwedder, K., Elze, M., et al 2013. Vergleich von Dapagliflozin und Glipizid als Add-on-Therapie bei Typ-2-Diabetikern mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin. *Dtsch Med Wochenschr,* 138 Suppl 1, S6-15.
113. Nauck, M. A., Del Prato, S., Meier, J. J., Duran-Garcia, S., Rohwedder, K., Elze, M., et al 2011. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care,* 34(9), 2015-22. Epub 2011/08/06.
114. Nauck, M. A., Del Prato, S., Duran-Garcia, S., Rohwedder, K., Langkilde, A. M., Sugg, J., et al 2014. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab,* 16(11), 1111-20.
115. Nerenz, D. R., Repasky, D. P., Whitehouse, F. W. & Kahkonen, D. M. 1992. Ongoing assessment of health status in patients with diabetes mellitus. *Med Care,* 30(5 Suppl), MS112-24. Epub 1992/05/01.
116. Parikh, S. J., Ingelgard, A., Langkilde, A. M., Sugg, J. & Grandy, S. 2013. Weight loss related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. Verfügbar unter: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/3545 [Zugriff am: 11.10.2017]
117. Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Woodward, M., et al 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 358(24), 2560-72. Epub 2008/06/10.

118. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., 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). *Eur Heart J*, 33(13), 1635-701.
119. Persson, F., Nystrom, T., Jorgensen, M. E., Carstensen, B., Gulseth, H. L., Thuresson, M., et al 2017. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*, [Epub ahead of print]. Epub 2017/08/05.
120. Pettersson, B., Rosenqvist, U., Deleskog, A., Journath, G. & Wandell, P. 2011. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Res Clin Pract*, 92(1), 19-25. Epub 2011/01/05.
121. Pfizer. 2016. Prescribing Information Glucotrol® (glipizide) tablets, Stand 10/2016. Verfügbar unter: http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=579. [Zugriff am: 11.10.2017]
122. PharmNet.Bund. 0000a. 2015-002376-24 - Titel: A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared with Sulphonylurea all given as Add-on Therapy to Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 16.10.2017]
123. PharmNet.Bund. 0000b. 2007-005220-33 - Titel: Full title of the trial: A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Doubleblind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 16.10.2017]
124. Porzsolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M. & Hippler, H. J. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 125. Epub 2010/11/06.
125. Ray, K. K., Seshasai, S. R., Wijesuriya, S., Sivakumaran, R., Nethercott, S., Preiss, D., et al 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373(9677), 1765-72.
126. Saini, S. D., Schoenfeld, P., Kaulback, K. & Dubinsky, M. C. 2009. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*, 15(6), e22-33.
127. Seaquist, E. R., Anderson, J., Childs, B., Cryer, P., Dagogo-Jack, S., Fish, L., et al 2013. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*, 36(5), 1384-95.

128. Sjostrom, C. D., Hashemi, M., Sugg, J., Ptaszynska, A. & Johnsson, E. 2015. Dapagliflozin-induced weight loss affects 24-week glycated haemoglobin and blood pressure levels. *Diabetes Obes Metab,* 17(8), 809-12.
129. Standl, E., Fuchs, C. H., Parandeh-Shab, F., Janka, H. U., Landgraf, R., Lengeling, H.-F., et al. 2000. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. Verfügbar unter: http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGHyper.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
130. Stargardt, T., Gonder-Frederick, L., Krobot, K. J. & Alexander, C. M. 2009. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes,* 7(91). Epub 2009/10/24.
131. Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., et al 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ,* 321(7258), 405-12. Epub 2000/08/11.
132. UK Prospective Diabetes Study Group. 1998. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ,* 317(7160), 703-13. Epub 1998/09/11.
133. Vega, G. L., Adams-Huet, B., Peshock, R., Willett, D., Shah, B. & Grundy, S. M. 2006. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab,* 91(11), 4459-66. Epub 2006/08/24.
134. Vexiau, P., Mavros, P., Krishnarajah, G., Lyu, R. & Yin, D. 2008. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab,* 10 Suppl 1, 16-24. Epub 2008/04/26.
135. Ware, J. E., Jr. & Sherbourne, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care,* 30(6), 473-83. Epub 1992/06/11.
136. Weissenbacher, E., Autenrieth, M., Bauer, H., Becker, A., F chtenbusch, F Konstenck, für R., Therapie-Empfehlungen von Urogenitalinfektionen bei Diabetes mellitus Typ-2. *Diabetes, metabolism, and the heart,* 21(3), 179.
137. Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie. *Diabetes-Congress-Report vom 11.1.2010.*
138. Wilding, J. P., Norwood, P., T'Joen, C., Bastien, A., List, J. F. & Fiedorek, F. T. 2009. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care,* 32(9), 1656-62. Epub 2009/06/17.
139. Wing, R. R., Lang, W., Wadden, T. A., Safford, M., Knowler, W. C., Bertoni, A. G., et al 2011. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care,* 34(7), 1481-6.
140. Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T. & Klotsche, J. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. Verfügbar unter: http://www.detect-studie.de [Zugriff am: 11.10.2017]
141. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic

reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4), 451-5. Epub 2006/11/04.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.10.2017
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis September 2017
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	18257
2	diabet*.mp.	49017
3	NIDDM.mp.	989
4	T2DM.mp.	2839
5	1 or 2 or 3 or 4	49213
6	Dapagliflozin*.mp.	271
7	Forxiga*.mp.	0
8	Farxiga*.mp.	1
9	Xigduo*.mp.	0
10	BMS-512148.mp.	0
11	BMS 512148.mp.	0
12	BMS512148.mp.	0
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	271
14	5 and 13	260

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.10.2017
Zeitsegment	1947 bis 16.10.2017
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	835323
2	diabet*.mp.	988612

#	Suchbegriff	Ergebnis
3	NIDDM.mp.	8133
4	T2DM.mp.	25545
5	1 or 2 or 3 or 4	993942
6	exp dapagliflozin/	1855
7	Dapagliflozin*.mp.	1969
8	Forxiga*.mp.	70
9	Farxiga*.mp.	69
10	Xigduo*.mp.	22
11	BMS-512148.mp.	38
12	BMS 512148.mp.	38
13	BMS512148.mp.	2
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1977
15	5 and 14	1850
16	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1509290
17	15 and 16	809

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.10.2017
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	401386
2	diabet*.mp.	631542
3	NIDDM.mp.	7323
4	T2DM.mp.	14410
5	1 or 2 or 3 or 4	633614
6	Dapagliflozin*.mp.	598
7	Forxiga*.mp.	11

#	Suchbegriff	Ergebnis
8	Farxiga*.mp.	12
9	Xigduo*.mp.	5
10	BMS-512148.mp.	7
11	BMS 512148.mp.	7
12	BMS512148.mp.	2
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	603
14	5 and 13	551
15	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	872284
16	14 and 15	219

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	16.10.2017
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	113

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.10.2017
Suchstrategie	Diabetes AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	65

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	16.10.2017
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo) [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	217

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	16.10.2017
Suchstrategie	

	?BMS-512148?	Active substance
ODER	?BMS-512148?	Product name/code
ODER	?BMS-512148?	Textfelder
ODER	?Dapagliflozin?	Active substance
ODER	?Dapagliflozin?	Product name/code
ODER	?Dapagliflozin?	Textfelder
AND	(Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]	
Treffer	19	

	?Forxiga?	Active substance
ODER	?Forxiga?	Product name/code
ODER	?Forxiga?	Textfelder
ODER	?Farxiga?	Active substance
ODER	?Farxiga?	Product name/code
ODER	?Farxiga?	Textfelder
ODER	?Xigduo?	Active substance
ODER	?Xigduo?	Product name/code
ODER	?Xigduo?	Textfelder
AND	(Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]	
Treffer	7	

Treffer	insgesamt 26 Treffer – ohne Dubletten 19 Treffer

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Bailey C. J., Gross J. L., Hennicken D., Iqbal N., Mansfield T. A. and List J. F.. 2013. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial.[Erratum appears in BMC Med. 2013;11:193]. BMC Medicine, 11: 43	A3 Falsche Vergleichstherapie
2	Cefalu W. T., Leiter L. A., de Bruin T. W., Gause-Nilsson I., Sugg J. and Parikh S. J.. 2015. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. Diabetes care, 38(7): 1218-27	A1 Falsche Population
3	Kohan D. E., Fioretto P., Tang W. and List J. F.. 2014. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney international, 85(4): 962-71	A1 Falsche Population
4	Leiter L. A., Cefalu W. T., de Bruin T. W., Gause-Nilsson I., Sugg J. and Parikh S. J.. 2014. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. Journal of the American Geriatrics Society, 62(7): 1252-62	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Quelle	Ausschlussgrund
5	Nct. 2010. NCT01195662: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes With Inadequately Controlled Hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) and an Additional Antihypertensive Medication. ClinicalTrials.gov [http://clinicaltrials.gov].,	A6 Studiendauer zu kurz
6	Weber M. A., Mansfield T. A., Cain V. A., Iqbal N., Parikh S. and Ptaszynska A.. 2016. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.[Erratum appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Mar;4(3):e3]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 4(3): 211-20	A6 Studiendauer zu kurz

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7
clinicaltrials.gov	113	111 (Position 1-111)	2
EU-CTR	65	63 (Position 112-174)	2
ICTRP	217	213 (Position 175-387)	4
PharmNet.Bund	19	17 (Position 388-404)	2
Summe	Σ=414	Σ=404	Σ=10

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00162305	A Phase IIA Study of BMS-512148 to Assess Safety, Exposure, and Biological Effects in Stable Type 2 Diabetic Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162305	A6 Studiendauer zu kurz
(2)	NCT00263276	A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263276	A6 Studiendauer zu kurz
(3)	NCT00357370	A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370	A6 Studiendauer zu kurz
(4)	NCT00528372	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528372	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(5)	NCT00528879	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528879	A3 Falsche Vergleichstherapie
(6)	NCT00643851	An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643851	A3 Falsche Vergleichstherapie
(7)	NCT00663260	Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663260	A3 Falsche Vergleichstherapie
(8)	NCT00673231	Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673231	A2 Falsche Intervention
(9)	NCT00680745	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680745	A2 Falsche Intervention
(10)	NCT00683878	Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683878	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT00736879	Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736879	A1 Falsche Population
(12)	NCT00831779	Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831779	A6 Studiendauer zu kurz
(13)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(14)	NCT00859898	Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859898	A1 Falsche Population
(15)	NCT00972244	Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972244	A6 Studiendauer zu kurz
(16)	NCT00976495	Effects of Dapagliflozin on Kidney Function (Glomerular Filtration Rate) in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976495	A6 Studiendauer zu kurz
(17)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT01031680	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031680	A3 Falsche Vergleichstherapie
(19)	NCT01042977	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042977	A3 Falsche Vergleichstherapie
(20)	NCT01095653	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095653	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT01095666	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095666	A3 Falsche Vergleichstherapie
(22)	NCT01137474	A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequately Controlled Hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137474	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(23)	NCT01195662	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195662	A6 Studiendauer zu kurz
(24)	NCT01217892	Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217892	A6 Studiendauer zu kurz
(25)	NCT01257412	Evaluation of Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control With Diet and Exercise Alone. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257412	A1 Falsche Population
(26)	NCT01294423	Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294423	A3 Falsche Vergleichstherapie
(27)	NCT01294436	Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294436	A5 Keine RCT
(28)	NCT01392677	Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392677	A2 Falsche Intervention
(29)	NCT01498185	BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498185	A1 Falsche Population
(30)	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007	A3 Falsche Vergleichstherapie
(31)	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(32)	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320	A3 Falsche Vergleichstherapie
(33)	NCT01730534	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730534	A3 Falsche Vergleichstherapie
(34)	NCT02096705	Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096705	A2 Falsche Intervention
(35)	NCT02157298	Phase IV Study With a 36-week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin Therapy When Added to the Therapy of Japanese Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157298	A2 Falsche Intervention
(36)	NCT02211742	Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211742	A1 Falsche Population
(37)	NCT02229396	Phase 3 28-Week Study With 24-Week and 52-week Extension Phases to Evaluate Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly and Dapagliflozin Versus Exenatide and Dapagliflozin Matching Placebo. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229396	A3 Falsche Vergleichstherapie
(38)	NCT02235298	Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02235298	A3 Falsche Vergleichstherapie
(39)	NCT02268214	Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268214	A1 Falsche Population
(40)	NCT02279407	A Study to Investigate Effects of Omega-3 Carboxylic Acids and Dapagliflozin on Liver Fat Content in Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279407	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(41)	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	A2 Falsche Intervention
(42)	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081	A6 Studiendauer zu kurz
(43)	NCT02313220	Exploratory Study to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Exenatide Combined on Body Weight. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313220	A1 Falsche Population
(44)	NCT02327039	The Effects of Dapagliflozin on HDL Particles Subtypes and Reverse Cholesterol Transport in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327039	A6 Studiendauer zu kurz
(45)	NCT02338193	Dapagliflozin and Metformin,Alone and in Combination, in Overweight/Obese Prior GDM Women. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338193	A1 Falsche Population
(46)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	A1 Falsche Population
(47)	NCT02372955	Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372955	A6 Studiendauer zu kurz
(48)	NCT02383238	Effect of Dapagliflozin on Microvascular and Macrovascular Circulation and Total Body Sodium Content. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383238	A6 Studiendauer zu kurz
(49)	NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397421	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(50)	NCT02413398	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413398	A1 Falsche Population
(51)	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long -Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612	A2 Falsche Intervention
(52)	NCT02426541	Effects of Dapagliflozin 10 mg on Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426541	A6 Studiendauer zu kurz
(53)	NCT02429258	Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429258	A6 Studiendauer zu kurz
(54)	NCT02433678	An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433678	A6 Studiendauer zu kurz
(55)	NCT02459353	Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02459353	A6 Studiendauer zu kurz
(56)	NCT02460978	Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460978	A1 Falsche Population
(57)	NCT02475070	Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475070	A6 Studiendauer zu kurz
(58)	NCT02501616	Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501616	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(59)	NCT02518945	Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518945	A1 Falsche Population
(60)	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	A2 Falsche Intervention
(61)	NCT02532855	A Study to Assess the Addition of Sitagliptin to Metformin Compared With the Addition of Dapagliflozin to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Mild Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin With or Without a Sulfonylurea (MK-0431-838). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	A3 Falsche Vergleichstherapie
(62)	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935	A3 Falsche Vergleichstherapie
(63)	NCT02551874	A 24-week Open-Label, Phase 3b Trial With a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects withType 2 Diabetes Who Have Glycemic Control on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874	A2 Falsche Intervention
(64)	NCT02558270	Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558270	A6 Studiendauer zu kurz
(65)	NCT02561130	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561130	A3 Falsche Vergleichstherapie
(66)	NCT02564926	Foxiga Korea Local Phase 4 Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564926	A7 Keine Vollpublikation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(67)	NCT02577159	Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577159	A6 Studiendauer zu kurz
(68)	NCT02582814	The Safety and Efficacy of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582814	A1 Falsche Population
(69)	NCT02592421	SGLT2 Inhibition and Stimulation of Endogenous Glucose Production: Protocol 2. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592421	A3 Falsche Vergleichstherapie
(70)	NCT02608905	Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608905	A6 Studiendauer zu kurz
(71)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088	A3 Falsche Vergleichstherapie
(72)	NCT02616666	A Pragmatic Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness Between Dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes Patients (DECIDE Study). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616666	A3 Falsche Vergleichstherapie
(73)	NCT02653482	Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Diabetes Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653482	A6 Studiendauer zu kurz
(74)	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094	A3 Falsche Vergleichstherapie
(75)	NCT02682563	Renoprotective Effects of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682563	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(76)	NCT02695810	The PRE-D Trial: Effect of Dapagliflozin, Metformin and Physical Activity in Pre-diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695810	A1 Falsche Population
(77)	NCT02700334	Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700334	A1 Falsche Population
(78)	NCT02719132	Effect of DapagliFLOzin on Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes in a Real Clinical PrActice. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719132	A3 Falsche Vergleichstherapie
(79)	NCT02719756	Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719756	A6 Studiendauer zu kurz
(80)	NCT02725593	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725593	A1 Falsche Population
(81)	NCT02751398	Impact of Dapagliflozin on DIAstolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751398	A3 Falsche Vergleichstherapie
(82)	NCT02765204	A Single-dose Cross-over Study to Assess Direct and Indirect Effects of Dapagliflozin on Pancreatic Alpha and Beta Cells in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765204	A6 Studiendauer zu kurz
(83)	NCT02777073	Effects of Single Doses of Liraglutide and Dapagliflozin on Hyperglycemia and Ketogenesis in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777073	A1 Falsche Population
(84)	NCT02796170	Inhibition of Urinary Angiotensinogen and the Reduction of Blood Pressure by SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796170	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(85)	NCT02798757	Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using 1HNMR Spectroscopy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798757	A5 Keine RCT
(86)	NCT02811484	Efficacy of Exenatide-LAR and Dapagliflozin in Overweight/Obese, Insulin Treated Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811484	A2 Falsche Intervention
(87)	NCT02887677	Effects of Dapagliflozin on Central Hemodynamics and Urine Albumin Excretion in Patients With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887677	A6 Studiendauer zu kurz
(88)	NCT02911792	Effect of Farxiga on Renal Function and Size in Type 2 Diabetic Patients With Hyperfiltration. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911792	A6 Studiendauer zu kurz
(89)	NCT02914691	Effects of Dapagliflozin Treatment on Urinary Proteomic Patterns in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914691	A6 Studiendauer zu kurz
(90)	NCT02919059	Study to Asses the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919059	A7 Keine Vollpublikation
(91)	NCT02919345	Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919345	A6 Studiendauer zu kurz
(92)	NCT02925559	Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925559	A6 Studiendauer zu kurz
(93)	NCT02946632	Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	A1 Falsche Population
(94)	NCT02956811	Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956811	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(95)	NCT02962492	An Investigation Into the Effect of Dapagliflozin on Ketogenesis in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962492	A1 Falsche Population
(96)	NCT02965443	Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965443	A1 Falsche Population
(97)	NCT02973477	Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973477	A6 Studiendauer zu kurz
(98)	NCT02981069	Effect of GLP-1 Receptor Agonist, Exenatide on Glucosuria Induced Elevation in ENDOGENOUS GLUCOSE PRODUCTION (EGP). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981069	A6 Studiendauer zu kurz
(99)	NCT02981966	Effect of Dapagliflozin on Hepatic and Renal Glucose Metabolism Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981966	A6 Studiendauer zu kurz
(100)	NCT02984644	Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984644	A3 Falsche Vergleichstherapie
(101)	NCT03006471	Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006471	A1 Falsche Population
(102)	NCT03007329	Effects of Combined Dapagliflozin and Exenatide Versus Dapagliflozin and Placebo on Ectopic Lipids in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007329	A3 Falsche Vergleichstherapie
(103)	NCT03030235	Dapagliflozin in Type 2 Diabetes or Pre-diabetes, and PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030235	A1 Falsche Population
(104)	NCT03074630	Dapagliflozin and Cholesterol Metabolism in Type 2 Diabetes (DM2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074630	A5 Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(105)	NCT03089333	Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089333	A6 Studiendauer zu kurz
(106)	NCT03152084	The Study Will Evaluate Average 24-hr Sodium Excretion During Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Preserved or Impaired Renal Function or Non-diabetics With Impaired Renal Function.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152084	A5 Keine RCT
(107)	NCT03168295	PROTOCOL 3: Role of the Renal Nerves in the Increase in EGP in Response to Glucosuria. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168295	A5 Keine RCT
(108)	NCT03178591	Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178591	A3 Falsche Vergleichstherapie
(109)	NCT03199053	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin and Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10 to Below 18 Years Old. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199053	A1 Falsche Population
(110)	NCT03202563	Trial to Evaluate the Efficacy on Glycemic Variability and Safety of Gemigliptin Compared With Dapagliflozin Added on Metformin Alone or Diabetes Medication Naïve Patient in Type 2 Diabetes Mellitus (Stable II Study). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202563	A3 Falsche Vergleichstherapie
(111)	NCT03269058	Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269058	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
EUCTR			
(112)	2007-005931-27	A 24-Week Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphony.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27	A1 Falsche Population
(113)	2007-007540-10	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 wh.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10	A1 Falsche Population
(114)	2008-001921-33	A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001921-33	A1 Falsche Population
(115)	2008-004913-93	A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Comb.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93	A3 Falsche Vergleichstherapie
(116)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metform.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(117)	2009-010221-39	An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39	A6 Studiendauer zu kurz
(118)	2009-012806-37	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	A3 Falsche Vergleichstherapie
(119)	2009-016791-71	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71	A3 Falsche Vergleichstherapie
(120)	2009-017061-28	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	A3 Falsche Vergleichstherapie
(121)	2010-019511-37	A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patient.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37	A6 Studiendauer zu kurz
(122)	2010-019797-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with inadequately c.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019797-32	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(123)	2010-019798-13	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with Inadequately Co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019798-13	A6 Studiendauer zu kurz
(124)	2011-002231-26	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once da.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26	A1 Falsche Population
(125)	2011-006323-37	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Saxagliptin added to Dapagliflozin in Combinati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37	A3 Falsche Vergleichstherapie
(126)	2011-006324-20	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20	A2 Falsche Intervention
(127)	2012-000679-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy with Saxagliptin and Dapagliflozin added to Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(128)	2013-000239-28	DECLARE Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28	A3 Falsche Vergleichstherapie
(129)	2013-003171-35	A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35	A6 Studiendauer zu kurz
(130)	2013-004042-42	A study to investigate the potential renoprotective role of sodium-glucose transporter-2 (SGLT-2) antagonist Dapagliflozin in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004042-42	A3 Falsche Vergleichstherapie
(131)	2013-004169-14	Randomized, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation and total body sodium content. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004169-14	A6 Studiendauer zu kurz
(132)	2013-004674-97	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004674-97	A1 Falsche Population
(133)	2014-000157-37	A study to assess the anti-albuminuric effects and variability in response to dapagliflozin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000157-37	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(134)	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 26-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	A2 Falsche Intervention
(135)	2014-001441-24	Short-term effect of SGLT 2-inhibitor dapagliflozin on postprandial glucose excursion and insulin sensitivity in type 1 diabetic patients.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001441-24	A1 Falsche Population
(136)	2014-002370-36	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effectiveness and safety of dapagliflozin on blood glucose control during glucocorticoid treatment for acute exacerbation COPD. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002370-36	A1 Falsche Population
(137)	2014-002742-42	Research into the Effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular Remodelling in patients with heart failure and diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42	A3 Falsche Vergleichstherapie
(138)	2014-003432-39	A 24-week, single centre, randomized, parallel-group, double-blind, placebo controlled Phase II study to evaluate the efficacy on body weight of dapagliflozin 10 mg once daily in combination with e.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003432-39	A1 Falsche Population
(139)	2014-003503-29	A 28-week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study with a 24-week Extension Phase Followed by a 52-week Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Simult.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003503-29	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(140)	2014-003638-26	A double-blind randomized placebo-controlled, parallel-group 12 week study to investigate the effects of Epanova® and dapagliFlozin on liver Fat contEnt in type 2 diabetiC patienTs;. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003638-26	A6 Studiendauer zu kurz
(141)	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 104-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Saf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18	A2 Falsche Intervention
(142)	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39	A3 Falsche Vergleichstherapie
(143)	2014-004599-49	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004599-49	A1 Falsche Population
(144)	2014-005377-36	An 8-week, single centre, randomized, parallel-group, double-blind, placebo controlled phase IV study to evaluate Dapagliflozin 10 mg once daily effects on insulin resistance in subjects with type .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005377-36	A6 Studiendauer zu kurz
(145)	2014-005525-13	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Dapagli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(146)	2015-000335-32	Effects of dapagliflozin treatment on urinary proteomic patterns in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000335-32	A6 Studiendauer zu kurz
(147)	2015-000804-24	A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase III study to Evaluate the Glycemic Efficacy and Renal Safety of dapagliflozin in patients with Type 2 Diabetes Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000804-24	A1 Falsche Population
(148)	2015-001334-21	Study of the Effect of Vildagliptin versus Dapagliflozin on Glucagon Response to Mixed Meal in Metformin-treated Subjects with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001334-21	A6 Studiendauer zu kurz
(149)	2015-001552-30	Effect of dapagliflozin, metformin and physical activity on glucose variability, body composition and cardiovascular risk in pre-diabetes (The PRE-D Trial) - A randomised, parallel, open-label, int.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001552-30	A6 Studiendauer zu kurz
(150)	2015-001596-48	A clinical trial comparing glycaemic control and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine (IGlar) as add-on therapy to SGLT2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001596-48	A2 Falsche Intervention
(151)	2015-001702-33	A 24-week International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-admini.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(152)	2015-001873-42	Pragmatic Randomised 104 Week Multicentre Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness of dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes. The DECIDE Study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001873-42	A3 Falsche Vergleichstherapie
(153)	2015-002094-38	The Effect of an SGLT2 inhibitor on Glucose Flux, Lipolysis and Ketogenesis following insulin withdrawal in People with absolute or relative endogenous insulin deficiency. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002094-38	A1 Falsche Population
(154)	2015-002417-29	Efficacy in controlling glycaemia with Victoza® (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	A2 Falsche Intervention
(155)	2015-002676-24	An exploratory Phase II/III, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel design study to evaluate the efficacy, safety and pharmacodynamics of dapagliflozin and dapagliflozin in combinat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002676-24	A1 Falsche Population
(156)	2015-002963-40	Impact of treatment with Dapagliflozin (SGLT2 inhibitor) in metabolic control and glycemic pattern in type 1 diabetic patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002963-40	A1 Falsche Population
(157)	2015-003818-24	A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 12-week treatment with the sodium-glucose linked trans.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(158)	2015-003873-13	Evaluation of the tubular effects of dapagliflozin using 1HNMR spectroscopy.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003873-13	A6 Studiendauer zu kurz
(159)	2015-004637-27	A randomized, double-blind, three arm, three treatment period, cross-over trial to investi-gate the effect of a SGLT-2 inhibitor, a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on gluca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27	A3 Falsche Vergleichstherapie
(160)	2015-004825-14	A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Investigate the Effects of Saxagliptin, Saxagliptin Combined with Dapagliflozin, and Sitagliptin in Pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	A2 Falsche Intervention
(161)	2015-005034-21	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005034-21	A3 Falsche Vergleichstherapie
(162)	2015-005041-31	A 24 Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 28 Week Long Term Safety Extension Period Evaluating the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in T2DM Pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005041-31	A3 Falsche Vergleichstherapie
(163)	2015-005042-66	A 26 Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 26 Week Safety Extension Period Evaluating the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 5 and .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(164)	2015-005242-60	RESILIENT: RandomisEd, controlled, double blind Study to assess mechanistic effects of combination therapy of dapagliflozin with Exenatide QW versus dapagliflozin alone in obese (BMI>30 kg/m2) pati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005242-60	A3 Falsche Vergleichstherapie
(165)	2015-005288-17	A study of the effects of dapagliflozin on ambulatory aortic pressure, arterial stiffness and urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005288-17	A6 Studiendauer zu kurz
(166)	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5mg Co-administered with Dapagliflozin 5mg compared t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005406-11	A3 Falsche Vergleichstherapie
(167)	2015-005549-30	A single-dose cross-over study to assess direct and indirect effects of dapagliflozin on pancreatic alpha and beta cells in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005549-30	A6 Studiendauer zu kurz
(168)	2016-000574-38	A 24 week monocentric prospective randomized, placebo-controlled trial to evaluate Efficacy of combination of Exenatide and Dapagliflozin compared to Dapagliflozin and Placebo and its effects on .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000574-38	A3 Falsche Vergleichstherapie
(169)	2016-001237-27	A randomized, unicenter, parallel study of the effect of dapagliflozin on central blood pressure reduction compared to glimepiride in adult subjects with type 2 Diabetes Mellitus and inadequate gly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001237-27	A7 Keine Vollpublikation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(170)	2016-001417-24	POSTPRANDIAL LIPEMIA, INFLAMMATION, AND VASCULAR FUNCTION IN DIABETES MODULATED BY SGLT2 INHIBITION. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001417-24	A1 Falsche Population
(171)	2016-002961-79	DAPASALT: An Open Label, Phase IV, Mechanistic, Three-Arm Study to Evaluate the Natriuretic Effect of 2-Week Dapagliflozin treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Either Preserved or Im.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002961-79	A6 Studiendauer zu kurz
(172)	2017-000841-28	Combined effects of SGLT2 inhibition and GLP-1 receptor agonism on food intake, body weight and central satiety and reward circuits in obese T2DM patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000841-28	A3 Falsche Vergleichstherapie
(173)	2017-001090-16	A Study to Assess the Renoprotective Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Non-Diabetic Patients With Proteinuria: a Randomized Double Blind 6-Weeks Cross-Over Trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001090-16	A1 Falsche Population
(174)	2017-001454-33	A randomized, non-blinded, 24-week pilot study to evaluate the effect of dapagliflozin (10 mg once daily) plus exenatide (2.0 mg once weekly) on type 2 diabetic patients awaiting for bariatric surg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001454-33	A2 Falsche Intervention
ICTRP			
(175)	ACTRN12616000833460	Real life assessment of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000833460	A5 Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(176)	ACTRN12617000789369	Triple therapy for new onset Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000789369	A1 Falsche Population
(177)	CTRI/2017/07/009121	A clinical trial to study effect of a remogliflozin etabonate in the treatment of diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009121	A3 Falsche Vergleichstherapie
(178)	EUCTR2007-005931-27-HU	A 24-Week Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005931-27-HU	A1 Falsche Population
(179)	EUCTR2007-007540-10-FI	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007540-10-FI	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(180)	EUCTR2008-001921-33-ES	A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control. "Ensayo de fase 2, multicéntrico, en doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y aleatorizado, para evaluar la eficacia hipoglucemiante, la seguridad renal, la farmacocinética y la farmacodinámica de dapagliflozin en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada con un inadecuado control glucémico" Revised Protocol 01, incorporating Protocol Amendment 02 (Version 1.0, Date 10-Apr-2008). And Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site specific (Version 2.0, Date 10-Mar-2008). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001921-33-ES	A1 Falsche Population
(181)	EUCTR2008-004913-93-SE	A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Combination with Metformin on Body Weight in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004913-93-SE	A3 Falsche Vergleichstherapie
(182)	EUCTR2008-004916-12-SK	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(183)	EUCTR2009-010221-39-NL	An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (v1.0, dated 24-Jul-2009). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010221-39-NL	A6 Studiendauer zu kurz
(184)	EUCTR2009-012806-37-DE	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	A3 Falsche Vergleichstherapie
(185)	EUCTR2010-019511-37-SK	A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Who Are Inadequately Controlled on Metformin-IR Monotherapy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019511-37-SK	A6 Studiendauer zu kurz
(186)	EUCTR2011-002231-26-DE	Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on background combination of Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002231-26-DE	A1 Falsche Population
(187)	EUCTR2013-004042-42-GB	This study aims to investigate the potential beneficial effects on the kidney of a new medication called Dapagliflozin in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004042-42-GB	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(188)	EUCTR2013-004169-14-DE	Randomized, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation and total body sodium content. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004169-14-DE	A6 Studiendauer zu kurz
(189)	EUCTR2013-004674-97-SE	Efficacy and Safety Study of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004674-97-SE	A1 Falsche Population
(190)	EUCTR2014-000157-37-NL	A study to examine whether the glucose lowering medicine dapagliflozin decreases urinary protein excretion and to determine the variation in response to dapagliflozin in plasma glucose / urinary protein excretion / blood pressure between and within patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000157-37-NL	A6 Studiendauer zu kurz
(191)	EUCTR2014-003552-31-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Single-center Phase 1 Pilot Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of a Single-Dose of DAPAglifozin as Add-on to Intravenous Insulin-Infusion in Adolescent and Adult Subjects with Type 1 Diabetes mellitus. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003552-31-DE	A1 Falsche Population
(192)	EUCTR2014-003638-26-SE	A double-blind randomized placebo-controlled, parallel-group study during 12 weeks to investigate whether the drugs Epanova® and dapagliflozin can dimish the liver fat content in patients with diabetes type 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003638-26-SE	A6 Studiendauer zu kurz
(193)	EUCTR2014-003721-18-CZ	A 52-week International, Phase 3bTrial with a Blinded 104-week Long - term Extension Period to Evaluate Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003721-18-CZ	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(194)	EUCTR2014-003788-39-DE	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003788-39-DE	A3 Falsche Vergleichstherapie
(195)	EUCTR2014-005377-36-FI	A clinical trial investigating the effects of dapagliflozin 10 mg on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005377-36-FI	A6 Studiendauer zu kurz
(196)	EUCTR2015-000335-32-DK	Effects of dapagliflozin treatment on urinary proteomic patterns in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000335-32-DK	A6 Studiendauer zu kurz
(197)	EUCTR2015-001334-21-SE	Study of the Effect of Vildagliptin versus Dapagliflozin on Glucagon Response to Mixed Meal in Metformin-treated Subjects with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001334-21-SE	A6 Studiendauer zu kurz
(198)	EUCTR2015-001552-30-DK	Effects of glucose-lowering interventions in pre-diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001552-30-DK	A6 Studiendauer zu kurz
(199)	EUCTR2015-001873-42-GB	104 Week Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness of dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes. The DECIDE Study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001873-42-GB	A3 Falsche Vergleichstherapie
(200)	EUCTR2015-002094-38-GB	The Effect of a SGLT2 inhibitor on glucose and ketone production following insulin wirhdrawal. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002094-38-GB	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(201)	EUCTR2015-002417-29-LV	Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	A2 Falsche Intervention
(202)	EUCTR2015-002676-24-ES	A study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin and dapagliflozin in combination with saxagliptin in type 2 diabetes with kidney disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002676-24-ES	A1 Falsche Population
(203)	EUCTR2015-002963-40-ES	Impact of treatment with Dapagliflozin in type 1 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002963-40-ES	A1 Falsche Population
(204)	EUCTR2015-003818-24-NL	The renal effects of the new glucose lowering drug dapagliflozin with another glucose lowering drug gliclazide in type 2 diabetes mellitus patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003818-24-NL	A6 Studiendauer zu kurz
(205)	EUCTR2015-003873-13-GR	Investigation of the renal effects of dapagliflozin regarding potential protective effects on renal function, by analysis of urine samples utilizing a method called nuclear magnetic resonance spectroscopy, used to identify molecules. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003873-13-GR	A6 Studiendauer zu kurz
(206)	EUCTR2015-004637-27-AT	A trial to investigate the efffect of a SGLT-2 inhibitor a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on glucagon levels, endogenous glucose production and lipolysis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004637-27-AT	A3 Falsche Vergleichstherapie
(207)	EUCTR2015-004825-14-ES	A 24-Week study to investigate the effects of saxagliptin,saxagliptin combined with dapagliflozin, sitagliptin and placebo in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(208)	EUCTR2015-005034-21-FR	N/A. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005034-21-FR	A3 Falsche Vergleichstherapie
(209)	EUCTR2015-005042-66-FI	Study to evaluate safety and efficacy of Dapagliflozin and Saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus aged 10 to below 18 years old. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005042-66-FI	A1 Falsche Population
(210)	EUCTR2015-005242-60-GB	RESILIENT. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005242-60-GB	A3 Falsche Vergleichstherapie
(211)	EUCTR2015-005288-17-GR	This study is designed to test the hypothesis that the treatment-induced reductions in the ambulatory aortic pressure are more pronounced in the group of dapagliflozin than in the group of placebo (benefit/risk and ethical assessment) and its effects on arterial stiffness and urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005288-17-GR	A6 Studiendauer zu kurz
(212)	EUCTR2015-005549-30-SE	A study to assess direct and indirect effects of the drug dapagliflozin on pancreatic cells in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE	A6 Studiendauer zu kurz
(213)	EUCTR2016-000574-38-AT	Effects of Dapagliflozin and Exenatide versus Dapagliflozin and Placebo on liver, heart and pancreatic fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000574-38-AT	A3 Falsche Vergleichstherapie
(214)	EUCTR2016-001237-27-ES	A study of the effect of dapagliflozin on central blood pressure reduction compared in adult subjects with type 2 Diabetes Mellitus and inadequate glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001237-27-ES	A7 Keine Vollpublikation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(215)	EUCTR2016-002212-41-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Single-center Phase 1 Inpatient Pilot Study to Explore the Safety and Efficacy of DAPAglifozin as Add-on to day and night closed-loop control using the DreaMed Substance Administration Device Software in Adolescent and Adult Subjects with Type 1 Diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002212-41-DE	A1 Falsche Population
(216)	EUCTR2016-002961-79-NL	The study will evaluate average 24-hr sodium excretion during dapagliflozin treatment in patients with Type 2 Diabetes Mellitus with preserved or impaired renal function or non-diabetics with impaired renal function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002961-79-NL	A5 Keine RCT
(217)	EUCTR2017-000841-28-NL	De effects of the bloodglucose lowering drugs exenatide (GLP-1 receptor agonist) and dapagliflozine (a SGLT2 inhibitor) on the brain, food intake and bodyweight. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000841-28-NL	A3 Falsche Vergleichstherapie
(218)	EUCTR2017-001454-33-ES	A 24-week study to evaluate the effect of dapagliflozin (10 mg once daily) plus exenatide (2.0 mg once weekly) on type 2 diabetic patients awaiting for bariatric surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001454-33-ES	A3 Falsche Vergleichstherapie
(219)	ISRCTN14818531	Dapagliflozin energy balance in type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14818531	A6 Studiendauer zu kurz
(220)	JPRN-UMIN000014922	Effect of Dapagliflozin in patients with type 2 daibetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014922	A5 Keine RCT
(221)	JPRN-UMIN000015033	Comparison of DPP-4 Inhibitors versus Dapagliflozin in combination with insulin using continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus - prospective randomized controlled trial-. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(222)	JPRN-UMIN000015203	Effect of dapagliflozin on blood pressure, cardiac function, visceral fat in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015203	A5 Keine RCT
(223)	JPRN-UMIN000015369	The study of dapagliflozin (sodium glucose cotransporter 2 inhibitor) to verify the efficacy of combination therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015369	A5 Keine RCT
(224)	JPRN-UMIN000015876	Open prospective randomized controlled trials on efficacy of dapagliflozin and low carbohydrate diet on glycemic and lipid control. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015876	A3 Falsche Vergleichstherapie
(225)	JPRN-UMIN000016306	The efficacy and safety of SGLT2 inhibitor for non alcholic fatty liver disease in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016306	A7 Keine Vollpublikation
(226)	JPRN-UMIN000016921	Efficacy of SGLT2 inhibitors on bone mineral density in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016921	A5 Keine RCT
(227)	JPRN-UMIN000017974	The open-label study of the impact of dapagliflozin to the visceral fat for diabetes patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017974	A3 Falsche Vergleichstherapie
(228)	JPRN-UMIN000018592	The investigation of the effectiveness by dapagliflozin on severity of sleep disorder breathing (SDB) among the Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018592	A5 Keine RCT
(229)	JPRN-UMIN000018754	Dapagliflozin effectiveness on the vascular endothelial function and glycemic control in T2D with moderately inadequate glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018754	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(230)	JPRN-UMIN000018871	Effects of Dapagliflozin on Hyperlipidemia, Glycemic Control and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018871	A5 Keine RCT
(231)	JPRN-UMIN000018930	Yokohama Add-on Inhibitory efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018930	A5 Keine RCT
(232)	JPRN-UMIN000018997	The Sodium glucose transporter 2 inhibitor with acute insulin treatment for controlling severe hyperglycemia in patients with type 2 Diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018997	A6 Studiendauer zu kurz
(233)	JPRN-UMIN000019192	Investigation of the Effect of Dapagliflozin on Body Composition and Diet in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019192	A5 Keine RCT
(234)	JPRN-UMIN000019457	Effects of Dapagliflozin on 24-h Glycemic Changes in Japanese Patients with type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), who Receives Basal supported Oral Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019457	A6 Studiendauer zu kurz
(235)	JPRN-UMIN000020141	Defining a novel law of glucose homeostasis under SGLT-2 inhibitor usage by mathematical model approch. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020141	A5 Keine RCT
(236)	JPRN-UMIN000020185	Effects of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes [Diamond study-4]. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020185	A5 Keine RCT
(237)	JPRN-UMIN000020239	Effects of Dapagliflozin on Body Weight in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. SUMS-ADDIT-2. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020239	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(238)	JPRN-UMIN000020263	Combination Therapy of SGLT2 Inhibitor and intensive Physical Exercises, focusing on the Prevention of Muscle Mass Reduction in Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020263	A3 Falsche Vergleichstherapie
(239)	JPRN-UMIN000020984	The clinical study to explore the effects of SGLT2-inhibitors or DPP-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020984	A3 Falsche Vergleichstherapie
(240)	JPRN-UMIN000021177	Renin Observed with Added Dapagliflozin - an Evaluation under Unexceptional RAS Inhibitor Administration. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021177	A3 Falsche Vergleichstherapie
(241)	JPRN-UMIN000021262	A Multicenter Parallel-group Study for Effect of Dapagliflozin on Dietary Behavior of Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021262	A6 Studiendauer zu kurz
(242)	JPRN-UMIN000021291	The effectiveness of oral hypoglycemic agents in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. -Multiple comparison, Dapagliflozin, Pioglitazone vs Glimepiride-. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021291	A7 Keine Vollpublikation
(243)	JPRN-UMIN000021479	Effect of dapagliflozin, the sodium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor, on fibroblast growth factor 21 (FGF21), a novel hepatokine and myokine, in Japanese patients of type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021479	A3 Falsche Vergleichstherapie
(244)	JPRN-UMIN000021584	Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021584	A5 Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(245)	JPRN-UMIN000021954	Examination of the efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021954	A5 Keine RCT
(246)	JPRN-UMIN000022561	Investigation of the visceral fat and adipocytokine by SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes millitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022561	A6 Studiendauer zu kurz
(247)	JPRN-UMIN000022661	The influence of sulfonylurea or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor on glucose control and the secretion of glucagon and insulin induced by sodium glucose transporter-2 inhibitor in type2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022661	A5 Keine RCT
(248)	JPRN-UMIN000022804	The efficacy of SGLT2 inhibitor switching from thiazolidine about body weight and metabolic-related factors in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022804	A3 Falsche Vergleichstherapie
(249)	JPRN-UMIN000024427	Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427	A6 Studiendauer zu kurz
(250)	JPRN-UMIN000024580	Effect of concomitant use of formula diet with dapagliflozin on body compositions, metabolic improvement, and its safety in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024580	A3 Falsche Vergleichstherapie
(251)	JPRN-UMIN000024821	Acute effects of the sodium glucose transporter (SGLT) -2 inhibitors,Dapagliflozin, on Hemorheology,Leukocyte Activation and Oxidative Stress in type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024821	A6 Studiendauer zu kurz
(252)	JPRN-UMIN000024822	Effect of SGLT2 inhibitor on energy metabolism in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024822	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(253)	JPRN-UMIN000025102	An exploratory study of dapagliflozin for the attenuation of albuminuria in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025102	A3 Falsche Vergleichstherapie
(254)	JPRN-UMIN000025536	Evaluation of appropriate nutrient intake for patients treated with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025536	A5 Keine RCT
(255)	JPRN-UMIN000025771	Effects of Long-term Dapagliflozin Treatment on Hemorheology, Leukocyte Activation and Oxidative Stress. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025771	A3 Falsche Vergleichstherapie
(256)	JPRN-UMIN000026335	Investigation abut the relationship between systemic sympathetic nerve activity and use of SGLT2 inhibitor in patients with type2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026335	A5 Keine RCT
(257)	JPRN-UMIN000026442	Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442	A3 Falsche Vergleichstherapie
(258)	JPRN-UMIN000028014	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (DIVERSITY-CVR study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028014	A3 Falsche Vergleichstherapie
(259)	JPRN-UMIN000028153	Clinical data over 24 months with dapagliflozin treatment for type 2 diabetes patients in our hospital. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028153	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(260)	JPRN-UMIN000028438	Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438	A5 Keine RCT
(261)	NCT00162305	A Phase IIA Study of BMS-512148 to Assess Safety, Exposure, and Biological Effects in Stable Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162305	A6 Studiendauer zu kurz
(262)	NCT00263276	A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00263276	A6 Studiendauer zu kurz
(263)	NCT00357370	A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357370	A6 Studiendauer zu kurz
(264)	NCT00528372	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528372	A2 Falsche Intervention
(265)	NCT00528879	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528879	A3 Falsche Vergleichstherapie
(266)	NCT00538174	Phase I Multiple-Ascending Dose (Japan). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00538174	A6 Studiendauer zu kurz
(267)	NCT00554450	Renal Impairment in Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00554450	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(268)	NCT00562250	Pharmacokinetic Drug Interaction Study With Dapagliflozin and Glimepiride in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562250	A1 Falsche Population
(269)	NCT00643851	An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643851	A3 Falsche Vergleichstherapie
(270)	NCT00663260	Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663260	A3 Falsche Vergleichstherapie
(271)	NCT00673231	Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673231	A2 Falsche Intervention
(272)	NCT00680745	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00680745	A2 Falsche Intervention
(273)	NCT00683878	Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683878	A2 Falsche Intervention
(274)	NCT00726505	Renal Mechanism of Action/Splay vs. TmG. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726505	A6 Studiendauer zu kurz
(275)	NCT00736879	Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736879	A1 Falsche Population
(276)	NCT00790205	Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (MK-0431-082). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790205	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(277)	NCT00831779	Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00831779	A6 Studiendauer zu kurz
(278)	NCT00839683	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Valsartan or Simvastatin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00839683	A1 Falsche Population
(279)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	A1 Falsche Population
(280)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	A3 Falsche Vergleichstherapie
(281)	NCT00859898	Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00859898	A1 Falsche Population
(282)	NCT00904176	Study of the Effect of Dapagliflozin on the Pharmacokinetics of Warfarin or Digoxin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00904176	A1 Falsche Population
(283)	NCT00908271	Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00908271	A1 Falsche Population
(284)	NCT00930865	Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction and Pharmacodynamic Effects on Renal Parameters of Bumetanide (1mg) and Dapagliflozin (10 mg) When Co-administered in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00930865	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(285)	NCT00972244	Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972244	A6 Studiendauer zu kurz
(286)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	A2 Falsche Intervention
(287)	NCT01002807	Bioavailability Study of Fixed Dose Combination (FDC) Formulations of Dapagliflozin and Metformin XR Versus Individual Component Coadministered to Healthy Subjects in a Fasted State. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01002807	A1 Falsche Population
(288)	NCT01031680	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01031680	A3 Falsche Vergleichstherapie
(289)	NCT01042977	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042977	A3 Falsche Vergleichstherapie
(290)	NCT01055652	Drug-drug Interaction Study of Dapagliflozin With Voglibose in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055652	A5 Keine RCT
(291)	NCT01068756	Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068756	A1 Falsche Population
(292)	NCT01095653	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095653	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(293)	NCT01095666	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095666	A3 Falsche Vergleichstherapie
(294)	NCT01135446	Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Ultra Low Doses of Dapagliflozin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135446	A1 Falsche Population
(295)	NCT01137474	A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequately Controlled Hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137474	A6 Studiendauer zu kurz
(296)	NCT01165268	Characterization of the Kinetics of Renal Glucose Reabsorption in Response to Dapagliflozin in Healthy Subjects and in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165268	A6 Studiendauer zu kurz
(297)	NCT01195662	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195662	A6 Studiendauer zu kurz
(298)	NCT01217892	Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217892	A6 Studiendauer zu kurz
(299)	NCT01257412	Evaluation of Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control With Diet and Exercise Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257412	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(300)	NCT01294423	Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294423	A3 Falsche Vergleichstherapie
(301)	NCT01294436	Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294436	A5 Keine RCT
(302)	NCT01392677	Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonylurea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392677	A2 Falsche Intervention
(303)	NCT01498185	BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498185	A1 Falsche Population
(304)	NCT01525238	PK Study of Dapagliflozin in Pediatric Subjects With T2DM. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525238	A1 Falsche Population
(305)	NCT01535677	To Compare the Similarity of a Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet With the Two Drugs Administered Separately. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535677	A1 Falsche Population
(306)	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606007	A3 Falsche Vergleichstherapie
(307)	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619059	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(308)	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646320	A3 Falsche Vergleichstherapie
(309)	NCT01662999	Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662999	A1 Falsche Population
(310)	NCT01730534	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730534	A3 Falsche Vergleichstherapie
(311)	NCT01944618	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01944618	A5 Keine RCT
(312)	NCT02060201	Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060201	A1 Falsche Population
(313)	NCT02096705	Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096705	A2 Falsche Intervention
(314)	NCT02157298	Phase IV Study With a 36-week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin Therapy When Added to the Therapy of Japanese Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157298	A2 Falsche Intervention
(315)	NCT02223065	Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223065	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(316)	NCT02229396	Phase 3 28-Week Study With 24-Week and 52-week Extension Phases to Evaluate Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly and Dapagliflozin Versus Exenatide and Dapagliflozin Matching Placebo. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229396	A3 Falsche Vergleichstherapie
(317)	NCT02235298	Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235298	A3 Falsche Vergleichstherapie
(318)	NCT02279407	A Study to Investigate Effects of Omega-3 Carboxylic Acids and Dapagliflozin on Liver Fat Content in Diabetic Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02279407	A6 Studiendauer zu kurz
(319)	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	A2 Falsche Intervention
(320)	NCT02325206	Phase 1 Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of DAPAglifozin in Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02325206	A1 Falsche Population
(321)	NCT02327039	The Effects of Dapagliflozin on HDL Particles Subtypes and Reverse Cholesterol Transport in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327039	A6 Studiendauer zu kurz
(322)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(323)	NCT02372955	Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372955	A6 Studiendauer zu kurz
(324)	NCT02383238	Effect of Dapagliflozin on Microvascular and Macrovascular Circulation and Total Body Sodium Content. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02383238	A6 Studiendauer zu kurz
(325)	NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397421	A3 Falsche Vergleichstherapie
(326)	NCT02413398	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413398	A1 Falsche Population
(327)	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long -Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419612	A2 Falsche Intervention
(328)	NCT02420392	Effects of Dapagliflozin on the Incretin Sensitivity of the Pancreatic Beta Cell. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420392	A5 Keine RCT
(329)	NCT02429258	Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429258	A6 Studiendauer zu kurz
(330)	NCT02433678	An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02433678	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(331)	NCT02459353	Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02459353	A6 Studiendauer zu kurz
(332)	NCT02460978	Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460978	A1 Falsche Population
(333)	NCT02475070	Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475070	A6 Studiendauer zu kurz
(334)	NCT02501616	Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501616	A6 Studiendauer zu kurz
(335)	NCT02518945	Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02518945	A1 Falsche Population
(336)	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	A3 Falsche Vergleichstherapie
(337)	NCT02551874	A 24-week Open-Label, Phase 3b Trial With a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects withType 2 Diabetes Who Have Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	A2 Falsche Intervention
(338)	NCT02558270	Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558270	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(339)	NCT02561130	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561130	A3 Falsche Vergleichstherapie
(340)	NCT02564926	Foxiga Korea Local Phase 4 Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564926	A7 Keine Vollpublikation
(341)	NCT02577159	Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577159	A6 Studiendauer zu kurz
(342)	NCT02582814	The Safety and Efficacy of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582814	A1 Falsche Population
(343)	NCT02582840	The PK and PD of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582840	A1 Falsche Population
(344)	NCT02592421	SGLT2 Inhibition and Stimulation of Endogenous Glucose Production: Protocol 2. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592421	A3 Falsche Vergleichstherapie
(345)	NCT02608905	Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608905	A6 Studiendauer zu kurz
(346)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610088	A3 Falsche Vergleichstherapie
(347)	NCT02613897	ESR-15-11293 - Saxa/Dapa, Safety and Efficacy Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613897	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(348)	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681094	A3 Falsche Vergleichstherapie
(349)	NCT02700334	Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700334	A1 Falsche Population
(350)	NCT02719132	Effect of DapagliFLOzin on Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes in a Real Clinical PrActice. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719132	A3 Falsche Vergleichstherapie
(351)	NCT02719756	Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719756	A6 Studiendauer zu kurz
(352)	NCT02722239	An Open-label, Randomized, Crossover Study of Comparative Pharmacokinetics and Bioequivalence of Dapagliflozin + Metformin, 10 mg + 1000 mg Versus the Combined Use of Forxiga™, 10 mg and Two Glucophage® Long, ER Tablets, 500 mg Co-administered to Healthy Volunteers Under Standard Fed Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722239	A1 Falsche Population
(353)	NCT02725593	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725593	A1 Falsche Population
(354)	NCT02751398	Impact of Dapagliflozin on DIAstolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751398	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(355)	NCT02777073	Effects of Single Doses of Liraglutide and Dapagliflozin on Hyperglycemia and Ketogenesis in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777073	A1 Falsche Population
(356)	NCT02796170	Inhibition of Urinary Angiotensinogen and the Reduction of Blood Pressure by SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02796170	A6 Studiendauer zu kurz
(357)	NCT02798757	Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using 1HNMR Spectroscopy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798757	A5 Keine RCT
(358)	NCT02811484	Efficacy of Exenatide-LAR and Dapagliflozin in Overweight/Obese, Insulin Treated Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811484	A2 Falsche Intervention
(359)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879409	A2 Falsche Intervention
(360)	NCT02887677	Effects of Dapagliflozin on Central Hemodynamics and Urine Albumin Excretion in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887677	A6 Studiendauer zu kurz
(361)	NCT02911792	Effect of Farxiga on Renal Function and Size in Type 2 Diabetic Patients With Hyperfiltration. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02911792	A6 Studiendauer zu kurz
(362)	NCT02919059	Study to Asses the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919059	A7 Keine Vollpublikation
(363)	NCT02919345	Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919345	A6 Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(364)	NCT02925559	Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925559	A6 Studiendauer zu kurz
(365)	NCT02956811	Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956811	A3 Falsche Vergleichstherapie
(366)	NCT02965443	Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965443	A1 Falsche Population
(367)	NCT02969798	Pre-diabetes in Subject With Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969798	A1 Falsche Population
(368)	NCT02973477	Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973477	A6 Studiendauer zu kurz
(369)	NCT02981069	Effect of GLP-1 Receptor Agonist, Exenatide on Glucosuria Induced Elevation in ENDOGENOUS GLUCOSE PRODUCTION (EGP). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981069	A6 Studiendauer zu kurz
(370)	NCT02981966	Effect of Dapagliflozin on Hepatic and Renal Glucose Metabolism Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981966	A3 Falsche Vergleichstherapie
(371)	NCT02984644	Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984644	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(372)	NCT02987738	Pilot Study to Explore the Efficacy of DAPAglifozin as add-on to Closed-loop Control in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987738	A1 Falsche Population
(373)	NCT03006471	Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006471	A1 Falsche Population
(374)	NCT03074630	Dapagliflozin and Cholesterol Metabolism in Type 2 Diabetes (DM2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074630	A3 Falsche Vergleichstherapie
(375)	NCT03089333	Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089333	A6 Studiendauer zu kurz
(376)	NCT03138356	Bioequivalence Study of Combination Tablets of Saxagliptin / Dapagliflozin / Metformin XR (Extended-release) and Dapagliflozin / Metformin XR Relative to Individual Components in Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138356	A1 Falsche Population
(377)	NCT03168295	PROTOCOL 3: Role of the Renal Nerves in the Increase in EGP in Response to Glucosuria. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03168295	A3 Falsche Vergleichstherapie
(378)	NCT03169959	A Study to Evaluate the Food Effect on Drug Availability, Pharmacokinetic (PK) Properties, Safety and Tolerability of Two Different Dose Combination Therapy of Saxagliptin/Dapagliflozin/Metformin Extended-release (XR) Against Individual Component Co-administration. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169959	A1 Falsche Population
(379)	NCT03178591	Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178591	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(380)	NCT03202563	Trial to Evaluate the Efficacy on Glycemic Variability and Safety of Gemigliptin Compared With Dapagliflozin Added on Metformin Alone or Diabetes Medication Naïve Patient in Type 2 Diabetes Mellitus (Stable II Study). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202563	A6 Studiendauer zu kurz
(381)	NCT03249506	Cardiovascular Outcomes in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249506	A5 Keine RCT
(382)	NCT03269058	Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269058	A3 Falsche Vergleichstherapie
(383)	NTR4439	IMPROVE. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4439	A3 Falsche Vergleichstherapie
(384)	NTR6066	Dapagliflozin on cholesterol metabolism in DM2: dissecting its effect on dyslipidemia by using stable isotope based cholesterol and glucose fluxes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6066	A5 Keine RCT
(385)	NTR6651	Postprandial effects of dapagliflozin on lipemia and inflammation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6651	A6 Studiendauer zu kurz
(386)	PER-051-15	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-COMPARATOR CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO STUDY THE SAFETY AND EFFICACY OF THE ADDITION OF SITAGLIPTIN COMPARED WITH THE ADDITION OF DAPAGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND MILD RENAL IMPAIRMENT WHO HAVE INADEQUATE GLYCEMIC CONTROL ON METFORMIN. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(387)	TCTR20170511001	Effect of Dapagliflozin on hepatic fat, visceral fat and hepatic inflammatory makers in non alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170511001	A6 Studiendauer zu kurz
Pharmnet.Bund			
(388)	2007-007540-10	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.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(389)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie
(390)	2009-012806-37	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie
(391)	2009-016791-71	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 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.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(392)	2009-017061-28	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 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.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie
(393)	2010-019511-37	A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-ControlledPhase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mgBID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patients with Type 2Diabetes Who Are Inadequately Controlled on Metformin-IR Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Studiendauer zu kurz
(394)	2010-019797-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluatethe Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with inadequately controlledhypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker(ARB). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Studiendauer zu kurz
(395)	2010-019798-13	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with Inadequately Controlled Hypertension treated with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker(ARB) and an Additional Antihypertensive Medication. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Studiendauer zu kurz
(396)	2011-002231-26	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a background combination of Metformin and Sulfonylurea. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(397)	2013-003171-35	A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Studiendauer zu kurz
(398)	2013-004169-14	Randomized, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation and total body sodium content - Randomisierte, placebokontrollierte, klinische Crossover Studie um den Effekt von Dapagliflozin auf die mikrovaskuläre und makrovasculäre Zirkulation und den Natriumgehalt des Körpers zu analysieren.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Studiendauer zu kurz
(399)	2013-004674-97	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(400)	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial with a Blinded 104-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(401)	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(402)	2014-004599-49	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus - Study Two. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(403)	2015-001702-33	A 24-week International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin with or without Sulfonylurea Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(404)	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5mg Co-administered with Dapagliflozin 5mg compared to Saxagliptin 5mg or Dapagliflozin 5mg all given as Add-on therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.10.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 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 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DapaZu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DapaZu (D1689C00014) ist eine multizentrische, randomisierte, parallele, doppelblinde, aktivkontrollierte, Phase-IV Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin, Dapagliflozin und Saxagliptin in Kombination mit Metformin verglichen mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit inadäquater glykämischer Kontrolle unter maximal tolerierbarer Metformindosis (≥1.500 mg, Metformin-Monotherapie) mit individuellem Bedarf an Eskalationstherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, Parallel-Design, doppelblind, Aktivkontrolliert, Phase-IV Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach der Finalisierung des ursprünglichen Studienprotokolls (22.05.2015) wurden drei Amendments durchgeführt. **Amendment 1 (01.02.2016):** Anpassung der Anzahl an Studienzentren und der geplanten Anzahl an Patienten. Veränderungen beim Abbruch der Studienmedikation um den Prozess klarzustellen. Anpassung des Zeitfensters für die Auftitrierung von Glimepirid (-3 Tage) Anpassung der Anforderungen an unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Anpassungen in statistischen Abschnitten (sekundärer Key-Endpunkt, andere sekundäre Endpunkte, Demografie und Baseline-Charakteristika, Analyse der primären, sekundären und explorativen Endpunkte, Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen) **Amendment 2 (01.11.2016):** Anpassungen bei anderen sekundären Endpunkten und Analyse der sekundären und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		explorativen Variablen (HbA1c und Hypoglykämien) Anpassung des Sicherheitsziels Anpassung der Definition der Analysepopulationen Anpassung der Analyse des sekundären Key-Endpunkts (Hypoglykämie) Anpassung der Adjudikation kardiovaskulärer Ereignisse Anpassung der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse Appendix on Management of Sustained Elevated Liver Safety Abnormalities **Amendment 3 (12.01.2017):** Anpassung der Analyse Populationen Einführung eines Tests auf Überlegenheit (Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin vs. Metformin+Glimepirid). Anpassung der Beschreibung der Hypoglykämien
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Vorliegen einer Einverständniserklärung vor Studienaktivitäten 2. Vorhandensein der Fähigkeit die Einverständniserklärung zu lesen, zu verstehen und zu unterschreiben, mit dem Prüfarzt kommunizieren zu können und sich an die Protokollanforderungen halten zu können sowie die Verwendung von Blutzuckermessgeräten und Tagebüchern 3. Männlich oder weiblich, ≥18 Jahre und <75 Jahre 4. Dokumentierte T2DM Diagnose 5. HbA1c ≥7,5% und ≤10,5% aus Zentrallabor zu 1. Visite, Individueller Bedarf an Therapieeskalation 6. Gegenwärtige Behandlung mit einer stabilen Maximaldosis (≥1.500 mg/Tag) an Metformin für die letzten 8 Wochen vor Einschluss 7. BMI ≤45 kg/m^2 8. C-Peptid Laborwert ≥1,0 ng/mL (0,33 nmol/L; 331 pmol/L) basierend auf Ergebnissen aus dem Zentrallabor zu 1. Visite 9. Frauen, die nicht im gebärfähigen Alter sind, oder Frauen im gebärfähigen Alter, die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht schwanger sind und nicht stillen, einen negativen Urin-Schwangerschafts-Test zu 1. Visite und vor Randomisierung aufweisen, Verwendung von geeigneten Verhütungsmethoden während der Studie und für mindestens vier Wochen nach Einnahme der letzten Studienmedikation <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. T1DM, MODY, sekundärer Diabetes mellitus, Vorhandensein von GAD65 Antikörpern. 2. Vorhergehende diabetische Ketoazidose, hyperosmolares nichtketotisches Koma oder kortikosteroid induzierter Typ-2-Diabetes. 3. Symptome eines schlecht kontrollierten Diabetes inklusive Polyurie, Polydipsie und/oder mehr als 10% Gewichtsverlust innerhalb der 3 Monate vor Studieneinschluss. 4. FPG >270 mg/dL (>15 mmol/L) basierend auf Ergebnissen des Zentrallabors zu 1. Visite 5. Vorhergehende Diabetes insipidus. 6. Patienten mit klinisch signifikanter Schilddrüsenerkrankung oder unkontrollierter Schilddrüsenerkrankung, die nach der Einschätzung des Prüfarztes einer Initiierung oder Anpassung der Schilddrüsentherapie bedürfen. Abnormale TSH Werte zu Studieneinschluss werden mittels peripherer T4 weiter untersucht. Patienten mit abnormalen peripheren T4 Werten werden ausgeschlossen. 7. Vorhergehender bariatrischer Eingriff oder Magenband Eingriff oder geplanter Eingriff während der Studienlaufzeit. Vorhergehende Liposuktion ist erlaubt. 8. Vorhergehende instabile endokrine, psychiatrische, schnell fortschreitende oder instabile Nierenerkrankung oder rheumatische Erkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes. 9. Patienten mit Risiko (nach Einschätzung des Prüfarztes) für Dehydrierung oder Volumenverlust, das die Sicherheit des Patienten und/oder die Interpretation der Wirksamkeit und Sicherheit der Daten gefährdet. 10. Gegenwärtiger Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder vorhergehender Missbrauch innerhalb der letzten 52 Wochen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der zu Noncompliance führen kann. 11. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung oder Eingriff innerhalb von 3 Monaten vor Einschluss (MI, kardiale Operation, Bypass-Operation, Koronarstent Implantation, Koronarangioplastie, instabile Angina, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, instabile oder nicht diagnostizierte Arrythmie) oder wahrscheinliche koronare Revaskularisierung während der Studienlaufzeit. 12. Schwere unkontrollierte Hypertension, definiert als systolischer Blutdruck ≥180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥110 mmHg zu jeglicher Visite bis zur Randomisierung (2. Visite). 13. Vorhandene oder vorhergehende schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Class III and IV), instabile oder akuter Herzinsuffizienz und/oder bekannte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von ≤40%. 14. CrCl <60 mL/min basierend auf Ergebnissen aus dem Zentrallabor zu 1. Visite 15. Familiäre renale Glukosurie, diagnostiziert als Glukosurie (>1,0 mmol/L Urin) bei Vorhandensein von Normoglykämie bei Pateinten ohne Diabetes mellitus Diagnose. 16. Signifikante Lebererkrankung inklusive schwere Leberinsuffizienz und/oder signifikant abnormale Leberfunktion, definiert als AST und/oder ALT >3x ULN basierend auf Ergebnissen des Zentrallabors zu 1. Visite. 17. Serum TB >2 mg/dL (24,2 µmol/L) basierend auf Ergebnissen des Zentrallabors zu 1. Visite. 18. Vorhergehende oder gegenwärtige akute oder chronische Pankreatitis oder Triglyzeridkonzentration ≥500 mg/dL basierend auf Ergebnissen des Zentrallabors zu 1. Visite. 19. Vorhergehende oder schwere hepatobiliäre Erkrankung oder Hepatotoxizität mit Medikation. 20. Positiver serologischer Nachweis einer infektiösen Lebererkrankung, inklusive Patienten, die positiv bezüglich Hepatitis B viralen Antikörpern IgM, Hepatitis B Oberflächenantigen und Hepatitis C

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Virusantikörper sind. 21. Vorhergehender bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre vor 1. Visite mit Ausnahme eines behandelten in situ Basalzellkarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms der Haut. 22. Hämoglobin <10 g/dL (<100 g/L) oder 6,2 mmol/L bei Männern; Hämoglobin <9 g/dL (<90 g/L) oder 5,9 mmol/L bei Frauen. 23. Vorhergehende chronische hämolytische Anämie oder Hämoglobinopathie (z. B.: Sichelzellanämie, Thalassämie, sideroblastische Anämie). Milde Hämolyse aufgrund künstlicher Herzklappen oder aufgrund des Auftretens von Sichelzellen ist ein Ausschlusskriterium außer, wenn die Hämoglobinwerte zu niedrig sind (siehe Ausschlussgrund 22) 24. Erfolgte Spende oder Transfusion von Blut, Plasma oder Blutplättchen in den letzten 12 Wochen vor Studieneinschluss oder geplante Blutspende während der Studie. 25. Gleichzeitige Behandlung mit Schleifendiuretika zu 2. Visite (Randomisierung). 26. Verabreichung jeglicher anderer antihyperglykämischen Therapie als Metformin 8 Wochen vor 1. Visite (Studieneinschluss). 27. Verabreichung einer anderen Prüfmedikation oder Teilnahme an einer klinischen Studie bis zu 30 Tage vor 1. Visite (Studieneinschluss). 28. Behandlung mit systemischen Glucocorticoiden äquivalent zu oralem Prednisolon ≥10 mg pro Tag für mehr als 7 Tage innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss. 29. Verschreibungspflichtige oder verschreibungsfreie Medikation zur Gewichtsreduktion innerhalb 3 Monate vor 1. Visite (Studieneinschluss). 30. Klinisch signifikanter medizinischer Zustand, der die Studienteilnahme oder Compliance gefährden kann oder den Patienten einem signifikanten Risiko aussetzen kann. 31. Klinisch signifikante Auffälligkeit bei physischer Untersuchung, im EKG oder in Labortests zu 1. Visite (Studieneinschluss),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die die Sicherheit des Patienten oder die erfolgreiche Teilnahme an der klinischen Studie gefährdet. 32. Bekannte Kontraindikationen, Allergien oder Überempfindlichkeit gegenüber jeglicher Studienmedikation oder Arzneiträgerstoff gemäß IB oder lokalen Packungsbeilagen von Metformin, SU, Saxagliptin und Dapagliflozin. 33. Anhaltender Gewichtsverlust von mehr als 5% über die letzten 3 Monate vor 1. Visite (Studieneinschluss). 34. Bekannte Immunschwäche inklusive Patienten mit Organtransplantation. 35. Beteiligung an der Studienplanung und/oder Durchführung (Mitarbeiter von AstraZeneca und/oder Mitarbeiter an den Studienzentren) 36. Vorhergehendes Screening, Einschluss oder Randomisierung in die aktuelle Studie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, ca. 200 Zentren in Deutschland und der Europäischen Union (Tschechien, Ungarn, Polen, Slowakei)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1. Dapagliflozin 10 mg (oral, einmal täglich) + Placebo für Saxagliptin + Placebo für Glimepirid + Metformin (≥1.500 mg pro Tag, oral) 2. Dapagliflozin 10 mg + Saxagliptin 5 mg + Placebo für Glimepirid+ Metformin (≥1.500 mg pro Tag, oral) 3. Glimepirid (Startdosis 1 mg, Titration bis zu 6 mg) + Placebo für Dapagliflozin + Placebo für Saxagliptin + Metformin (≥1.500 mg pro Tag, oral) Dauer der Behandlung: 52 Wochen Metformin wird nach Studienbeginn unverändert wie vor dem Studienbeginn eingenommen (tägliche Dosis ≥1.500 mg) Als Notfallmedikation steht Insulin zur Verfügung.
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Untersuchung der absoluten Veränderung der HbA1c-Werte von Studienbeginn bis zu Woche 52 Dapagliflozin plus Metformin und Dapagliflozin plus Saxagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Glimepirid (Sulfonylharnstoff) plus Metformin bei Patienten mit T2DM mit inadäquater glykämischer Kontrolle unter der maximal tolerierbaren Metformindosis ≥1.500 mg/Tag. Sekundäre Key-Endpunkte: • Anteil an Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (symptomatisch und Blutglukose ≥50 mg/dL [2,8 mmol/L]) während der 52-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase • Veränderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis zu Woche 52 • Veränderung des FPG von Studienbeginn bis zu Woche 52 • Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation während der 52-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase Andere Sekundäre Endpunkte: • Anteil an Patienten, die einen HbA1c <7% (bzw. 7,5%) ohne bestätigte Hypoglykämien zu Woche 52 erreichen • Anteil an Patienten, die einen HbA1c <7% (bzw. 7,5%) zu Woche 52 erreichen • Anteil an Patienten, die individuell vereinbarte HbA1c-Ziele erreichen • Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Abfall von ≥1% ohne Gewichtszunahme zu Woche 52 • Zeit unter dem HbA1c-Zielwert (7% und 7,5%) von Studienbeginn bis Woche 52 • Veränderung des BMI von Studienbeginn bis Woche 52 • Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion ≥5% und Gewichtszunahme ≥5% von Studienbeginn bis Woche 52 • Anteil an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie während der Behandlungsphase • Veränderung des Taillenumfangs von Studienbeginn bis Woche 52 • Veränderung des systolischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Blutdrucks von Studienbeginn bis Woche 52 Exploratorische Endpunkte: • Veränderung des SF-36, HFS-II Worry Subscale, IWQOL-Lite • Veränderung des Taille-Hüft-Verhältnisses von Studienbeginn bis zu Woche 52 Sicherheitsendpunkte: • Anteil an Patienten, die die Behandlung aufgrund von Hypoglykämien abbrechen • Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse • Klinische Labortests • EKG • Vitalzeichen (Puls und Blutdruck) • Hypoglykämien • Physische Untersuchung, inkl. Vorhandensein von Ödemen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Primäres Studienziel: Untersuchung der Nichtunterlegenheit der absoluten Veränderung zu Studienbeginn der HbA1c-Werte von Dapagliflozin plus Metformin und Dapagliflozin plus Saxagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (Sulfonylharnstoff) plus Metformin bei Patienten mit T2DM mit inadäquater glykämischer Kontrolle unter der maximal tolerierbaren Metformindosis ≥1.500 mg/Tag. Um die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin oder Dapagliflozin plus Saxagliptin zu Glimepirid bezüglich der HbA1c-Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52 mit einer Nichtunterlegenheits-grenze von 0,30% zu zeigen, wird eine Standardabweichung von 1,0% und ein einseitiges Konfidenzintervall von 0,025 angenommen - daraus folgt, dass 290 Patienten in jeder Behandlungsgruppe benötigt werden, um eine Power von ca. 95%

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu liefern; gegeben, dass der wahre Unterschied zwischen Dapagliflozin und Dapagliflozin plus Saxagliptin und Glimepirid Null beträgt. Die Nichtunterlegenheitsschranke sowie die Standardabweichung wurden basierend auf Informationen aus früheren, ähnlich designten Studien ausgewählt. Unter der Annahme, dass 5% der Patienten keine Messung nach Studienbeginn aufweisen, müssen insgesamt ca. 930 Patienten randomisiert werden (310 Patienten pro Behandlungsarm). Unter der Annahme, dass ca. 30% der Patienten nicht die Einschlusskriterien erfüllen, müssen insgesamt 1329 Patienten eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Interimanalyse geplant und durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem Unterschreiben der Patienteninformation und Einwilligungserklärung Computergenerierte Randomisierungssequenz; Zuteilung über IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den drei Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 1:1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das IWRS/IVRS durchgeführt (unabhängig und zentral)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungscodes werden computergeneriert durch AstraZeneca R&D erstellt unter Verwendung des Global randomisation system (GRand). Die Randomisierung wird zu 2. Visite mit Hilfe eines IVRS/IWRS durchgeführt.
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	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde, double-dummy Studie. Die Patienten, der Prüfarzt,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	das Zentrenpersonal und das Sponsorpersonal, das in den Review und die Analyse involviert ist, sind bis zum Databaselock verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Tabletten/Kapseln mit aktiver Substanz und Tabletten/Kapseln mit Placebo sind identisch in ihrer Größe, Farbe, Geruch und Geschmack.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Stetige Variablen werden mittels Mittelwert, Median, 25% Perzentil, 75% Perzentil, Standardabweichung, Minimum, Maximum und die Anzahl an nicht fehlenden Werten dargestellt. Kategoriale Daten werden mittels absoluten und relativen Häufigkeiten für jede Kategorie dargestellt, inklusive der Anzahl an fehlenden Werten. Die Anzahl fehlender Werte wird nicht in die Berechnung des Nenners der relativen Häufigkeiten mit einbezogen. <u>Randomised Set:</u> Das Randomised Set enthält alle randomisierten Patienten. <u>Full Analysis Set (FAS):</u> Das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mit einer Wirksamkeitsmessung zu Beginn und einer Wirksamkeitsmessung nach Studienbeginn. Patienten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, zu der sie zugeteilt wurden. <u>Per Protocol Set (PPS):</u> Das PPS ist definiert als alle Patienten des FAS ohne wichtige Protokollverletzungen, die die primäre Analysen beeinflussen können. Die Kriterien für wichtige Protokollverletzungen sind im SAP definiert. Patienten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, zu der sie zugeteilt wurden. <u>Safety Analysis Set (SAS):</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Pateinten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben. <u>Analyse des primären Endpunkts</u> Die Analyse des primären Endpunkts basiert auf dem FAS Nullhypothese H_0: $\mu_c-\mu_t \leq -0{,}30\%$

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alternativhypothese H_A: μ_c-μ_t>-0,30% mit einem einseitigen α=0,025, wobei μ_t die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn zu Woche 52 in der Gruppe der mit Dapagliflozin plus Metformin oder Dapagliflozin plus Saxagliptin plus Metformin behandelten Patienten angibt und μ_c die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn zu Woche 52 in der Gruppe der mit Glimepirid plus Metformin behandelten Patienten angibt. Die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn zu Woche 52 wird mit Hilfe einer restricted maximum likelihood Schätzung analysiert, unter Verwendung eines MMRM mit Termen für die Behandlungsgruppe, HbA1c-Ausgangswert, Zeit (relevante Visiten) und Interaktionsterm aus HbA1c-Ausgangswert und Zeit sowie Behandlungsgruppe und Zeit. Dieses Modell wird verwendet, um einen least-squares Schätzer der mittleren Behandlungsdifferenz zu schätzen mit einem zugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall. Die primäre Wirksamkeitsanalyse ist ein Vergleich der beiden Gruppen Dapagliflozin plus Saxagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur Kontrollgruppe und Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Falls die untere Grenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls der Differenz der adjustierten Mittelwerte größer als -0,30% beträgt, dann wird die Testgruppe als nicht unterlegen in Bezug auf die Kontrollgruppe betrachtet. Multiplizität wird mittels eines sequentiellen Testschemas berücksichtigt. Zunächst wird Dapagliflozin plus Saxagliptin in Kombination gegen die Kontrollgruppe getestet, dann wird Dapagliflozin in Kombination mit Metformin gegen die Kontrollgruppe getestet. Ein Test auf Überlegenheit von Metformin+Saxagliptin +Dapagliflozin gegenüber der Kontrollgruppe wird mittels desselben Modellansatzes durchgeführt wie die Analyse der Nichtunterlegenheit. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgt auf dem FAS, es erfolgt keine Imputation fehlender Werte. Der Fehler 1. Art wird auf einem Niveau von bis zu 5% kontrolliert. Eine hierarchische Testprozedur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wird durchgeführt. Sekundäre Endpunkte: • Anteil an Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie während der 52-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase • Veränderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis zu Woche 52 • Veränderung des FPG von Studienbeginn bis zu Woche 52 • Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation während der 52-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase Der Anteil an Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie wird mittels eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Die Analyse der Gewichtsveränderung und der Veränderung des FPG wird mittels eines MMRM (siehe Beschreibung des primären Endpunkts) analysiert. Die Zeit bis zur Einnahme von Notfallmedikation wir mittels eines Cox proportional Hazards-Modells analysiert. Schätzungen des Hazard Ratios mit 95%-KI werden präsentiert. Kaplan-Meier Schätzer werden berechnet. <u>Sicherheitsanalysen:</u> Die Sicherheit wird mittels Analysen der unerwünschten Ereignisse, Vitalzeichen, physischer Untersuchungen, EKG, Hypoglykämien und klinischer Laborevaluation untersucht. Alle Sicherheitsanalysen werden auf dem SAS durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, eGFR und HbA1c-Ausgangswert geplant. Für stetige Endpunkte und time-to-event Endpunkte werden die ursprünglichen Modelle verwendet mit zusätzlichen Interaktionstermen Präspezifizierte Cut-offs: Alter (<65 Jahre, ≥65-<75 Jahre, ≥75 Jahre) Geschlecht (männlich, weiblich) HbA1c-Ausgangswert (<8%, ≥8%-<9%, ≥9%) eGFR (<30, ≥30-<45, ≥45-<60, ≥60-<90, ≥90 mL/min/1,73 m^2)
Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	Metformin+Dapagliflozin vs. Metformin+Saxagliptin+Dapagliflozin vs. Metformin+Glimepirid: a) 314 vs. 312 vs. 313 (Randomised Patients Set) b) 313 vs. 312 vs. 312 (SAS) c) 311 vs. 312 vs. 309 (FAS)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 7)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: Q3 2015 Letzte Visite des letzten Patienten: Q1 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanine-Aminotransferase; AST: Aspartate-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; C-Peptid: connecting peptide; CrCl: Kreatinin-Clearance; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; FPG: Nüchternplasmaglukose; GAD65: Glutamat-Decarboxylase 65; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HFS: Hypoglycemia Fear Survey; IB: Investigator's Brochure; IgM: Immunglobulin M; IVRS: interactive voice response system; ; IWQOL: Impact of Weight on Quality of Life;IWRS: interactive web response system; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; MMRM: Repeated-Measurements-Modell; MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young; PPS: Per Protocol Set; Q1: erstes Quartal; Q3: drittes Quartal; SAP: statistical analysis plan; SAS: Safety Analysis Set; SF-36: Short Form (36) Health Survey; SU: Sulfonylharnstoff; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; T4: Thyroxin; TB: Total Bilirubin; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; ULN: Upper limit of normal

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

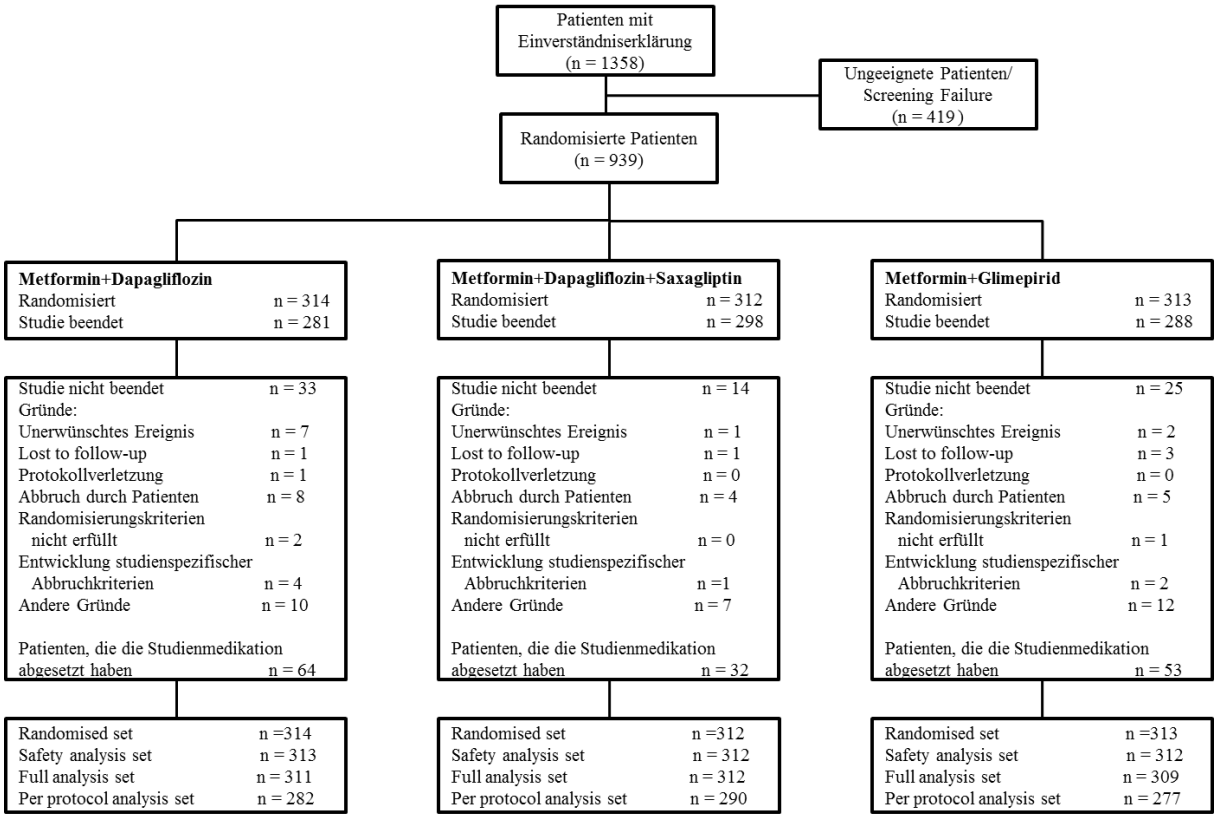

Abbildung 7: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DapaZu

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00004

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Das primäre Ziel (52 Wochen):** Beurteilung, ob nach einer doppelblinden 52 Wochen langen Behandlung, die Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) durch eine Behandlung mit Metformin+Dapagliflozin einer Behandlung mit Metformin+Glipizid (Sulfonylharnstoff) nicht unterlegen ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie (1.500 mg oder höher) haben S**ekundäre Hauptziele**: - Gewichtsreduktion unter Metformin+Dapagliflozin im Vergleich zu Metformin+Glipizid nach 52 Wochen - Anzahl von Hypoglykämien unter Metformin+Dapagliflozin im Vergleich zu Metformin+Glipizid nach 52 Wochen **Andere sekundäre Ziele:** **Wirksamkeit:** Vergleich des Effekts von Metformin+Dapagliflozin mit Metformin+Glipizid auf zusätzliche Gewichts- und glykämische Endpunkte **Sicherheit**: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit (mittels Erhebung von unerwünschten Ereignissen, Laborwerten, EKG, Pulsmessung, Blutdruckmessung, Hypoglykämien, Kreatinin-Clearance und Werten der körperlichen Untersuchung) **Ziele der Verlängerungsphase:** - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit (wie nach den ersten 52 Wochen) - Beurteilung der Nachhaltigkeit von Metformin+Dapagliflozin **Tertiäres Ziel:** Vergleich von Metformin+Dapagliflozin mit Metformin+Glipizid an zusätzlichen Wirksamkeitspunkten **Ziele (nach 104 Wochen):** Beurteilung der gleichen Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte nach 104 Wochen wie nach 52 Wochen Beurteilung der Erhaltung der Wirksamkeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von Metformin+Dapagliflozin nach 104-wöchiger Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte (1:1), parallele, aktivkontrollierte und doppelblinde 52-wöchige Phase-III-Studie mit einer 52-wöchigen Verlängerungsphase I und einer 104-wöchigen Verlängerungsphase II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien bei der 1. Visite (Enrollment): - Einverständniserklärung - Diagnose: Typ-2-Diabetes - Männer oder Frauen, Alter ≥18 Jahre - Frauen im gebärfähigem Alter müssen entsprechende Methoden zur Verhütung benutzen - Behandlung mit Metformin (stabile Dosis von 1.500 mg oder höher pro Tag) für mindestens 8 Wochen vor der 1. Visite (Erlaubt war zusätzlich ein weiteres orales Antidiabetikum mit halber Maximaldosierung) Einschlusskriterien bei der 2. Visite (Laborwerte von der 1. Visite): - HbA1c >6,5% und ≤10,0% (Patienten mit HbA1c >6,5% und <7,0% wurden nicht weiter eingeschlossen, falls schon über 25% der eingeschlossenen Patienten einen HbA1c von unter 7% hatten) - FPG ≤270 mg/dL - C-Peptid Level ≥1,0 ng/mL Einschlusskriterium bei der 4. Visite (Metformin dose-stabilization Phase): - Gleichbleibende Metformin-behandlung mit 1.500 mg/Tag oder höher für mindestens 8 Wochen Falls nicht notwendig, da bereits eine Monotherapie mit Metformin gegeben wurde,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		konnte die Metformin dose-stabilization-Phase übersprungen werden Ausschlusskriterien bei der 1. Visite: - Type-1-Diabetes, vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolarem, nicht ketotischem Koma - Vorbelastet mit Diabetes insipidus - Symptome eines schlecht eingestellten Diabetes - Vorgeschichte einer labilen oder einer schnell fortschreitenden Nierenkrankheit - Vorliegen einer erblich bedingten renalen Glukosurie - Schwanger oder stillend - BMI >45,0 kg/m² - Insulintherapie innerhalb des letzten Jahres vor Einschluss - Teilnahme an einer klinischen Studie mit Dapagliflozin und/oder mit einem anderen SGLT2 Inhibitor - Behandlung mit Glucocorticoiden innerhalb 30 Tagen vor Einschluss - Adipositaschirurgie - Gewichtsreduzierende Medikation - Behandlung mit antiviralen Medikamenten/HIV-Behandlung - Unverträglichkeit/Kontraindikation oder eine potenzielle Allergie gegen Dapagliflozin, Metformin, Glipizid oder die Placeboinhaltsstoffe - Kongestive Herzinsuffizienz - Bedeutende kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Visite - Schwere Atemwegserkrankungen - Schwerer unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck ≥180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥110 mmHg) - Patienten mit Risiko einer Dehydrierung (nach Einschätzung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des Prüfarztes) - Vorgeschichte von Hämoglobinopathie - Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate - Bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre - Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie - Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite - Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite - Schlechte Protokoll- oder Medikations-Compliance Ausschlusskriterien bei der 2. Visite (Laborwerte von der 1. Visite): - Serum Kreatinin <60 mL/min - UACR (Urin Albumin: Kreatinin-Verhältnis) >1800 mg/g - Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion - Gesamteiweiß im Urin >2 mg/dL - Kreatinin Kinase ≥3 * ULN (upper limit of normal) - Hämoglobin ≤11,0 g/dL für Männer und ≤10,0 g/dL für Frauen - Abnormale TSH- Werte (Thyroid stimulierende Hormonwerte) - Positives serologisches Ergebnis einer infektiösen Lebererkrankungen - Klinisch bedeutende Abnormitäten, die aufgrund der Labortests oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden Ausschlusskriterien bei der 5. Visite (Randomisierung): Klinisch bedeutende Abnormitäten, die aufgrund des EKG oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie durchgeführt an 95 Zentren in 10 Ländern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, UK, Argentinien, Brasilien, Südafrika)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Woche 0-18 Titrationsphase: Offene Gabe von Metformin (1.500, 2.000 oder 2.500 mg/Tag+Dapagliflozin (Dosisanpassung in 3 Schritten 2,5, 5 oder 10 mg; entweder bis zum optimalen Effekt oder zur höchsten verträglichen Dosis) versus Offene Gabe von Metformin (1.500, 2.000 oder 2.500 mg/Tag)+Glipizid (Dosisanpassung in 3 Schritten 5, 10 oder 20 mg; entweder bis zum optimalen Effekt oder zur höchsten verträglichen Dosis) Woche 18-52 Maintenance-Phase: Offene Gabe von Metformin (1.500, 2.000 oder 2.500 mg/Tag)+stabile Dosis Dapagliflozin versus Offene Gabe von Metformin (1.500, 2.000 oder 2.500 mg/Tag)+stabile Dosis Glipizid
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	**Primär:** Veränderung vom Ausgangswert des HbA1c zu Woche 52 **Sekundäre Hauptendpunkte:** Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 52 Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% in Woche 52 **Sekundäre Endpunkte:** Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit BMI ≥30 kg/m² Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit BMI ≥27 kg/m Veränderung des Bauchumfangs Veränderung des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥7% Anteil der Patienten mit einem HbA1c <7% bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥7% Anteil der Patienten mit einem HbA1c <6,5% Veränderung des FPG vom Ausgangswert bis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 52 Veränderung der AUC (Area under the curve) (0-180 Minuten) für PPG (Postprandial glucose) in der OGTT (Oraler Glukose-Toleranztest)-Subgruppe Veränderung des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert bis Woche 52 Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck >140 mmHg zu Beginn der Studie **Sicherheit**: Unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Puls, Blutdruck, Hypoglykämien, Kreatinin-Clearance und Ergebnisse der körperlichen Untersuchung Anzahl der Patienten mit einem Ödem innerhalb der 52 Wochen **Tertiäre Endpunkte:** Behandlungszufriedenheit anhand des DTSQc in Woche 52 Behandlungszufriedenheit anhand des DTSQc in Woche 26 Veränderung des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert >6,5% und <8% Veränderung des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥8% und <9% Veränderung des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥9% Veränderung von Fasting Insulin, C-Peptid und Proinsulin Veränderung von HOMA (Homeostasis Model Assessment)-2 Veränderung der AUC (0-180 Minuten) für Insulin und C-Peptid Veränderung von TC, LDL-C (Low density lipoprotein-cholesterol), HDL-C (High density lipoprotein-cholesterol), TG und FFS (freie Fettsäuren) **Ziele nach 104 Wochen:** **Sicherheit:** wie nach 52 Wochen **Wirksamkeit**: Untersuchung der Wirksamkeit über 208 Wochen hinweg
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Endpunkte zum Blutdruck wurden von den tertiären Endpunkten zu den sekundären Endpunkten verschoben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen, um die Nichtunterlegenheit (anhand der Veränderung des HbA1c) zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beweisen: Standardabweichung 1,25%, einseitiges Signifikanzniveau von 0,025 bei einer Nichtunterlegenheitsschranke von 0,35%; Power: 90%, 5%ige Ausschlussrate
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen Informed Consent
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Balancierte Blöcke 1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das IWRS durchgeführt (unabhängig und zentral)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren Kit–Nummern zur Verfügung. IWRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Randomisierung und identische Studienmedikation (Double-dummy-Technik)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von gleich vielen und identisch aussehenden Studienmedikamenten für Patienten und das medizinische Personal
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Eine hierarchische Testprozedur wurde zwischen den primären und sekundären Hauptendpunkten verwendet, um den Fehler 1. Art zu kontrollieren. Die Nichtunterlegenheit wurde erst getestet (einseitig, α: 0,025), dann die Überlegenheit von Metformin+Dapagliflozin in den sekundären Hauptendpunkten (zweiseitig, α: 0,05). Der primäre Endpunkt wurde analysiert mit einem ANCOVA-Modell, andere stetige sekundäre Endpunkte wurden ebenfalls mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einem ANCOVA-Modell analysiert. Diskrete Variablen wurden anhand der Anzahl, Anteil und dem dazugehörigen Konfidenzintervall zusammengefasst. Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand des FAS, der primäre Endpunkt anhand des FAS und des Per-Protocol Analysis Set untersucht. Sicherheitsendpunkte wurden anhand des SAS untersucht. Nach 104 Wochen wurden Wirksamkeitsendpunkte mit Modellen mit wiederholten Messungen analysiert. Nach 208 Wochen wurden alle Variablen wie zu Woche 104 analysiert. Diese Analysen waren explorativer Natur.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen: Veränderung des HbA1c nach Geschlecht, Alter, Rasse, Region, HbA1c-Ausgangswert und eGFR-Ausgangswert
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 406 vs. 408 b) 400 vs. 401 c) 400 vs. 401
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 8)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 28.03.2008 Studienende (regulär): 15.12.2009 Studienende Verlängerungsphase I: 15.12.2010 Studienende Verlängerungsphase II: 16.01.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde auf 104 Wochen (Verlängerungsphase I) und anschließend auf 208 Wochen verlängert (Verlängerungsphase II). Die Studie endete gemäß Prüfplan.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; AUC: Area under the curve; BMI: Body Mass Index; C-Peptid: Connecting Peptid; DTSQc: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; FFS: Freie Fettsäuren; FPG: Nüchternplasmaglukose; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol; HIV: Humane Immundefizienz-Virus; HOMA: homeostatic model assessment; IWRS: interactive web response system; LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol; OGTT: Oraler Glukose-Toleranztest; PPG: Postprandial glucose; SAS: Safety Analysis Set; SGLT: Sodium Glucose Co-Transporter; TC: Gesamtcholesterin; TG: Triglyceride; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; UACR: Urin Albumin: Kreatin-Verhältnis; UK: United Kingdom; ULN: upper limit of normal		

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

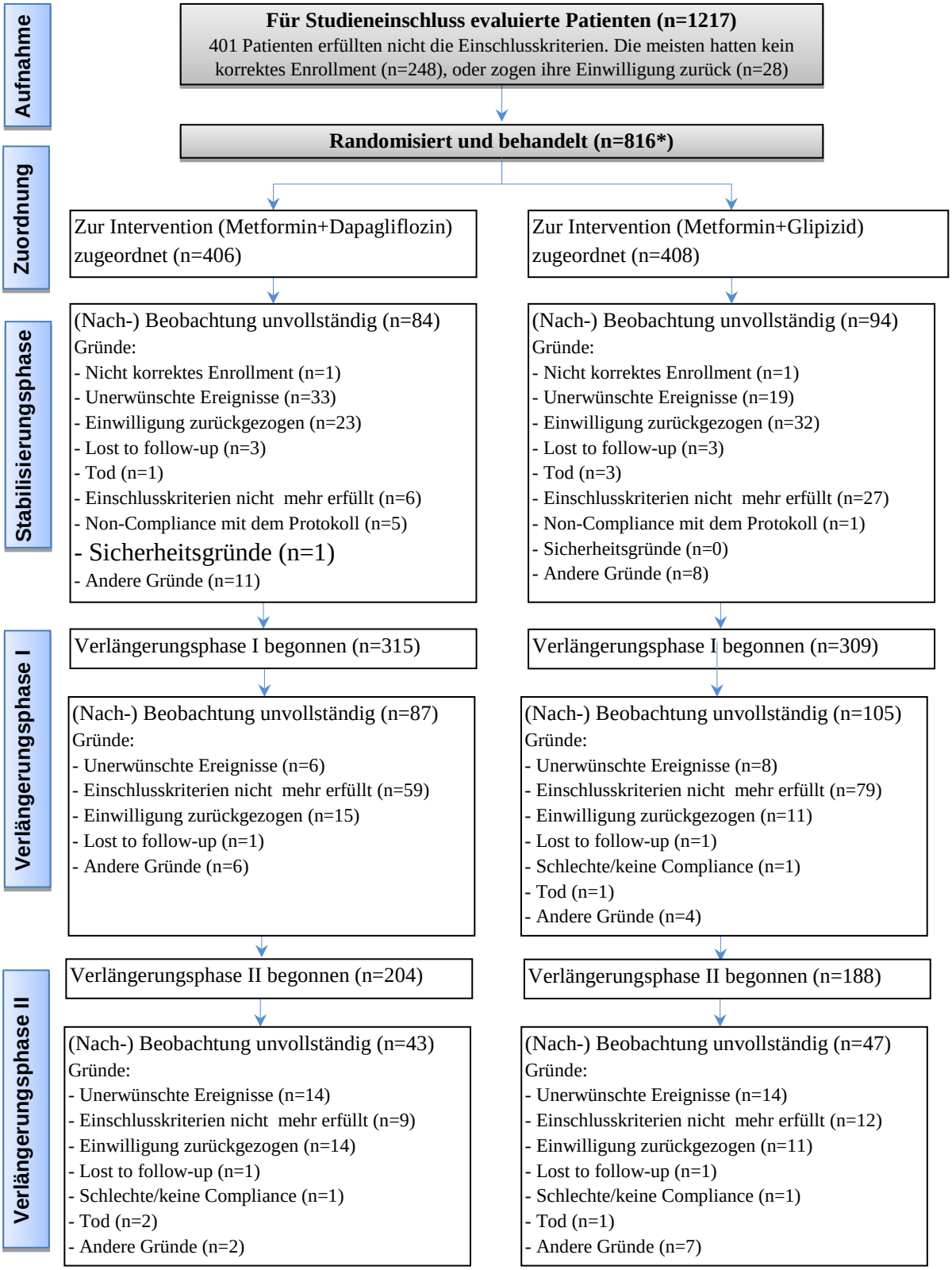

Abbildung 8: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00004

*2 Patienten erhielten keine Studienmedikation

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DapaZu

Studie: _ DapaZu (D1689C00014)_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht, SAP und Studienprotokoll der Studie D1689C00014	CSR_14

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer Double-dummy-Technik.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer Double-dummy-Technik.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Hypoglykämien_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Gewichtsveränderung_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Veränderung des Blutdrucks_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: _Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Analyse zu Woche 24)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Analyse zu Woche 24 ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts. Daher ist für die Analyse zu Woche 24 das Verzerrungspotenzial niedrig.

Endpunkt: _Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Analyse zu Woche 52)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Für die Analyse zu Woche 52 kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse zu Woche 52 kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips, daher ist das Verzerrungspotenzial hoch.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach SOC

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da alle unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotenzial der Endpunkte als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00004

Studie: _ D1690C00004_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
D1690C00004	CSR04short
Studie D1690C00004 Verlängerungsphase I	CSR04long
Nauck et. al, 2011	PubNauck2011

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (CSR04short)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR04short)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR04short)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet. (CSR04short)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Hypoglykämien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet. (CSR04short)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet. (CSR04short)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Veränderung des Blutdrucks

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet. (CSR04short)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Therapiezufriedenheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet. (CSR04short)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende kardiale Ereignisse und schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet. (CSR04short)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da alle kardialen SUEs und alle schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotenzial der Endpunkte als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet. (CSR04short)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts unerwünschte Ereignisse mit Ausnahme der schwerwiegenden kardialen Ereignisse und schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse,

siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung: