Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin
(Forxiga® 5 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥27 kg/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.04.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 41
4.2.1 Fragestellung 41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 43
4.2.3 Informationsbeschaffung 46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 48
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 52
4.2.5.3 Meta-Analysen 68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 80
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 100
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 101
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 101
4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT 102
4.3.1.3.1.2 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT 118
4.3.1.3.1.3 Glykämische Variabilität – RCT 123
4.3.1.3.1.4 Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien – RCT 138

4.3.1.3.1.5 Gewichtsveränderung – RCT ... 147
4.3.1.3.1.6 Insulindosisreduktion – RCT ... 154
4.3.1.3.1.7 Therapiezufriedenheit – RCT ... 160
4.3.1.3.1.8 Gesundheitszustand – RCT ... 167
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 172
4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 176
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 217
4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT ... 220
4.3.1.3.2.2 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT ... 222
4.3.1.3.2.3 Glykämische Variabilität – RCT ... 223
4.3.1.3.2.4 Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien – RCT ... 238
4.3.1.3.2.5 Gewichtsveränderung – RCT ... 242
4.3.1.3.2.6 Insulindosisreduktion – RCT ... 243
4.3.1.3.2.7 Therapiezufriedenheit – RCT ... 243
4.3.1.3.2.8 Gesundheitszustand – RCT ... 245
4.3.1.3.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 245
4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 246
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 256
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 261
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 261
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 261
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 262
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 262
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 262
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 265
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 265
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 265
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 266
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 266
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 266
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 268
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 268
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 268
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 269
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 269
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 269
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 270
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 270
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 270
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 270
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 272

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 287
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 288
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 288
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 288
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 288
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 288
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 293
4.7 Referenzliste ... 294
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 303
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 307
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 310
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 311
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 390
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 421

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 19
Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene 37
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 46
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Randomisierung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Zielpopulation zu Randomisierung– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 93
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DEPICT 1, DEPICT 2) 101
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DEPICT 1, DEPICT 2) – Fortsetzung 101
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) 103
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (24 Wochen) 105
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen) 108
Tabelle 4-19: Ergebnisse für HbA1c-Reduktion ≥0,5% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (24 Wochen) 113
Tabelle 4-20: Ergebnisse für HbA1c-Reduktion ≥0,5% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen) 115

Tabelle 4-21: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien 118

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-23: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen) 120

Tabelle 4-24: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen) 122

Tabelle 4-25: Operationalisierung von glykämische Variabilität 124

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für glykämische Variabilität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-27: Ergebnisse für glykämische Variabilität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (24 Wochen) 126

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien 139

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-30: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien basierend auf dem DTSQs zu Woche 52 (DEPICT 1) 141

Tabelle 4-31: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien basierend auf dem DTSQs zu Woche 52 (DEPICT 2) 141

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen) 143

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Gewichtsveränderung 147

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen) 149

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Insulindosisreduktion 154

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Insulindosisreduktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Insulindosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (24 Wochen) 156

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit 160

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-41: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQs zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 1) 162

Tabelle 4-42: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQs zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 2) 162

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)..... 164

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Gesundheitszustand..... 167

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 167

Tabelle 4-46: Berücksichtigungsanteile für die Analyse des Gesundheitszustands (EQ-VAS) zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 1) 168

Tabelle 4-47: Berücksichtigungsanteile für die Analyse des Gesundheitszustands (EQ-VAS) zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 2) 169

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)..... 170

Tabelle 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität 173

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 173

Tabelle 4-51: Berücksichtigungsanteile für die Analyse die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HFS-II) zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 2) 174

Tabelle 4-52: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DEPICT 2)..... 175

Tabelle 4-53: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse..... 176

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)..... 179

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen) 186

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Anzahl an Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen) 201

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)..... 202

Tabelle 4-59: UE-Schweregrade der SOC gastrointestinale Ereignisse gesamt und nach PT 209

Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für den primären Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes – I 220

Tabelle 4-61: p-Werte der Interaktionstests für den primären Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes – II 221

Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – I 222

Tabelle 4-63: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – II 222
Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – I 222
Tabelle 4-65: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – II 223
Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt glykämische Variabilität – I 223
Tabelle 4-67: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt glykämische Variabilität – II 224
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Veränderung des mittleren Blutzuckers aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen) 226
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen) 229
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für Veränderung des MAGE aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen) 233
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen) 236
Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien – I 238
Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien – II 239
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen) 240
Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung – I 242
Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung – II 243
Tabelle 4-77: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapiezufriedenheit – I 243
Tabelle 4-78: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapiezufriedenheit – II 244
Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gesundheitszustand – I 245
Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gesundheitszustand – II 245
Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – I 245
Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – II 246
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – I 246
Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – II 247
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate SUE aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (52 Wochen) 248

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – I 251
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – II 252
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Lebererkrankungen aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (52 Wochen) 253
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Knochenbrüche aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (52 Wochen) 254
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 262
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 263
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 263
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 264
Tabelle 4-94: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 264
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 266
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 267
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 267
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 269
Tabelle 4-99: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene 284
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 288
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DEPICT 1 390
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DEPICT 2 406
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DEPICT 1 422

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Abbildung 2: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes basierend auf der *short term treatment period* (MMRM, FAS) zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 111

Abbildung 3: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind (MMRM, FAS) zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 111

Abbildung 4: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung (FAS) zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 111

Abbildung 5: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes (MMRM, FAS) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 112

Abbildung 6: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind (MMRM, FAS) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 112

Abbildung 7: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung (FAS) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 113

Abbildung 8: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 116

Abbildung 9: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 117

Abbildung 10: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 121

Abbildung 11: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des mittleren Blutzuckers zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 133

Abbildung 12: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung des mittleren Blutzuckers zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 134

Abbildung 13: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 134

Abbildung 14: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 135

Abbildung 15: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung der MAGE zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 135

Abbildung 16: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung der MAGE zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 135

Abbildung 17: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 136

Abbildung 18: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 136

Abbildung 19: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL liegt zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 137

Abbildung 20: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 146

Abbildung 21: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 146

Abbildung 22: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 152

Abbildung 23: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 152

Abbildung 24: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des BMI zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 153

Abbildung 25: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung des BMI zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 153

Abbildung 26: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für relative Veränderung im Insulinverbrauch zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 158

Abbildung 27: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für relative Veränderung im Insulinverbrauch zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 159

Abbildung 28: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für DTSQs-Summenscore zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 165

Abbildung 29: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für DTSQs-Summenscore zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 166

Abbildung 30: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für EQ-VAS zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 171

Abbildung 31: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für EQ-VAS zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 172

Abbildung 32: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Gesamtrate UE zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 183

Abbildung 33: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Gesamtrate SUE zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 184

Abbildung 34: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Abbrüche der Behandlung aufgrund UE zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 184

Abbildung 35: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Abbrüche der Behandlung aufgrund SUE zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 185

Abbildung 36: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 185

Abbildung 37: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Lebererkrankungen zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 194

Abbildung 38: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Genitalinfektionen zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 194

Abbildung 39: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Harnwegsinfektion zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 195

Abbildung 40: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für schwerwiegende Harnwegsinfektionen zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 196

Abbildung 41: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für eindeutige DKA zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 196

Abbildung 42: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 197

Abbildung 43: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für schwere Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 198

Abbildung 44: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für bestätigte symptomatische Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 198

Abbildung 45: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 199

Abbildung 46: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 199

Abbildung 47: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Knochenbrüche zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 200

Abbildung 48: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Hypersensibilität zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 200

Abbildung 49: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 210

Abbildung 50: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 210

Abbildung 51: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 211

Abbildung 52: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 211

Abbildung 53: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 212

Abbildung 54: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 212

Abbildung 55: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 213

Abbildung 56: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 213

Abbildung 57: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 214

Abbildung 58: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 214

Abbildung 59: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Untersuchungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 215

Abbildung 60: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 215

Abbildung 61: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 216

Abbildung 62: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Augenerkrankungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo 216

Abbildung 63: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DEPICT 1 405

Abbildung 64: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DEPICT 2 420

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CGM	Kontinuierliche Glukosemessung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Kreatinin-Clearance
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DKA	Diabetische Ketoazidose
DTSQs	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-3L	Euro Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels
EQ-VAS	Euro Quality of Life - visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
FEM	Modell mit festen Effekten
FPG	Nüchternplasmaglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLP	Glucagon-like Peptide
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HFS-II	Hypoglycemia Fear Survey

HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LT	Long Term
MAGE	Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion
MDI	Multiple Daily Injections
MID	Minimal Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Repeated-Measurements-Modell
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	Nicht berechnet
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (Standard Error)

SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium Glucose Co-Transporter-2)
SMBG	Self-Monitoring Blood Glucose
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
ST	Short Term
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TB	Total Bilirubin
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Als erstes orales Antidiabetikum (OAD) kann der selektive Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium Glucose Co-Transporter-2, (SGLT-2)-Hemmer Dapagliflozin nun auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Nach der Erstzulassung von Dapagliflozin im Jahr 2012 in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes als Monotherapie oder als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) am 20.03.2019 eine entsprechende Zulassungserweiterung erteilt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin 5 mg zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei erwachsenen Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) ≥27 kg/m^2, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Datenquellen

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Daten von zwei kontrollierten doppelblinden RCT herangezogen (DEPICT 1 [MB102229], DEPICT 2 [MB102230]). Es wurden die Daten der vorliegenden 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 Dapagliflozin 5 mg 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 mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m², bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Patienten mit anderen Diabetestypen oder Diabetesvorstufen Kinder und Jugendliche <18 Jahre
Intervention[1]	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin (5 mg einmal täglich) und Insulin	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie[1]	Behandlung mit Insulin	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt muss berücksichtigt werden	Kein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Andere Publikationstypen Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden[2]

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

[2] Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

BMI: Body Mass Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden 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 Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

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

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung lag 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“ wurde in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall wurden ggf. Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.1.3.1 betrachteten Endpunkte zusammenfassend betrachtet.

Insgesamt wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin eingeschlossen.

Bei den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin verglichen mit Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin. Die Teilnehmer der Studien waren erwachsene Männer und Frauen mit Typ-1-Diabetes mellitus, die sich seit mindestens zwölf Monaten Insulin verabreichten und einen glykiertes Hämoglobin (HbA1c)-Wert von ≥7,5% und ≤10,5% zu Studienbeginn aufwiesen. Die Patienten wurden randomisiert zu einer der drei Behandlungsgruppen und mit einer individuellen Dosis Insulin und Dapagliflozin (5 mg/Tag) oder einer individuellen Dosis Insulin und Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder einer individuellen Dosis Insulin und Placebo behandelt.

Die Resultate der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte werden im Folgenden zusammenfassend anhand der Individuellen-Patientendaten (IPD)-Meta-Analyse zu Woche 52 bzw. zu Woche 24 bei Endpunkten, die nicht zu Woche 52 erfasst wurden, dargestellt. Endpunkte, die nur innerhalb einer Studie erfasst wurden, werden anhand dieser Studie zusammengefasst. Der primäre Endpunkt der beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 Änderung des HbA1c-Wertes wird neben den Daten zu Woche 52 entsprechend der Studienmethodik zusätzlich zum Zeitpunkt der prädefinierten konfirmatorischen Analyse zu Woche 24 dargestellt.

Im Folgenden werden der Zulassung entsprechend für beide Studien ausschließlich die Studienarme Insulin+Dapagliflozin (5 mg) und Insulin+Placebo betrachtet. Der Studienarm Insulin+Dapagliflozin (10 mg) wird im Weiteren nicht berücksichtigt, da die Therapie in diesem Studienarm nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist. Die Zielpopulation für Forxiga® 5 mg im vorliegenden Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation folgendermaßen definiert: Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m^2, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien zu Woche 52 zeigt sich für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Wertes (in %) analog zu den Einzelstudienergebnissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: -0,34 [-0,48; -0,20]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse. Damit übertrifft die Placebo-adjustierte HbA1c-Senkung mit Insulin+Dapagliflozin zu Woche 52 die von der Zulassungsbehörde EMA definierte klinische Relevanzschwelle von 0,3%.

In der präspezifizierten konfirmatorischen Analyse zu Woche 24 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von

Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,44 [-0,55; -0,32]), der zudem klinisch relevant ist. Hinsichtlich der Patienten mit HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5% ergibt sich analog zu den Einzelstudienergebnissen ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin zu Woche 24 (Odds Ratio [OR] [95%-KI]: 3,76 [2,55; 5,54]) und Woche 52 (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]).

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Für den Endpunkt Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]).

Für die Anzahl an nicht schweren Hypoglykämien pro Patient, bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,29 [0,88; 1,91]).

Glykämische Variabilität

In der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 24 für den Endpunkt Veränderung des mittleren Blutzuckers analog zu den Einzelstudienergebnissen ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -16,80 [-21,47; -12,14]) und ein klinisch relevanter Vorteil (standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95%-KI]: -0,55 [-0,73; -0,36]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Auch in der Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers zeigt sich nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -6,89 mg/dL [-8,71; -5,07]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,58 [-0,77; -0,40]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Für die mittlere Veränderung der mittleren Amplitude der Glukoseexkursion (MAGE) zeigt sich ebenfalls nach Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -17,20 mg/dL [-21,98; -12,42]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,74; -0,37]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 in der IPD-Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 9,69 [7,53; 11,84]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,87]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,05 [-0,63; 0,73]).

Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 für die Anzahl an wahrgenommenen Hyperglykämien analog zu den

Einzelstudienergebnissen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,21 [-0,45; 0,04]). Bezüglich der Anzahl an wahrgenommenen Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,14 [-0,38; 0,11]).

Gewichtsveränderung

Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts zeigt sich analog zu den Einzelstudienergebnissen zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD% [95%-KI]: -3,89 [-4,67; -3,11]) sowie ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,88 [-1,07; -0,69]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Für den Endpunkt Veränderung des BMI zu Woche 52 zeigt sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -1,28 [-1,55; -1,01]) sowie ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,85 [-1,04; -0,66]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Insulindosisreduktion

In der IPD-Meta-Analyse zeigt sich für den Endpunkt relative Veränderung im Insulingebrauch analog zu den Einzelstudienergebnissen zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -10,28 [-13,07; -7,41]) sowie ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,52 [-0,70; -0,34]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Therapiezufriedenheit

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für den Endpunkt Therapiezufriedenheit basierend auf dem Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status (DTSQs)-Summenscore zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: 1,25 [0,39; 2,11]), jedoch kein klinisch relevanter Unterschied (SMD [95%-KI]: 0,22 [0,04; 0,41]).

Gesundheitszustand

Hinsichtlich des Gesundheitszustands basierend auf dem Euro Quality of Life – visuelle Analogskala (EQ-VAS) zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 4,87 [1,70; 8,04]), jedoch kein klinisch relevanter Unterschied (SMD [95%-KI]: 0,24 [0,06; 0,42]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu Woche 52 zeigt sich in der Studie DEPICT 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Hypoglycemia Fear Survey (HFS)-II Worry Subscale Gesamtscore (MWD [95%-KI]: -0,21 [-2,72; 2,30]).

Unerwünschte Ereignisse

In der gepoolten Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,31 [0,88; 1,96]).

Todesfälle traten in keinem der beiden betrachteten Behandlungsarme auf.

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) zeigt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,40 [0,79; 2,48]).

Zu Woche 52 zeigt sich in der gepoolten Analyse bei den Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,61; 2,79]) und den Abbrüchen aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 2,51 [0,84; 7,56]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft worden sind, kamen zu Woche 52 bei fünf Patienten (1,7%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und bei zwei Patienten (0,7%) in der Insulin+Placebo-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 2,13 [0,63; 7,23]). Abbrüche der Behandlung aufgrund von Hypoglykämien traten bei einem Patienten (0,3%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und bei keinem Patienten in der Insulin+Placebo-Gruppe auf.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die Genitalinfektionen in der gepoolten Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (OR [95%-KI]: 4,13 [2,09; 8,14]). Schwerwiegende Genitalinfektionen wies keiner der Patienten auf. Bei den Abbrüchen aufgrund Genitalinfektionen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Harnwegsinfektionen (OR [95%-KI]: 1,68 [0,94; 3,03]) und Abbrüchen aufgrund Harnwegsinfektion (OR [95%-KI]: 1,88 [0,32; 11,01]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52. Hinsichtlich der schwerwiegenden Harnwegsinfektionen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Diabetische Ketoazidosen wiesen fünf Patienten (1,7%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und drei Patienten (1,0%) in der Insulin+Placebo-Gruppe auf. Damit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,38 [0,43; 4,41]). Bei den Abbrüchen aufgrund von diabetischen Ketoazidosen ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich Hypoglykämien wiesen über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe 245 Patienten (85,7%) mindestens ein Ereignis auf, während es in der Insulin+Placebo-Gruppe 236 Patienten (81,7%) waren. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]:

1,47 [0,92; 2,37]). Auch bei den schweren Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,72 [0,60; 4,94]). Lediglich hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (OR [95%-KI]: 1,66 [1,06; 2,59]).

Demgegenüber zeigt sich für die Anzahl an allen erfassten Hypoglykämien zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,953 [0,924; 0,984]). Für die Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Behandlungsgruppe (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,963 [0,930; 0,996]). Lediglich für die Anzahl an schweren Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,903 [0,573; 6,319]).

Somit zeigen in der Insulin+Dapagliflozin-Behandlungsgruppe zwar mehr Patienten mindestens eine (bestätigte symptomatische) Hypoglykämie. Die Gesamtanzahl an (bestätigten symptomatischen) Hypoglykämien ist in der Insulin+Placebo-Behandlungsgruppe allerdings, unter Berücksichtigung der Patientenjahre mit Exposition, höher.

Für die restlichen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (Lebererkrankungen, Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien, Knochenbrüche, Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen und Hypersensibilität) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC)

Innerhalb der gepoolten Analyse zeigen sich zu Woche 52 für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (OR [95%-KI]: 5,20 [1,96; 13,84]) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (OR [95%-KI]: 2,04 [1,31; 3,18]) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Für die restlichen SOC zeigen sich zu Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die unter der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts berichteten Ereignisse stellten dabei überwiegend vorübergehende UE mit einem leichten Schweregrad, die nur zu einer geringen Beeinträchtigung der Patienten führten, dar (Tabelle 4-59).

Der am häufigsten dokumentierte Preferred Term (PT) war zu Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 Nasopharyngitis. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergibt sich in keinem der betrachteten PT.

Subgruppenanalysen

Innerhalb der Subgruppenanalysen zeigte sich bei keinem der Endpunkte eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ziel der Therapie des Typ-1-Diabetes ist es, diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden, eine möglichst hohe Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie zu erreichen und diabetesbedingte mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen zu vermeiden. Als weitere wichtige Ziele gelten, die Akzeptanz für die Erkrankung sowie eine möglichst hohe Zufriedenheit mit dem Therapieregime zu erreichen. Nur bei hoher Therapiezufriedenheit kann eine dauerhaft gute Adhärenz der Patienten an die zum Teil anspruchsvollen Anforderungen der Therapie und damit eine langfristig zufriedenstellende Blutzuckereinstellung und die Vermeidung von diabetischen Spätkomplikationen erreicht werden.

Aktuell erfolgt die medikamentöse Behandlung des Typ-1-Diabetes ausschließlich mit Insulin. Die Insulinbehandlung wurde im Laufe der Zeit immer weiter optimiert, sie hat jedoch auch ihre therapeutischen Grenzen. Die (Insulin-) Therapie soll so gestaltet werden, dass das Risiko für schwere hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen möglichst gering ist, gleichzeitig aber auch Hypoglykämien möglichst vermieden werden. Weiterhin soll die Gefahr von diabetesbedingten, mit der Hyperglykämie assoziierten Langzeitschäden reduziert werden. Hierzu gehören mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie Retinopathien, Nephropathien und Neuropathien sowie makroangiopathische, z. B. kardiovaskuläre Folgekomplikationen.

Um diese Ziele zu erreichen, werden zwischen Arzt und Patient individuelle HbA1c-Therapieziele vereinbart und die Insulindosis entsprechend angepasst. Die HbA1c-Ziele stellen dabei stets einen Kompromiss zwischen dem Risiko von Hypo- und Hyperglykämien dar. Aufgrund der Gefahr von Hypoglykämien ist eine adäquate Blutzuckereinstellung bei Typ-1-Diabetikern oft schwierig. Bei vielen Patienten werden die individuellen HbA1c-Therapieziele nicht erreicht. Die Insulintherapie stößt hier an ihre Grenzen. Um den HbA1c-Wert weiter zu senken, ohne die Gefahr von Hypoglykämien zu steigern, ist eine Verringerung der Schwankungsbreite des Blutzuckerspiegels erforderlich. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben ist eine Verringerung der Glukoseschwankungen außerdem entscheidend für die Verringerung mikrovaskulärer Komplikationen, kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität sowie für die Verbesserung der Lebensqualität.

Auch die EMA betont in ihrem Bewertungsbericht zur Erweiterung der Indikation von Dapagliflozin auf Typ-1-Diabetes, dass Hypoglykämien, die den Alltag der Patienten beeinträchtigen, aber auch lebensbedrohend sein können, vermieden werden müssen und dass die Vermeidung von Gewichtszunahmen und die Verringerung der Blutzuckerschwankungen von großer Bedeutung sind.

Es beststeht daher ein erheblicher medizinischer Bedarf nach neuen Therapieoptionen zusätzlich zu Insulin, die die glykämische Variabilität verringern und gleichzeitig den HbA1c-Wert ohne zusätzliche Hypoglykämien stärker senken, als es mit Insulin allein möglich ist. Mit Dapagliflozin 5 mg steht nun das erste OAD aus der Klasse der SGLT-2-Inhibitoren

zur Behandlung des Typ-1-Diabetes zur Verfügung, das wie im Folgenden beschrieben diesen therapeutischen Bedarf deckt.

Eine Therapie mit Dapagliflozin 5 mg ist nicht für alle Patienten mit Typ-1-Diabetes gleichermaßen geeignet. Die EMA betont jedoch, dass Dapagliflozin für spezifische Patientengruppen, beispielsweise solche mit starken Blutzuckerschwankungen oder Patienten, bei denen eine Steigerung der Insulindosis vermieden werden soll, eine wertvolle Therapieoption zusätzlich zu Insulin ist. Daher wurde Dapagliflozin 5 mg lediglich für Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m^2, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, zugelassen, da dieses Patientenkollektiv von einer zusätzlichen Dapagliflozin-Therapie in hohem Maße profitiert.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin 5 mg in Ergänzung zu Insulin zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten mit einem BMI ≥27 kg/m^2, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität.

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 herangezogen. Diese RCT vergleichen Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Insulin versus Insulin+Placebo. Der Zusatznutzen wird in der Regel von den gepoolten Daten zu Woche 52 abgeleitet. Für den HbA1c werden zusätzlich die gepoolten Ergebnisse nach 24 Wochen herangezogen, da als primärer Endpunkt der beiden Studien der HbA1c zu Woche 24 präspezifiziert war. Die Endpunkte zur glykämischen Variabilität wurden nur zu Woche 24 erfasst, daher wird der Zusatznutzen von den gepoolten 24-Wochen-Daten abgeleitet.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Eine adäquate Blutzuckerkontrolle ist ein wichtiges Therapieziel bei Typ-1-Diabetes und die entscheidende Voraussetzung sowohl für die Vermeidung akuter Stoffwechselentgleisungen als auch für die Verhinderung langfristiger Folgekomplikationen. Die Leitlinie empfiehlt individualisierte Therapieziele, nach Möglichkeit aber unter Erreichen eines HbA1c-Wertes von unter 7,5% (≤58 mmol/mol).

Der diesen Empfehlungen zugrundeliegende Evidenzkörper ist umfassend und beruht auf Studien mit Laufzeiten über mehrere Jahrzehnte (Abschnitt 4.2.5.2). Es ist daher unstrittig, dass eine langfristige Senkung des HbA1c-Wertes zu einer dramatischen Verringerung mikrovaskulärer Folgekomplikationen führt. Zudem gibt es umfassende Hinweise, dass ein erheblicher Anteil der mitunter schwerwiegenden Folgen der hypergklykämischen Episoden, wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Retinopathien, mit großer Wahrscheinlichkeit eine direkte Folge der Glukosetoxizität sind (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Mit Blick auf die Senkung des Risikos mikrovaskulärer Folgeschäden ist es daher in erster Linie entscheidend, dass der

Blutzucker langfristig gesenkt wird, unabhängig davon ob ein Absenken des HbA1c-Wertes durch Gabe von Insulin allein oder in Kombination mit Dapagliflozin erreicht wird. Hinzu kommt, dass der vorliegende Evidenzkörper zu Dapagliflozin – sowohl aus klinischen Studien als auch aus mittlerweile mehr als sechs Jahren Anwendung in der Praxis (Typ-2-Diabetes) – keine Anhaltspunkte für etwaige gegenläufige Nebeneffekte hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen liefert, weder für Dapagliflozin selbst noch (insbesondere) für die Kombination von Insulin und Dapagliflozin.

Der G-BA stellt in den tragenden Gründen zur Bewertung von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20.08.2015 fest: „Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellt der HbA1c-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen dar und ist daher patientenrelevant.“. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) betrachtet den HbA1c-Wert bei Typ-1-Diabetes als valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen. Diese gehen mit erheblichen Beeinträchtigungen im Alltagsleben der Patienten einher (beispielsweise infolge diabetischen Fußsyndroms, Polyneuropathien – teilweise mit Schmerzen und/oder Muskelschwund verbunden, Netzhauterkrankung, Wassereinlagerungen, Thrombosen, erhöhter Infektionsanfälligkeit usw.). Sie umfassen in ihrer schwersten Ausprägung Amputationen, Erblindung und Nierenversagen aufgrund diabetischer Nephropathie, welches zu den häufigsten Ursachen für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie zählt, und leisten überdies auch makrovaskulären Komplikationen Vorschub. Daher wird der HbA1c als patientenrelevantes Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen der Endpunktkategorie schwerwiegende Morbidität zugeordnet.

Hinsichtlich der Veränderung des HbA1c-Wertes zeigt sich in der präspezifierten, konfirmatorischen Analyse, d. h. nach 24 Wochen, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,44 [-0,55; -0,32]). Dieser statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil von Insulin+Dapagliflozin wurde während der exploratorischen 28-wöchigen Verlängerungsphase der DEPICT-Studien bis zu Woche 52 aufrechterhalten (MWD [95% KI]: -0,34 [-0,48; -0,20]). Dieser Langzeiteffekt von Insulin+Dapagliflozin auf die glykämische Kontrolle wird auch im Bewertungsbericht der EMA hervorgehoben. Damit übertrifft die Placebo-adjustierte HbA1c-Senkung mit Insulin+Dapagliflozin sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 die von der Zulassungsbehörde EMA für den HbA1c definierte klinische Relevanzschwelle von 0,3%. Die somit nachweislich statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des HbA1c stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine einhergehende Risikoreduktion diabetischer Komplikationen dar.

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zeigt sich sowohl in Woche 24 (OR [95%-KI]: 3,76 [2,55; 5,54]) als auch in Woche 52 (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin.

In der Zusammenschau der beiden Operationalisierungen ergibt sich daraus ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Der Zusatznutzen leitet sich aus der nachgewiesenen Surrogatvalidität des Endpunkts HbA1c für mikrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit

Typ-1-Diabetes ab. Allerdings lässt sich aufgrund des Surrogatcharakters der HbA1c-Senkung nicht mit ausreichender Sicherheit festlegen, wie hoch das Ausmaß des nachweislich vorhandenen Zusatznutzens einzustufen ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für diesen Endpunkt daher nicht quantifizierbar.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Die Vermeidung von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes. Hypoglykämien beeinträchtigen erheblich das Wohlbefinden, die Produktivität und die Lebensqualität der Betroffenen. Außerdem können sie das Erreichen der individuellen HbA1c-Zielwerte erschweren oder verhindern. Hypoglykämien können Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) 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. Hypoglykämien treten bei Typ-1-Diabetes deutlich häufiger auf als bei Typ 2.

Zur Interpretation von Hypoglykämien müssen diese immer gemeinsam mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung betrachtet werden. Andernfalls könnte eine niedrigere Hypoglykämierate auch lediglich durch eine geringere Blutzuckersenkung und nicht durch einen substanzspezifischen Effekt zustandekommen. Auch in seinem Abschlussbericht zur kontinuierlichen Glukosemessung schließt das IQWiG den Endpunkt „gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Wertes“ in seine Bewertung ein. Dazu führt das Institut aus: „Eine Interpretation des HbA1c-Wertes beim Diabetes mellitus Typ 1 ist sinnvoll unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien“.

Gleichzeitig ist der HbA1c-Wert bei Typ-1-Diabetes ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen. Da diese unter anderem Amputationen, Erblindung und Nierenversagen umfassen können, wird der HbA1c der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet. Schwere Hypoglykämien werden der Endpunktkategorie schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]). Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome bei gleichzeitiger weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Allerdings lässt sich aufgrund des Surrogatcharakters der HbA1c-Senkung nicht mit ausreichender Sicherheit festlegen, wie hoch das Ausmaß des nachweislich vorhandenen Zusatznutzens einzustufen ist. Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Hinsichtlich der Anzahl an nicht schweren Hypoglykämien bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Glykämische Variabilität

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben liegt der Schluss nahe, dass eine Verringerung der Glukoseschwankungen vorteilhaft für die Verringerung mikrovaskulärer Komplikationen, kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität ist. Darüber hinaus bewirkt eine Verringerung der Glukoseschwankungen eine Verbesserung der Lebensqualität. Alle Maßnahmen, die zu einer Senkung der Variabilität des Blutzuckerwertes und einer Erhöhung der Zeit im Zielbereich (Time in Range) und somit zu weniger Glukosewerten im hypo- bzw. hyperglykämischen Bereich führen, stellen für den Patienten eine zusätzliche, und gleichzeitig auch subjektiv wahrgenommene erhöhte Sicherheit dar, die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert ist. Die Stabilisierung der Blutzuckereinstellung bedeutet für den Patienten eine Bestätigung und damit eine positive Rückmeldung auf seine Bemühungen. Sie erhöht die Therapiezufriedenheit, festigt die Adhärenz und unterstützt somit wichtige Therapieziele.

Die Endpunkte zur glykämischen Variabilität wurden nur nach 24 Wochen erfasst.

Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels

Der mittlere Blutzuckerspiegel stellt einen Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Da der mittlere Blutzuckerspiegel mit dem HbA1c-Wert korreliert, gelten die Ausführungen zum HbA1c entsprechend. Kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sind potenziell lebensbedrohlich und stellen eine schwere Belastung für den Patienten dar. Die Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels wird daher der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -16,80 [-21,47; -12,14]) und einen klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,73; -0,36]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

Standardabweichung des mittleren Blutzuckers

Eine Verringerung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers bedeutet für den Patienten eine Reduktion von Blutzuckerspitzen im hyperglykämischen Bereich und damit auch weniger Zeit im hyperglykämischen Bereich insgesamt. Dies führt insgesamt zu einer dauerhaft geringeren Glukosetoxizität. Eine Verringerung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers hat auch eine Reduktion des Risikos für wiederkehrende Hypoglykämien zur Folge. Die Standardabweichung des mittleren Blutzuckers wird der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -6,89 [-8,71; -5,07]) und einen klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,58 [-0,77; -0,40]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

MAGE

Die MAGE erfasst die mittlere Amplitude der Glukoseexkursionen, d. h. der Glukoseschwankungen sowohl nach oben als auch nach unten, und gibt somit die glykämische Variabilität wieder, welche wie im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben einen großen Einfluss auf mikrovaskuläre Komplikationen, Lebensqualität, kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität hat. Die MAGE wird der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -17,20 [-21,98; -12,42]) und einen klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,74; -0,37]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

Zeit mit Blutzuckerspiegel im Zielbereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL

Die reduzierte Schwankungsbreite der Glukosewerte, insbesondere die Zunahme der Zeit im Zielbereich, stellt für den Nutzer eine zusätzliche subjektive Sicherheit dar, die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert ist. Die Zeit im Zielbereich wird der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: 9,69 [7,53; 11,84]) und einen klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,87]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

In einer kürzlich veröffentlichten Auswertung der DCCT-Studie, welche Daten zu 1.440 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren einschloss, konnte eine starke Korrelation zwischen der Zeit im Zielbereich und dem Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen nachgewiesen werden. So zeigte sich für eine Verringerung der Zeit im Zielbereich um 10 Prozentpunkte eine Erhöhung des Risikos für Retinopathien um 64% und des Risikos für Mikroalbuminurie um 40%. Da in den DEPICT-Studien die Verbesserung der Zeit im Zielbereich bei etwa 10 Prozentpunkten liegt, kann durch die Behandlung mit Dapagliflozin eine Verringerung des diabetesbedingten Risikos für Retinopathien und Mikroalbuminurie in entsprechender Größenordnung erwartet werden.

Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich ≤70 mg/dL

Hinsichtlich der Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich ≤70 mg/dL zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtfazit zur glykämischen Variabilität

In der Zusammenschau der Operationalisierungen ergibt sich aufgrund statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteile bei der Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels, der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers, der MAGE und der Zeit im Zielbereich für die glykämische Variabilität ein Beleg für einen Zusatznutzen. Allerdings lässt sich aufgrund des Surrogatcharakters der genannten Operationalisierungen nicht mit ausreichender Sicherheit

festlegen, wie hoch das Ausmaß des nachweislich vorhandenen Zusatznutzens einzustufen ist. Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien

Hinsichtlich der Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien sowie der Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gewichtsveränderung

Die intensivierte Insulintherapie führt zur Zunahme des metabolischen Syndroms und der Adipositas. Diese haben mikro- und makrovaskuläre Komplikationen und eine erhöhte Mortalität zur Folge. Mikrovaskuläre Komplikationen können unter anderem zu Amputationen, Erblindung und Nierenversagen führen, makrovaskuläre Komplikationen umfassen unter anderem potenziell lebensbedrohliche Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Gewichtsveränderung wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende Symptome zugeordnet. Auch die Langzeit-Nachbeobachtung der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)-Studie zeigt langfristig ein erhöhtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit stärkerer Gewichtszunahme.

Die Zielpopulation für Dapagliflozin 5 mg bei Typ-1-Diabetes umfasst Patienten mit einem BMI ≥27 kg/m^2, d. h. alle Patienten sind übergewichtig oder adipös. Diese Patienten profitieren in besonderem Maße von einer Gewichtsreduktion. Auch die EMA sieht eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen oder adipösen Patienten, anders als bei Normalgewichtigen, als vorteilhaft an und sieht als wichtigsten Nutzen von Insulin+Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes den kombinierten Effekt auf glykämische Kontrolle, Gewicht und Blutdruck.

Hinsichtlich der Veränderung des BMI zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -1,28 [-1,55; -1,01]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,85 [-1,04; -0,66]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Für die Veränderung des Körpergewichts in % zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -3,89 [-4,67; -3,11]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,88 [-1,07; -0,69]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung nicht schwerwiegender Symptome dar. Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Insulindosisreduktion

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt für die Insulindosisreduktion ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -10,28 [-13,07; -7,41]) und einen klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,52 [-0,70; -0,34]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Die Insulindosisreduktion wird im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend dargestellt und kein Zusatznutzen davon abgeleitet.

Therapiezufriedenheit

Nach Angaben des IQWiG kann die Angabe der Patientenzufriedenheit ergänzend zur Bestimmung patientenrelevanter Zielgrößen herangezogen werden, sofern dabei auch gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden.

Gerade die Therapie des Typ-1-Diabetes verlangt ein hohes Maß an Compliance, Eigenverantwortung und Verständnis der Erkrankung. Der Akzeptanz der Behandlung ist demnach ein deutlich höherer Stellenwert zuzusprechen als bei der Therapie vieler anderer Erkrankungen und die Therapiezufriedenheit daher als patientenrelevant anzusehen.

Die Therapiezufriedenheit wurde anhand des DTSQ erfasst. Der DTSQ gliedert sich in acht 7-stufige Items und umfasst eine Skala von 0–36 Punkten, wobei höhere Werte eine höhere Therapiezufriedenheit anzeigen. Die Therapiezufriedenheit wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Hinsichtlich der Veränderung des DTSQs-Summenscores zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 1,25 [0,39; 2,11]). Das Ergebnis ist allerdings nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,22 [0,04; 0,41]). Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der Euro Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein häufig in Studien zum Typ-1-Diabetes eingesetztes Messinstrument und wird von verschiedenen Health Technology Assessment (HTA)-Behörden (wie dem National Institute for Health and Care Excellence [NICE]) als präferiertes Messinstrument angesehen. Auch der G-BA hat die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren (u. a. für Typ-2-Diabetes) bereits zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Hinsichtlich der Veränderung des EQ-VAS zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 4,87 [1,70; 8,04]). Das Ergebnis ist allerdings nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,24 [0,06; 0,42]). Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Vermeiden von diabetesbedingten Minderungen der Lebensqualität ist eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung von Typ-1-Diabetes-Patienten. Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als auch nach Ansicht des IQWiG zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde im vorliegenden Dossier der krankheitsspezifische Fragebogen HFS-II Worry Subscale herangezogen Der Fragebogen wurde in seiner ersten Variante ursprünglich für Patienten mit Typ-1-Diabetes entwickelt und besteht aus zwei Subskalen zur Angst vor Hypoglykämien („worries“) und zum

Vermeidungsverhalten („behavior“). Die überarbeitete Version HFS-II ist entsprechend aufgebaut und wurde für beide Subskalen als valide eingestuft. Eine Validierung der deutschen Fassung des Fragebogens liegt vor.

Der HFS-II Worry Subscale wurde nur in der Studie DEPICT 2 berichtet. Nach 52 Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

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. 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.

Dapagliflozin 5 mg wurde für die Teilpopulation der Typ-1-Diabetes-Patienten mit dem bestmöglichen Wirkungsprofil bei adäquatem Nebenwirkungsprofil zugelassen.

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Todesfälle, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die Behandlungsabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien, die Behandlungsabbrüche aufgrund von Hypoglykämien und die Behandlungsabbrüche aufgrund von Hypoglykämien (SUE) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und häufige UE nach SOC

Hinsichtlich der **schweren Hypoglykämien** zeigen sich weder beim OR noch beim Ratenverhältnis statistisch signifikante Unterschiede.

Bei den **bestätigten symptomatischen** Hypoglykämien zeigt sich beim OR ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 1,66 [1,06; 2,59]). Die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Die Untergrenze des Konfidenzintervalls liegt nahe an der 1. Aufgrund des geringfügigen Effekts wird das Ergebnis daher nicht als patientenrelevant erachtet. Folglich wird kein Vor- oder Nachteil abgeleitet. Diese Einschätzung wird bestätigt durch die ergänzende Betrachtung des Ratenverhältnisses. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,963 [0,930; 0,996]).

Für die **Anzahl an Hypoglykämien** insgesamt zeigt sich beim OR kein statistisch signifikanter Unterschied, das Ratenverhältnis zeigt auch hier einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,953 [0,924; 0,984]).

In der **Gesamtschau der Hypoglykämien** in der Betrachtung als *unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse* wird daher kein Vor- oder Nachteil abgeleitet. Hierbei ist bemerkenswert, dass Dapagliflozin eine statistisch signifikante Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ermöglicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), ohne dass dies mit einer Erhöhung des Hypoglykämierisikos einhergeht.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin hinsichtlich der **Genitalinfektionen** (OR [95%-KI]: 4,13 [2,09; 8,14]). Keine der Genitalinfektionen wurde als SUE eingestuft. Behandlungsabbrüche aufgrund von Genitalinfektionen waren sehr selten: Nur drei Patienten im Insulin+Dapagliflozin-Arm brachen die Therapie ab. Die Genitalinfektionen sind in der **SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** enthalten. Hier zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 5,20 [1,96; 13,84]).

Genitalinfektionen sind ein bekannter Klasseneffekt von SGLT-2-Inhibitoren. Genitalinfektionen unter Dapagliflozin-Behandlung waren in der Regel mild bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung. In den meisten Fällen sprachen die Patienten auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie gut an. Es wird auch ein Zusammenhang mit der persönlichen Hygiene und die mögliche Vermeidung durch bessere diesbezügliche Aufklärung in den Diabetespraxen diskutiert.

Für die Genitalinfektionen in Verbindung mit der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ergibt sich ein **geringfügiger Nachteil** für Insulin+Dapagliflozin.

Hinsichtlich der **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,04 [1,31; 3,18]). Diese wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Bei den gastrointestinalen UE handelt es sich in beiden Behandlungsgruppen in der weit überwiegenden Zahl der Fälle um vorübergehende UE mit einem leichten Schweregrad, die nur zu einer geringen Beeinträchtigung der Patienten führten (Tabelle 4-59). In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe hatten bei 50 von 66 Patienten (75,8%) die UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts einen leichten und lediglich bei 15 Patienten (22,7%) einen moderaten Schweregrad. In der Insulin+Placebo-Gruppe wurde der Schweregrad bei 26 von 37 Patienten (70,3%) mit leicht und bei 8 Patienten (21,6%) mit moderat eingestuft. Gastrointestinale UE mit dem Schweregrad schwer waren in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe numerisch seltener als in der Insulin+Placebo-Gruppe (1 vs. 3 Patienten mit Ereignis). Lediglich 1 Patient im Insulin+Dapagliflozin-Arm brach die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen ab. Die Ereignisse verteilen sich ohne offensichtliches Muster auf verschiedene PT. Jeder einzelne PT dieser SOC wies zu wenige Ereignisse auf, um als relevante Nebenwirkung in der Fachinformation berücksichtigt

zu werden. Weitergehende Analysen im Rahmen des Zulassungsverfahrens zeigen, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten von diabetischen Ketoazidosen standen.

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich somit ein **geringfügiger Nachteil** für die Therapie mit Insulin+Dapagliflozin.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden **eindeutige diabetische Ketoazidosen (DKA)** herangezogen, da bei diesen die Diagnose durch den Adjudizierungsprozess als gesichert gelten kann, sowie die Ketoazidosen, die zum Therapieabbruch führten. Da von einer weitgehenden Überschneidung dieser beiden Operationalisierungen ausgegangen werden kann, wird der Zusatznutzen von beiden gemeinsam abgeleitet.

Hinsichtlich der **eindeutigen DKA** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 1,38 [0,43; 4,41]). Hinsichtlich der **DKA, die zum Behandlungsabbruch führten,** zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Für die DKA wird daher **kein Vor- oder Nachteil** abgeleitet.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

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

Endpunkt	**DEPICT 1 und DEPICT 2 (gepoolt)** **Insulin+Dapagliflozin vs. Insulin+Placebo** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle		
24 Wochen		Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	MWD: -0,44 [-0,55; -0,32]	
Sensitivitätsanalysen zum Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	Repeated-Measurements-Analyse ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind: MWD: -0,47 [-0,59; -0,35] Repeated-Measurements-Analyse, ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung: MWD: -0,42 [-0,54; -0,30]	
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%	OR: 3,76 [2,55; 5,54]	
52 Wochen		
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	MWD: -0,34 [-0,48; -0,20]	
Sensitivitätsanalysen zum Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	Repeated-Measurements-Analyse ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind: MWD: -0,40 [-0,55; -0,25] Repeated-Measurements-Analyse, ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung: MWD: -0,33 [-0,47; -0,19]	
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%	OR: 2,81 [1,91; 4,15]	
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (52 Wochen)		
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien	OR: 2,81 [1,91; 4,15]	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	**DEPICT 1 und DEPICT 2 (gepoolt)** **Insulin+Dapagliflozin vs. Insulin+Placebo** **Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Glykämische Variabilität (24 Wochen)		
Veränderung des mittleren Blutzuckers (in mg/dL)	MWD: -16,80 [-21,47; -12,14]; <0,0001 SMD: -0,55 [-0,73; -0,36]	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden (in mg/dL)	MWD: -6,89 [-8,71; -5,07]; <0,0001 SMD: -0,58 [-0,77; -0,40]	
Veränderung der MAGE (in mg/dL)	MWD: -17,20 [-21,98; -12,42]; <0,0001 SMD: -0,55 [-0,74; -0,37]	
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt	MWD: 9,69 [7,53; 11,84]; <0,0001 SMD: 0,68 [0,50; 0,87]	
Gewichtsveränderung (52 Wochen)		
Veränderung des Körpergewichts (in kg) in %	MWD: -3,89 [-4,67; -3,11] SMD: -0,88 [-1,07; -0,69]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (in kg/m^2)	MWD: -1,28 [-1,55; -1,01] SMD: -0,85 [-1,04; -0,66]	
Therapiezufriedenheit (52 Wochen)		
DTSQs-Summenscore	MWD: 1,25 [0,39; 2,11] SMD: 0,22 [0,04; 0,41]	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitszustand (52 Wochen)		
EQ-VAS	MWD: 4,87 [1,70; 8,04] SMD: 0,24 [0,06; 0,42]	Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	DEPICT 1 und DEPICT 2 (gepoolt) Insulin+Dapagliflozin vs. Insulin+Placebo Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse (52 Wochen)		
Gesamtrate UE	OR: 1,31 [0,88; 1,96]	Kein Vor- oder Nachteil
Gesamtrate SUE	OR: 1,40 [0,79; 2,48]	
Abbrüche der Behandlung aufgrund UE	OR: 1,30 [0,61; 2,79]	
UE von speziellem Interesse und häufige UE nach SOC		
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	OR: 1,66 [1,06; 2,59]	Kein Vor- oder Nachteil
Genitalinfektionen	OR: 4,13 [2,09; 8,14]	Geringfügiger Nachteil[a]
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	OR: 5,20 [1,96; 13,84]; 0,0009	
SOC: Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	OR: 2,04 [1,31; 3,18]; 0,0015	Geringfügiger Nachteil
Eindeutige DKA	*I+D: 5/286 (1,7%)* *I+P: 3/289 (1,0%)* OR: 1,38 [0,43; 4,41]	Kein Vor- oder Nachteil

a: Aufgrund von Doppelzählungen wird ein gemeinsamer Zusatznutzen abgeleitet.

DKA: Diabetische Ketoazidose; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; EQ-VAS: Euro Quality of Life – visuelle Analogskala; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; I+D: Insulin+Dapagliflozin; I+P: Insulin+Placebo; KI: Konfidenzintervall; MAGE; Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die Blutzuckerkontrolle – und die damit assoziierte Vermeidung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (beispielsweise Retinopathien bis hin zur Erblindung; Nephropathien mit Ödemen, erhöhtem Thrombose- und Infektionsrisiko, bis hin zum Nierenversagen; Neuropathien, bis hin zum diabetischen Fuß und zu Amputationen) und schwerer Hypoglykämien sowie auch die positive Beeinflussung des makrovaskulären Risikos – ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen und für den Endpunkt Gewichtsveränderung ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Die erfolgreiche Blutzuckerkontrolle stellt ein zentrales Therapieziel in der Behandlung des Typ-1-Diabetes dar.

Der Zusatznutzen leitet sich in erster Linie aus der nachgewiesenen Surrogatvalidität des Endpunkts HbA1c im Hinblick auf die Vermeidung von mikrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ab. Allerdings lässt sich anhand des Ausmaßes der verbesserten HbA1c-Senkung wegen des Surrogatcharakters dieses Endpunkts das Ausmaß des Zusatznutzens nicht mit ausreichender Sicherheit einstufen. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für diesen Endpunkt daher nicht quantifizierbar. Eine Verringerung der glykämischen Variabilität wirkt der Glukosetoxizität entgegen und die gesteigerte Stabilität der

Blutzuckereinstellung ist bedeutsam in der Vermeidung von mikrovaskulären Folgekomplikationen. Zudem legen aktuelle Studien auch einen potenziellen positiven Einfluss auf makrovaskuläre Folgekomplikationen nahe. Die reduzierte Schwankungsbreite der Glukosewerte (Abnahme der Variabilität, Zunahme der Zeit im Zielbereich [Time in Range]), mit weniger Glukosewerten im hyperglykämen Bereich stellen für den Nutzer eine zusätzliche subjektive Sicherheit dar, die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert sind.

Dem steht ein geringfügiger Nachteil bei den Genitalinfektionen und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts entgegen. In der Zusammenschau aller Endpunkte ergibt sich ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Basierend auf den Studienergebnissen der DEPICT-Studien ist Dapagliflozin 5 mg als erstes zugelassenes OAD in der Behandlung des Typ-1-Diabetes als wertvolle neue Therapieoption für Patienten mit einem BMI $\geq$27 kg/m^2, deren Blutzucker bisher nicht zufriedenstellend eingestellt werden konnte, zu bewerten. Durch die verbesserte Blutzuckerkontrolle gegenüber einer reinen Insulintherapie sowie durch die gleichzeitige Verringerung der glykämischen Variabilität durch Dapagliflozin kann der Blutzuckerspiegel gegenüber einer reinen Insulinbehandlung weiter gesenkt werden, ohne die Gefahr von schweren Hypoglykämien zu erhöhen. Beim Typ-1-Diabetes ist insbesondere die Senkung des HbA1c als valides Surrogat für die Vermeidung bzw. Hinauszögerung von mikrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung anzusehen. Darüber hinaus wird auch der insulinbedingten Gewichtserhöhung entgegengewirkt. Die Verringerung der glykämischen Variabilität führt zudem zu einer dauerhaft verringerten Glukosetoxizität. In der Gesamtschau überwiegen somit die zahlreichen Nutzenaspekte von Dapagliflozin 5 mg in dieser spezifischen Zielpopulation deutlich.

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.

Hintergrund

Als erstes OAD kann der selektive SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin nun auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Nach der Erstzulassung von Dapagliflozin im Jahr 2012 in der EU zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes als Monotherapie oder als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) hat die EMA am 20.03.2019 eine entsprechende Zulassungserweiterung erteilt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Ergänzung zu Insulin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m^2, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

Population

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst die gemäß Fachinformation im Indikationsgebiet zugelassene Patientenpopulation, also erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m^2, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Konkretisierung der Zulassungspopulation hinsichtlich einer "nicht adäquaten Blutzuckerkontrolle"

Als Kriterium für die Bewertung der Blutzuckerkontrolle wird, entsprechend den Einschlusskriterien der für die Indikationserweiterung herangezogenen Studien (Abschnitt 5.1 der Fachinformation), der Langzeitblutzuckerwert HbA1c verwendet. Der über die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien gewählte untere HbA1c-Wert lag bei 7,7% (Screening Visit) bzw. 7,5% (Baseline Visit) bei einer Insulintherapie von mindestens 12 Monaten.

Die deutsche Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft betont, dass es schwierig ist, einen allgemeingültigen HbA1c-Zielwert festzulegen. Vielmehr seien individualisierte Therapieziele mit den Patienten unter Abwägung des Risikos für Hypo- und Hyperglykämien sowie deren Folgen zu vereinbaren. Dabei sollten auch die Patientenpräferenz, Möglichkeiten der Therapieadhärenz, etwaige Komorbiditäten, das Alter des Patienten und die Erkrankungsdauer berücksichtigt werden. Grundsätzlich sollte jedoch bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes ein HbA1c-Wert ≤7,5% (≤58 mmol/mol) angestrebt werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018); die britische Richtlinie empfiehlt einen niedrigeren Zielwert von 6,5% (NICE, 2018).

Insgesamt erscheint es angemessen, bei Patienten, die bei einer Insulintherapie von mindestens zwölf Monaten einen HbA1c-Wert von 7,5% oder höher aufweisen, von einer nicht adäquaten Blutzuckerkontrolle auszugehen.

Konkretisierung der Zulassungspopulation hinsichtlich BMI

Die Zulassung von Dapagliflozin 5 mg bei Typ-1-Diabetes beschränkt sich auf Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle und mit einem BMI ≥27 kg/m^2, da diese Patienten bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil und ohne erhöhtes DKA-Risiko am stärksten vom Wirksamkeitsprofil von Dapagliflozin 5 mg profitieren (European Medicines Agency, 2019).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dapagliflozin als Add-on-Therapie zu Insulin in der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung von 5 mg einmal täglich.

Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin durchgeführt. Es werden entsprechend dem G-BA-Beratungsgespräch (G-BA (Löbker), 2015) auch Studien zur Nutzenbewertung herangezogen, in denen die Patienten mit Insulinanaloga behandelt wurden.

Hinweis zur Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kurz vor Dossiereinreichung: Mit Schreiben vom 12.04.2019 hat uns der G-BA darüber in Kenntnis gesetzt, dass die von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für eine neue Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und einem BMI ≥27 kg/m^2, die trotz optimierter Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert sind, infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse angepasst wurde (G-BA, 2019). Damit hat der G-BA nun offenbar klargestellt, dass neben Humaninsulin auch Insulinanaloga gleichwertig als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Nähere Informationen zu den Hintergründen dieser Anpassung wurden uns nicht mitgeteilt. Wir weisen darauf hin, dass diese Anpassung aufgrund der Kurzfristigkeit keine Berücksichtigung im vorliegenden Dossier findet. Grundsätzlich gehen wir jedoch davon aus, dass durch die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Relevanz der in diesem Dossier vorgelegten klinischen Daten für die vorstehende Nutzenbewertung nicht infrage gestellt wird (die untersuchte Studienpopulation umfasste sowohl Patienten, die mit Humaninsulin behandelt wurden, als auch solche, die mit Insulinanaloga behandelt wurden – vgl. oben), und dass der im Dossier abgeleitete Zusatznutzen genauso auch gegenüber der jetzt angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Arzneimittelsicherheit. Die einzelnen Endpunkte sind zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz und der innerhalb der zur Bewertung herangezogenen Studien verwendeten Operationalisierung in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.

Studientypen

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand randomisierter kontrollierter Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.

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 Dossier zugrunde liegenden Indikationserweiterung: Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m^2, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert (AstraZeneca GmbH, 2019).

Intervention:

Behandlung mit Dapagliflozin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich 5 mg) in Kombination mit Insulin.

Vergleichstherapie:

Als Vergleichstherapie wird gemäß der vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-056) am 29.06.2015 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Behandlung mit Humaninsulin gewählt. Es werden auch Studien eingeschlossen, in denen die Patienten mit Insulinanaloga behandelt wurden (G-BA (Löbker), 2015).

Endpunkte:

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte muss berichtet sein:

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
    - Erblindung sowie deren Vorstufen
    - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
    - Amputationen
    - Ketoazidotisches Koma
    - Kardiale Morbidität und Mortalität
    - Zerebrale Morbidität und Mortalität
    - Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität
    - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
    - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie

- HbA1c als Marker für die langfristige Blutzuckerkontrolle und als valides Surrogat für die Entwicklung mikrovaskulärer und makrovaskulärer Folgekomplikationen
- Gemeinsame Betrachtung des HbA1c-Wertes und des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien
- Glykämische Variabilität
- Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien
- Gewichtsveränderung
- Insulindosisreduktion
- Therapiezufriedenheit
- Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf patientenrelevante Therapieziele (IQWiG, 2010; European Medicines Agency, 2019). Die Patientenrelevanz und Validität der dargestellten Endpunkte wird im Abschnitt 4.2.5.2 eingehend beschrieben.

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 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m², bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Patienten mit anderen Diabetestypen oder Diabetesvorstufen Kinder und Jugendliche <18 Jahre
Intervention[1]	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin (5 mg einmal täglich) und Insulin	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie[1]	Behandlung mit Insulin	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt muss berücksichtigt werden	Kein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Andere Publikationstypen Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden[2]

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

[2] Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

BMI: Body Mass Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; 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 wurde in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Suchen fanden über die Plattform Ovid statt.

Es wurden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-A1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin und Insulin)

mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin) erlauben. Die Studien wurden 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 erfolgte 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 Dapagliflozin für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Forxiga® 5 mg in den gängigen medizinischen Studienregistern anhand der oben dargestellten Methodik durchgeführt.

Es wurden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-B1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin und Insulin) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin) erlauben. Die Studien wurden 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 wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien wurden 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 wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des

vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde 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 wurden 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 wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung lag 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“ wurde in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall wurden ggf. Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die

Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für alle für die gegebene Fragestellung relevanten Studien wurden 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 ist 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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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.

Charakterisierung der Zielpopulation

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, HbA1c-Ausgangswert, Krankheitsdauer, Methode der Insulinverabreichung, Gebrauch von kontinuierlicher Glukosemessung (CGM) und die Nierenfunktion zu Studienbeginn gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR, mL/min/1,73 m^2). Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung dargestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei wurden für stetige Zielvariablen die in den Studienberichten und Zusatzauswertungen dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit Standardfehlern (SE) oder SD und die entsprechenden MWD berichtet. Im Falle eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wurde dessen klinische Relevanz beurteilt. Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responder-Analysen vorlagen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen. Als Irrelevanzschwelle wurde gemäß IQWiG-Methodik 0,2 verwendet (IQWiG, 2017). Für dichotome Zielvariablen wurden das OR, das relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive Angabe von 95%-KI berichtet. Für die Beschreibung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens wurde das OR, als das in den statistischen Analyseplänen (SAP) der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 präspezifizierte Effektmaß, herangezogen.

Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine OR oder MWD berichtet wurden, dann wurden diese inklusive exakter 95%-KI unter Verwendung des R-Pakets Meta, Version 4.9-2

(Schwarzer, 2015) oder der Review Manager (RevMan)-Software selbst berechnet. Falls in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Alle Effektmaße wurden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wurde der SE für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel $SE_{Diff}=\sqrt{(SE_A^2+SE_B^2)}$ berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen normalverteilter, kontinuierlicher Variablen wurden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. $SE=SD/\sqrt{n}$.

Die in diesem Dossier präsentierten Analysen sowie die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen orientieren sich methodisch an den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2017). Entsprechend unserer Interpretation der Empfehlungen des IQWiG wurden 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 wurden nicht durchgeführt. Die präsentierten p-Werte sind deshalb nicht für multiples Testen adjustiert.

Auswertungszeitpunkte

Für die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 liegen jeweils Studienberichte für zwei Auswertungszeitpunkte vor. Die im vorliegenden Nutzendossier vorgelegten Auswertungen basieren auf der Datenbasis des letzten Datenschnitts der DEPICT Studien (52-Wochen-Follow-up). Er umfasst die Daten der gesamten Studienperiode (*short term treatment period + long term treatment period*) und ermöglicht somit die Betrachtung des gesamten Beobachtungszeitraums. Ergebnisse für den kürzeren Zeitraum von 24 Wochen, dem präspezifizierten Zeitpunkt für die konfirmatorische Analyse, wurden – soweit nicht anders angegeben – lediglich dargestellt, falls keine Auswertungen für den längeren Zeitraum vorliegen. Eine Ausnahme bildet der primäre Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, für den Ergebnisse sowohl für den Zeitraum von 24 Wochen dargestellt werden als auch für den Zeitraum von 52 Wochen.

Für jeden Patienten ist der Ausgangswert definiert als die letzte Messung am oder vor dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation. Für Endpunkte, die sich auf einen 24-stündigen Zeitraum beziehen oder über mehrere Zeitpunkte gemessen werden, wurden alle verfügbaren Daten vor dem Datum der ersten Studienmedikation berücksichtigt.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29.06.2015 (G-BA (Löbker), 2015) wurden durch den G-BA die folgenden patientenrelevanten Endpunkte zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für die Therapie des Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin und Insulin genannt:

- Mortalität
- Morbidität

- (Gesundheitsbezogene) Lebensqualität: krankheitsspezifische sowie generische Fragebogen (z. B. SF-36)
- UE und SUE: sowohl als Gesamtraten als auch nach Schweregrad

Zudem führt die Geschäftsstelle die folgenden krankheitsspezifischen für die Indikation relevanten Endpunkte auf:

- Mortalität (Reduktion der Gesamtmortalitat, kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nicht kardialer und nicht zerebraler Mortalitat)
- Morbidität (Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nicht kardialer und nicht zerebraler Morbidität)
- Folgeschäden und Symptome der Erkrankung: z. B. Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie
- Ketoazidosen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen (schwerwiegende Hypoglykämien (als SUE berichtete) sowie schwere und nicht schwere Hypoglykämien (bestätigte, symptomatische)

Die folgenden Zielgrößen werden seitens AstraZeneca in der Indikation Typ-1-Diabetes mellitus als relevant zur Beurteilung von patientenrelevanten Therapiezielen erachtet:

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und assoziierte spezifische Mortalität
    - Erblindung sowie deren Vorstufen
    - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
    - Neuropathien
    - Amputationen
    - Ketoazidotisches Koma
    - Kardiale Morbidität und Mortalität
    - Zerebrale Morbidität und Mortalität
    - Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität
    - Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
    - Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie

- HbA1c als Marker für die langfristige Blutzuckerkontrolle und als valides Surrogat für die Entwicklung mikrovaskulärer und makrovaskulärer Folgekomplikationen
- Gemeinsame Betrachtung des HbA1c-Wertes und des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien
- Glykämische Variabilität
- Patientenberichtete Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien
- Gewichtsveränderung
- Insulindosisreduktion
- Therapiezufriedenheit
- Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Patientenrelevanz und Validität der dargestellten Endpunkte

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Im Mittelpunkt der kurz- und langfristigen therapeutischen Kontrolle des Typ-1-Diabetes steht die Einstellung des HbA1c-Wertes. Die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes empfiehlt, mit dem Patienten individuelle HbA1c-Therapieziele zu vereinbaren. Diese stellen stets einen Kompromiss zwischen den Risiken von Hypo- und Hyperglykämien dar (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Dabei erhöht ein niedriger HbA1c-Zielwert die Gefahr von Hypoglykämien, während bei einem höheren Zielwert das Risiko für Hyperglykämien zunimmt. Ein längerfristig erhöhter Blutzuckerspiegel birgt zudem hierbei die Gefahr von schwerwiegenden Langzeitschäden (Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Research Group et al., 2009; Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Study Research Group, 2016). Hierzu gehören mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie Retinopathien, Nephropathien und Neuropathien sowie makroangiopathische, z. B. kardiovaskuläre Folgekomplikationen. Als Richtwert für das individuelle HbA1c-Therapieziel gibt die Leitlinie einen Wert von unter 7,5% an, bei niedrigem intrinsischem Hypoglykämierisiko können auch Werte unter 6,5% angestrebt werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Dagegen sollte ein weniger strenger HbA1c-Wert <8,5% (69 mmol/mol) angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen. Die Leitlinie führt aus, dass Typ-1-Diabetes-Patienten, die einen HbA1c-Wert von <7% (<53 mmol/mol) aufweisen, nicht rauchen und keine diabetische Nephropathie haben, vermutlich kein oder ein allenfalls gering gesteigertes kardiovaskuläres Risiko tragen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Welche langfristigen negativen Konsequenzen eine unzureichende HbA1c-Einstellung hat, belegen die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen: Daten des schwedischen Diabetesregisters zeigen, dass bei HbA1c-Werten über 9,7% das relative Mortalitätsrisiko gegenüber Nicht-Diabetikern auf das 8,51-fache erhöht ist (Lind et al., 2014). Für diese HbA1c-Werte fanden Lind et al. zudem ein 10,46-fach erhöhtes Risiko, an den Folgen einer kardiovaskulär bedingten Erkrankung zu sterben. In Übereinstimmung damit ergab eine jüngere auf ebendiesem Register basierende Analyse für Patienten mit HbA1c-Werten von 7,0–7,8% ein 3,1-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu gesunden Menschen an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung (Myokardinfarkt oder koronare Herzkrankheit) zu versterben. Für Patienten mit HbA1c-Werten von 9,7% oder höher wurde dagegen ein um das 10,8-fache erhöhtes Risiko ermittelt (Matuleviciene-Anangen et al., 2017). Die Autoren führen aus, dass kardiovaskuläre Erkrankungen – in erster Linie koronare Herzkrankheiten – die häufigste Todesursache bei Patienten mit Typ-1-Diabetes darstellen. Eine ebenfalls auf dem schwedischen Diabetesregister basierende Untersuchung an über 32.000 Patienten zeigt, dass eine Erhöhung des HbA1c um einen Prozentpunkt eine Erhöhung der Sterberate um 22% zur Folge hat (Rawshani et al., 2019).

Auch die deutsche S3-Leitlinie spricht in diesem Zusammenhang von einer Differenz im Sterberisiko innerhalb eines Zeitraums von 6,5 Jahren bei einem Unterschied im HbA1c-Wert von 2 Prozentpunkten selbst in einer relativ frühen Erkrankungsphase (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Ein höherer und langfristig unkontrollierter HbA1c-Wert ist demnach mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden.

Die DCCT-Studie, eine große klinische Studie, die die Auswirkungen intensivierter Therapie im Vergleich zu konventioneller Therapie auf die langfristigen Folgekomplikationen des Typ-1-Diabetes untersucht, zeigt ein Ansteigen des Retinopathierisikos bei steigendem HbA1c-Wert (Diabetes Control Complications Trial Research Group et al., 1993). Dabei ergab sich durch eine intensivierte Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie ein Absenken des HbA1c-Wertes um durchschnittlich etwas unter 2% ab Monat 6 über die Studiendauer (Schätzwert über den Studienverlauf). Gemessen ab 5 Jahren nach Studienbeginn stellte sich in der Gruppe mit intensivierter Therapie eine 50% geringere Inzidenzrate der Retinopathie ein als in der Vergleichsgruppe, und innerhalb eines mittleren Zeitraums von 6 Jahren wurde mit intensivierter Therapie eine Reduktion des Retinopathierisikos um 76% erreicht. Die Autoren stellten eine in hohem Maße signifikante Korrelation zwischen dem Fortschreiten der Retinopathie und höheren HbA1c-Werten fest. Eine entsprechende Korrelation fand sich auch für weitere typische Folgeerscheinungen des Typ-1-Diabetes. So konnte durch die Intensivtherapie das Risiko für Nephropathien (Mikroalbuminurien) um 34% sowie jenes für Neuropathien um 69% gesenkt werden. Nierenversagen aufgrund diabetischer Nephropathie zählt zu den häufigsten Ursachen für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Deutsche Diabetes Gesellschaft & Deutsche Diabetes-Hilfe, 2019).

Neuere Auswertungen der Daten aus der DCCT-Studie anhand korrigierter statistischer Verfahren kamen später zum Schluss, dass sich die Unterschiede im Risiko für das Auftreten von Retinopathien fast ausschließlich in den Unterschieden im HbA1c begründen und bei vergleichbaren HbA1c-Spiegeln kaum ein relevanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen bestand (Lachin et al., 2008). Dies legt nahe, dass der Surrogatcharakter zwischen dem HbA1c-Wert und dem Auftreten oder Fortschreiten von mikrovaskulären Folgekomplikationen noch ausgeprägter ist, als von den Autoren ursprünglich angenommen.

Auch die Langzeit-Nachbeobachtung der Patienten der DCCT-Studie (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC) zeigt die Korrelation zwischen HbA1c und sowohl mikrovaskulären Folgekomplikationen (Oduneye, 2002; Jeffcoate, 2004; Lachin et al., 2008) als auch der Gesamtmortalität (Orchard et al., 2015; Diabetes Control Complications Trial Study Research Group, 2016). Entsprechend zeigen die Ergebnisse bei intensiviert behandelten Patienten eine Verminderung mikrovaskulärer Folgeschäden wie Retinopathie- und Albuminurierisiko, eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen sowie eine Senkung der Gesamtsterblichkeit (Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Research Group et al., 2015; Orchard et al., 2015; Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Study Research Group, 2016).

Vieles spricht dafür, dass die auftretenden Folgen durch hypergklykämische Episoden eine direkte Folge der Glukosetoxizität sind (Agiostratidou et al., 2017). Dies zeigt sich unter anderem dadurch, dass eine entsprechende Glukosetoxizität auch unabhängig vom Vorliegen einer Diabeteserkrankung zutage tritt. So fördern beispielsweise erhöhte Blutzuckerwerte das Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen auch bei Patienten ohne Diabetesdiagnose (Khaw et al., 2004). In Bezug auf Retinopathien konnte gezeigt werden, dass erhöhte Blutzuckerspiegel retinale Signaltransduktionsprozese stark beeinflussen (Klemp et al., 2004). Zudem wurden bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ohne Retinopathie während hyperglykämischer Phasen ein erhöhter retinaler Sauerstoffverbrauch sowie eine Zunahme des Blutflusses in der Retina festgestellt (Bursell et al., 1996; Tiedeman et al., 1998). Die Autoren geben an, dass dies bei längerfristigen hyperglykämischen Episoden zu dauerhaftem metabolischem Stress retinaler Neuronen sowie zu anhaltendem vaskulärem Stress der retinalen Blutgefäße führen könnte (Klemp et al., 2004). Da die Glukoseaufnahme in retinale Zellen ein insulinunabhängiger Prozess ist (Klemp et al., 2004), ist eine direkte Glukosetoxizität als ursächlich für die beschriebenen Komplikationen anzunehmen.

Die vorliegende Evidenz aus Studien wie der DCCT, welche die Folgen eines erhöhten Blutzuckers über viele Jahre untersucht hatten, in Verbindung mit Evidenz aus Untersuchungen zu den Auswirkungen erhöhter Glukosewerte auf den Organismus, zeigt einen klaren Zusammenhang zwischen der Glukosetoxizität bzw. der Länge der Zeit im hyperglykämischen Bereich und dem Auftreten von mikrovaskulären und makrovaskulären Folgekomplikationen wie Retinopathien oder kardiovaskulären Erkrankungen bzw. der Gesamtmortalität.

Auch wenn die Wirkmechanismen, mit welchen Insulin und Dapagliflozin die Hyperglykämie reduzieren, unterschiedlich sind, ist es daher mit Blick auf die Senkung des Risikos mikrovaskulärer Folgeschäden in erster Linie entscheidend, dass der Blutzucker langfristig gesenkt wird (HbA1c-Senkung). Somit kann die vom G-BA in früheren Nutzenbewertungen von Insulintherapien konstatierte Übertragbarkeit der Surrogatvalidität des HbA1c hinsichtlich der Reduktion von mikrovaskulären Folgeschäden auch für eine mit Dapagliflozin

komplementierte Insulintherapie unterstellt werden. Ein gegenläufiger Effekt gegenüber der Wirkung der HbA1c-Senkung (d. h. dem Hinauszögern mikrovaskulärer Komplikationen des Diabetes) ist nicht zu erwarten. Im Gegenteil, die durch Dapagliflozin vermittelte Senkung des Blutdrucks kann zusätzliche positive Effekte auf die mikrovaskuläre Situation haben. Insbesondere erscheint es auch wenig wahrscheinlich, dass etwaige spezifische, noch unbekannte gegenläufige Effekte der Kombinationsbehandlung mit Insulin und Dapagliflozin existieren, da die bisherigen Erfahrungen mit dieser Kombination beim Typ-2-Diabetes – sowohl aus klinischen Studien als auch aus mittlerweile über 6-jähriger praktischer Anwendung – keinen Anhaltspunkt hierfür liefern.

In Bezug auf den Endpunkt HbA1c bedeutet dies, dass das Absenken der Blutglukose bzw. die Reduktion der Zeit im hyperglykämischen Bereich das maßgebliche Instrument in der Risikoreduktion hinsichtlich der mikrovaskulären Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes darstellt. Als einer der etablierten Endpunkte für die Bestimmung der langfristigen Blutzuckerkontrolle nimmt der HbA1c eine elementare Rolle in der Berurteilung des Therapieerfolges ein. Das Erreichen eines patientenindividuellen HbA1c-Wertes gemäß den Vorgaben der Leitlinie stellt daher unabhängig von dem zur Senkung des HbA1c eingesetzten Arzneimittel ein patientenrelevantes Therapieziel beim Typ-1-Diabetes dar.

Grundsätzlich wurde die Surrogatvalidität des HbA1c-Wertes sowie die Patientenrelevanz des Endpunkts in zurückliegenden Beschlüssen im Anwendungsgebiet Typ-1-Diabetes bereits durch das IQWiG und den G-BA gewürdigt. So heißt es in den Tragenden Gründen zur Bewertung von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20.08.2015: „Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellt der HbA1c-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen dar und ist daher patientenrelevant.“ (G-BA, 2015a). Im Einklang mit der oben ausgeführten Evidenzlage nahm der G-BA in diesem Verfahren im Übrigen bereits selbst auch schon einen Transfer der für die Therapie mit Humaninsulin vorliegenden Evidenz zur Patientenrelevanz des HbA1c aus der DCCT-Studie auf die Therapie mit Insulinanaloga vor.

Das IQWiG hatte zudem auch bereits in seinen früheren Abschlussberichten zu kurzwirksamen bzw. langwirksamen Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetes (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010) festgestellt, dass bei Patienten mit Typ-1-Diabetes der HbA1c-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstellt.

Auch die EMA empfiehlt den HbA1c als primären Endpunkt für Studien zur Behandlung des Typ-1-Diabetes mit anderen Wirkstoffen als Insulin (European Medicines Agency, 2018).

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Die Vermeidung von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Hypoglykämien beeinträchtigen erheblich das Wohlbefinden, die Produktivität und die Lebensqualität der Betroffenen (Davis et al., 2005). Hypoglykämien können Veränderungen im EKG 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). Hypoglykämien treten bei Typ-1-Diabetes deutlich häufiger auf als bei Typ 2 (Khunti et al., 2016).

Hypoglykämien werden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

- Nicht schwere Hypoglykämien nach G-BA-Klassifikation: symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL
- Schwere Hypoglykämien nach G-BA-Klassifikation: symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagon-Injektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden.

Der Schwellenwert von 70 mg/dL war in den SAP der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 präspezifiziert (AstraZeneca, 2018c; AstraZeneca, 2018d) und wird auch von IQWiG und G-BA herangezogen (G-BA, 2015a; IQWiG, 2015a). Der G-BA hat im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-056) am 29.06.2015 angemerkt, dass nur solche Hypoglykämien als schwer zu klassifizieren sind, die medizinische Hilfe erfordern (G-BA (Löbker), 2015).

Zur Interpretation von Hypoglykämien müssen diese immer gemeinsam mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung betrachtet werden. Andernfalls könnte eine niedrigere Hypoglykämierate auch lediglich durch eine geringere Blutzuckersenkung und nicht durch einen substanzspezifischen Effekt zustandekommen (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010). Auch die EMA empfiehlt die Verwendung kombinierter Endpunkte für die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (European Medicines Agency, 2018; European Medicines Agency, 2019). Die Agentur führt aus, dass das Erheben eines zusammengesetzten Endpunkts bestehend aus einerseits der Abnahme des HbA1c-Wertes und andererseits des Hypoglykämierisikos als sekundärer Endpunkt herangezogen werden kann.

Die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien wird im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

- Anteil an Patienten, die ohne schwere Hypoglykämie eine HbA1c-Reduktion ≥0,5% erreichen
- Ereignisrate an nicht schweren bestätigten symptomatischen Hypoglykämien bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%.

Da für diese Endpunkte nur symptomatische Hypoglykämien herangezogen werden, sind die Ergebnisse hierzu direkt patientenrelevant. Diese beiden Endpunkte repräsentieren die effektive Senkung des HbA1c und damit die Verhinderung langfristiger Komplikationen des Typ-1-Diabetes, ohne dass schwere Hypoglykämien aufgetreten sind bzw. das Ausmaß des Hypoglykämierisikos bei Patienten mit effektiver HbA1c-Senkung erhöht ist.

Glykämische Variabilität

Während der HbA1c-Wert einen zentralen Endpunkt zur Bestimmung der langfristigen Blutzuckerkontrolle über einen Zeitraum von ca. 2-3 Monaten darstellt, können mit Hilfe dieses

Endpunkts keine kurzfristigen Schwankungen des Blutzuckers mit den dabei potenziell auftretenden Phasen im hypoglykämischen oder hyperglykämischen Bereich abgebildet werden (Agiostratidou et al., 2017). Im vorliegenden Dossier wurden kurzfristige Schwankungen der Blutglukose bzw. die glykämische Variabilität daher mit Hilfe verschiedener Operationalisierungen auf Basis kontinuierlicher Glukosemessungen erhoben.

Eine hohe glykämische Variabilität stellt einen entscheidenden Risikofaktor für das Auftreten von schweren Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes-Patienten dar. Wie unten ausgeführt, zählen zu den möglichen Folgen auch kardiovaskuläre Schädigungen. Ursächlich für das Auftreten solcher Folgeschäden könnte hierbei ein auf zellulärer Ebene herrschender oxidativer Stress venöser Endothelzellen sein (Hirsch, 2015). Die Autoren berichten hierbei über Untersuchungen, nach denen sowohl kurzzeitige Blutzuckerspitzen als auch hypoglykämische Phasen zu einer Ausschüttung von Markern von oxidativem Stress bzw. dem Auftreten von reaktiven Sauerstoffspezies oder proinflammatorischen Zytokinen führen können (Risso et al., 2001; Quagliaro et al., 2003; Hirsch, 2015). Weiterhin wurden Hinweise eines schädigenden Einflusses einer hohen glykämischen Variabilität auf die Entstehung mikrovaskulärer Komplikationen berichtet. So zeigen in gezielten Untersuchungen Patienten mit mikrovaskulären Komplikationen auch bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des HbA1c) eine signifikant höhere glykämische Variabilität (gemessen anhand der CGM) als Patienten, welche keine mikrovaskulären Komplikationen erlitten hatten (Soupal et al., 2014). Wiederum andere Studien berichten einen Zusammenhang zwischen glykämischer Variabilität (gemessen anhand der Standardabweichung der gemessenen Glukosewerte) und dem Auftreten von periphärer Neuropathie (Bragd et al., 2008).

Selbst unter Menschen ohne Diabeteserkrankung stellt eine hohe glykämische Variabilität einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen dar (Levitan et al., 2004). Selbiges konnte auch für Patienten mit Typ-2-Diabetes festgestellt werden (Cardoso et al., 2018).

Die EMA betont in ihrem Bewertungsbericht zur Erweiterung der Indikation von Dapagliflozin auf Typ-1-Diabetes die Bedeutung einer Reduktion der glykämischen Variabilität für die Optimierung der Insulintherapie. Besondere Bedeutung wird dabei den Endpunkten MAGE und Zeit im Zielbereich zugemessen (European Medicines Agency, 2019). Aufgrund der Gefahr von Hypoglykämien ist mit Insulin allein eine adäquate Blutzuckereinstellung bei Typ-1-Diabetikern oft schwierig. Bei vielen Patienten werden die individuellen HbA1c-Therapieziele nicht erreicht (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017). Diese Aussage bezieht sich natürlich lediglich auf die Therapieoptionen, die im Jahr 2017 zur Verfügung standen, d. h. ausschließlich auf die Insulintherapie. Um den HbA1c-Wert weiter zu senken, ohne die Gefahr von Hypoglykämien zu steigern, ist eine Verringerung der Schwankungsbreite des Blutzuckerspiegels erforderlich (Rodbard, 2009; Jangam et al., 2018).

Ein systematischer Review zur Lebensqualität bei schlecht kontrolliertem Typ-1-Diabetes ergab, dass sowohl die negativen Auswirkungen von Hypo- und Hyperglykämien als auch die ständigen Bemühungen der Patienten, diese zu vermeiden, erhebliche Beeinträchtigungen der

physischen, emotionalen, praktischen und sozialen Lebensqualität zur Folge hatten (Vanstone et al., 2015).

Daher stellt die EMA in ihrem Bewertungsbericht zur Erweiterung der Indikation von Dapagliflozin auf Typ-1-Diabetes fest, dass die Verringerung von Blutzuckerschwankungen sowohl für die Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien als auch für die Verbesserung der Lebensqualität von großer Wichtigkeit ist (European Medicines Agency, 2019).

Auch die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes stellt fest, dass eine reduzierte Schwankungsbreite der Blutzuckerwerte im Zuge der Blutglukosemessung durch den Patienten eine zusätzliche subjektive Sicherheit darstellt, die mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Durch die gleichzeitige Erfassung der Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien im Zuge der DEPICT-Studien (s. u.) können die Auswirkungen einer Verringerung der glykämischen Variabilität und die Wahrnehmung hyperglykämischer und hypoglykämischer Entgleisungen durch den Patienten gegenübergestellt werden.

Eine stetige Kontrolle des Blutzuckers sowie das langfristige Erreichen eines Blutzuckerspiegels im Normbereich sind elementare Voraussetzungen zur Vermeidung langfristiger und schwerwiegender Folgekomplikationen wie kardiovaskulärer Erkrankungen (Oduneye, 2002; Jeffcoate, 2004; Lachin et al., 2008; Lind et al., 2014; Matuleviciene-Anangen et al., 2017; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Aufgrund der nachweislich hohen Toxizität übernormwertiger Blutzuckerspiegel spielt hierbei vor allem die Reduktion der Zeit im hyperglykämischen Bereich eine herausragende Rolle. Eine Verringerung der glykämischen Variabilität und eine Verlängerung der Zeit im Normbereich helfen dabei die Häufigkeit der Blutzuckerspitzen in den hyperglykämischen Bereich mit allen damit verbundenen Folgen der Glukosetoxizität, wie z. B. dem erhöhten Risiko des Auftretens von kardiovaskulären Erkrankungen, zu vermeiden. Ein gleichmäßiger und normwertiger täglicher Verlauf des Blutzuckerspiegels ohne Phasen im hyperglykämischen oder hypoglykämischen Bereich wirkt zudem der Varibilität des HbA1c-Wertes entgegen. Neben den oben diskutierten schwerwiegenden Folgen durch erhöhte HbA1c-Werte korrelieren Schwankungen des HbA1c-Wertes ihrerseits mit einer erhöhten Sterblichkeit und frühzeitiger Hospitalisierung (Walker et al., 2017).

Als Endpunkte, die direkt wie indirekt den Grad der Blutzuckerkontrolle und somit die auf den Patienten wirkende Glukosetoxizität erheben, sind die untengenannten Operationalisierungen zur Bestimmung der glykämischen Variabilität als patientenrelevant zu sehen. Im Zusammenhang mit der Entwicklung neuartiger Insulinarten gibt auch die EMA an, dass Endpunkte zur glykämischen Variabilität im Verbund mit der Erhebung des HbA1c-Wertes oder anderer relevanter klinischer Parameter als patientenrelevant erachtet werden (European Medicines Agency, 2018). Da auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Rationale abzuleiten ist, dass die Art der Maßnahmen zur Senkung der glykämischen Variabilität einen Einfluss auf die daraus resultierenden positiven Effekte haben, ist diese Aussage aus Sicht von AstraZeneca auf die Entwicklung anderer Wirkstoffklassen und Verfahren übertragbar.

Folgende patientenrelevante und valide Operationalisierungen der glykämischen Variabilität werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels

Eine Auswertung der bereits erwähnten DCCT-Studie ergab, dass der mittlere Blutzuckerspiegel einen verlässlichen Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt (Kilpatrick et al., 2008). Dabei hat eine Erhöhung des mittleren Blutzuckerspiegels um 1 mg/dL einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos um 11% zur Folge. Der Endpunkt war in den DEPICT-Studien operationalisiert als absolute Änderung des mittleren Blutzuckers von Studienbeginn bis Woche 24.

Standardabweichung des mittleren Blutzuckers

Eine weitere Auswertung der DCCT-Studie ergab, dass eine Verringerung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers eine Reduktion des Risikos für wiederkehrende Hypoglykämien darstellt (Kilpatrick et al., 2007b). Eine Verringerung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers bedeutet für den Patienten auch eine Reduktion von Blutzuckerspitzen im hyperglykämischen Bereich und damit auch weniger Zeit im hyperglykämischen Bereich insgesamt. Der Endpunkt war in den DEPICT-Studien operationalisiert als absolute Änderung der Standardabweichung verfügbarer Messungen des mittleren Blutzuckers von Studienbeginn bis Woche 24.

MAGE

Der Endpunkt war in den DEPICT-Studien operationalisiert als absolute Änderung in der MAGE von Studienbeginn bis Woche 24. Er erfasst die mittlere Amplitude der Glukoseexkursionen, d. h. der Glukoseschwankungen sowohl nach oben als auch nach unten und gibt somit die glykämische Variabilität wieder, welche wie oben beschrieben einen großen Einfluss auf mikrovaskuläre Komplikationen, Lebensqualität, kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität hat.

Zeit mit Blutzuckerspiegel im Zielbereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL

Der Konsensusbericht eines Steering Committees aus mehreren amerikanischen Fachgesellschaften definiert die Zeit im Zielbereich als prozentualen Anteil der Zeit, in dem der Blutzucker zwischen 70 und 180 mg/dL liegt, und empfiehlt die Verwendung dieses Endpunkts in der Entwicklung und Bewertung von Therapien des Typ-1-Diabetes (Agiostratidou et al., 2017).

Die reduzierte Schwankungsbreite der Glukosewerte, insbesondere die Zunahme der Zeit im Zielbereich, stellt für den Patienten eine zusätzliche subjektive Sicherheit dar, die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Das sich daraus ergebende Gefühl der Sicherheit wird durch den Patienten direkt wahrgenommen, der Endpunkt ist somit in hohem Maße patientenrelevant. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt daher für Patienten mit kontinuierlicher Glukosemessung, die Zeit im Zielbereich als eigenständigen Parameter der Stoffwechselkontrolle zu erfassen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

In einer kürzlich veröffentlichten Auswertung der DCCT-Studie, welche Daten zu 1.440 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren einschloss, konnte eine starke Korrelation zwischen der Zeit im Zielbereich und dem Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen nachgewiesen werden. So zeigte sich für eine Verringerung der Zeit im Zielbereich um 10 Prozentpunkte eine Erhöhung des Risikos für Retinopathien um 64% und des Risikos für Mikroalbuminurie um 40%. Die Autoren folgern aus diesen Ergebnissen, dass dieser Parameter als wichtigster Endpunkt neben dem HbA1c in klinischen Studien erhoben werden sollte (Beck et al., 2019).

Der Endpunkt war in den DEPICT-Studien operationalisiert als absolute Änderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt von Studienbeginn bis Woche 24.

Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich ≤70 mg/dL

Der Schwellenwert von 70 mg/dL war in den SAP der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zur Bestätigung symptomatischer Hypoglykämien präspezifiziert (AstraZeneca, 2018c; AstraZeneca, 2018d) und wird hierfür auch von IQWiG und G-BA herangezogen (G-BA, 2015a; IQWiG, 2015a). Demzufolge ist auch die Zeit, die der Patient unterhalb dieses Schwellenwertes zubringt, patientenrelevant, da in dieser Zeit jederzeit die Gefahr einer symptomatischen, im ungünstigsten Fall sogar einer schweren Hypoglykämie besteht. Der Endpunkt war operationalisiert als absolute Änderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL liegt von Studienbeginn bis Woche 24.

Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie nennt das Vermeiden von Stoffwechselentgleisungen, wie z. B. schwerer Hyperglykämien oder Hypoglykämien, als eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

In den DEPICT-Studien wurde die Häufigkeit der vom Patienten wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien direkt bestimmt. Hierzu wurden die Items 2 (betreffend Hyperglykämien) und 3 (betreffend Hypoglykämien) des DTSQ herangezogen (zum Aufbau und der Validität des DTSQ s. u) (Bradley, 1994). Hierbei bewertet der Patient die Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien auf einer 7-stufigen Likert-Skala. Diese reicht von 0 (Wahrnehmung von Hyperglykämien bzw. Hypoglykämien zu keiner Zeit) bis hin zu 6 (Wahrnehmung von Hyperglykämien bzw. Hypoglykämien die meiste Zeit).

Die beiden Items des DTSQ-Fragebogens spiegeln daher direkt die vom Patienten wahrgenommene Symptomatik wider. Die Endpunkte zur Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien sind somit per definitionem als patientenrelevant zu sehen.

Gewichtsveränderung

Eine Auswertung der DCCT-Studie zeigt, dass das metabolische Syndrom, dessen wichtigste Komponente die zentrale Adipositas darstellt, im Studienverlauf unter intensivierter Insulintherapie stärker ansteigt als unter konventioneller Therapie (Kilpatrick et al., 2007a).

Dabei stieg die Prävalenz eines BMI ≥25 kg/m^2 bei konventioneller Therapie von 27,9% auf 45,0%, während sie unter intensiver Therapie deutlich stärker, nämlich von 25,6% auf 61,0% anstieg. Die DCCT-Studie zeigt deutlich, dass die – heute für Typ-1-Diabetes allgemein übliche – intensivierte Insulintherapie langfristig eine erhebliche Gewichtszunahme mit sich bringt. Dabei ist die Gewichtszunahme eine direkte Folge der Insulintherapie und korreliert mit der Menge des eingesetzten Insulins (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Zwar bringt die Zunahme des metabolischen Syndroms unter intensiver Insulintherapie aufgrund des entgegengerichteten Effekts der besseren Blutzuckersenkung in der DCCT-Studie keine Erhöhung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen mit sich (Kilpatrick et al., 2007a). Eine finnische Querschnittstudie zeigt jedoch eine deutliche Korrelation des metabolischen Syndroms sowie aller seiner Einzelkomponenten mit diabetischer Nephropathie und schlechter Blutzuckerkontrolle (Thorn et al., 2005). Die Langzeit-Nachbeobachtung der DCCT-Studie zeigt außerdem langfristig ein erhöhtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit stärkerer Gewichtszunahme (Purnell et al., 2017).

Darüber hinaus geht das metabolische Syndrom mit der Entwicklung einer Insulinresistenz einher, die wiederum mikro- und makrovaskuläre Komplikationen und eine erhöhte Mortalität zur Folge hat (Chillaron et al., 2014).

Die Deutsche S3-Leitlinie empfiehlt daher, alle Komponenten des metabolischen Syndroms auch bei Typ-1-Diabetes konsequent zu behandeln (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Auch die EMA betont die Wichtigkeit der Vermeidung von Gewichtszunahmen bei Typ-1-Diabetes (European Medicines Agency, 2018).

Darüber hinaus werden Gewichtsveränderungen vom Patienten auch unmittelbar wahrgenommen und sind daher direkt patientenrelevant.

Insulindosisreduktion

Die Therapie des Typ-1-Diabetes mellitus erfolgt durch eine lebenslange Substitution körpereigenen Insulins (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Im Zuge dieser gelingt selbst erfahrenen Patienten oft keine dauerhafte, im Normbereich liegende Einstellung des Blutzuckerspiegels. Die wesentliche Folge der Zufuhr einer übermäßigen Menge Insulins ist dabei das Auftreten von Hypoglykämien, welche mit schwerwiegenden Komplikationen wie Krämpfen oder Koma einhergehen können und deren Vermeidung die Leitlinie als eine der größten Herausforderungen beim Erreichen eines normnahen Blutzuckerspiegels sieht (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Eine weitere Folge einer langfristigen Insulintherapie ist die damit oft einhergehende Gewichtszunahme (Purnell et al., 1998; Chillaron et al., 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Da die Erstmanifestation des Typ-1-Diabetes mellitus meist noch im Jugendalter auftritt, bedeutet dies für Patienten eine jahrzehntelange Therapie. Patienten, die bereits seit vielen Jahren eine Insulintherapie erhalten, weisen daher oft ein höheres Risiko für Übergewicht auf. Dies zeigt sich auch in der zunehmenden Prävalenz von Übergewicht unter Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (Evans et al., 2000; Ridderstrale et al., 2006; Conway et al., 2010). Auch die in den DEPICT-Studien eingeschlossenen Patienten wiesen zu Baseline in allen Armen einen mittleren BMI von ca. 28 kg/m^2 auf (Tabelle 4-10).

Die Möglichkeit einer Reduktion der täglich notwendigen Insulindosis, durch einen Wirkstoff mit nur geringem intrinsischem Hypoglykämierisiko, welcher eine erhöhte renale Zuckerausscheidung bewirkt und somit einer Gewichtszunahme entgegenwirkt, stellt daher aus Patientensicht einen wünschenswerten und wichtigen Therapieeffekt dar.

Therapiezufriedenheit

Nach Angaben des IQWiG kann die Angabe der Patientenzufriedenheit ergänzend zur Bestimmung patientenrelevanter Zielgrößen herangezogen werden, sofern dabei auch gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden (IQWiG, 2017). Nach Ansicht von AstraZeneca sind unter den als patientenrelevant anzusehenden gesundheitsbezogenen Aspekten auch solche zu verstehen, die sich direkt auf die Anwendbarkeit des Arzneimittels oder auf die sachgemäße Umsetzung der medizinisch notwendigen Vorgaben in der Anwendung des Arzneimittels auswirken. Eine ausreichende Therapiezufriedenheit, Anwendbarkeit und Praktikabilität in der Therapie sind dabei elementare Voraussetzungen. Die Therapiezufriedenheit mit einer lebenslang erforderlichen Behandung beeinflusst den Alltag des Patienten unmittelbar und wirkt sich deshalb auch auf seine Lebensqualität aus.

Gerade die Therapie des Typ-1-Diabetes verlangt ein hohes Maß an Compliance, Eigenverantwortung und Verständnis der Erkrankung. Die zur Behandlung notwendigen Maßnahmen wie die häufige Bestimmung des Blutzuckerspiegels oder das Bestimmen bzw. zeitliche Abstimmen der notwendigen Insulindosis sind vergleichsweise komplex, sodass selbst erfahrene Patienten noch gesundheitlich bedrohliche glykämische Entgleisungen erleben. Neben den mikro- oder makrovaskulären Folgekomplikationen bei dauerhaft falscher Behandlung kann im Extremfall bereits eine einmalige falsche oder ausbleibende Anwendung zu schwerwiegenden Komplikationen bis hin zum Tod führen. Die Therapie des Typ-1-Diabetes unterscheidet sich damit von vielen anderen Therapieformen in einer aus Patientensicht deutlich schwierigeren Umsetzung der notwendigen therapeutischen Maßnahmen. Der Akzeptanz und Zufriedenheit mit der Behandlung ist demnach ein deutlich höherer Stellenwert zuzusprechen als bei der Therapie vieler anderer Erkrankungen und die Therapiezufriedenheit daher als patientenrelevant anzusehen (Speight et al., 2009).

Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)

Der DTSQ ist ein weit verbreiteter und validierter Fragebogen zur Messung der Therapiezufriedenheit bei Diabetes mellitus, der u. a. von der World Health Organization (WHO) und der internationalen Diabetes Föderation empfohlen wird (Bradley, 1994; Saisho, 2018). Auch das IQWiG zieht diesen Endpunkt in seinen Abschlussberichten zur Bewertung kurz- bzw. langwirksamer Insulinanaloga zurate (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010). Der DTSQ gliedert sich in acht 7-stufige Items und umfasst eine Skala von 0–36 Punkten, wobei höhere Werte eine höhere Therapiezufriedenheit anzeigen. Von der Berechnung des Geamtscores ausgenommen werden dabei zwei Items (Frage 2 und 3), welche die vom Patienten wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien adressieren. Da diese anders als die sechs Items, welche den Gesamtscore bilden, nicht die Therapiezufriedenheit, sondern die direkt durch den Patienten wahrgenommene Häufigkeit der Symptomatik abbilden, werden diese im vorliegenden Dosser als Einzelitems in der Dimension Morbidität dargestellt. Der

Gesamtscore aus den Antworten zu den übrigen sechs Items adressiert Fragen nach der Zufriedenheit mit der Behandlung, der Praktikabilität bzw. Flexibilität der Behandlung, der Zufriedenheit mit dem eigenen Verständnis des Diabetes und der Frage, ob man die derzeitige Behandlung weiterführen bzw. weiterempfehlen würde. Der Patient bewertet dabei seine Therapiezufriedenheit auf einer Likert-Skala von 0 (sehr zufrieden) bis 6 (sehr unzufrieden).

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand der Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG (IQWiG, 2017) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

EQ-VAS (EQ-5D-3L)

Der EQ-5D-3L ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands, welches für gesundheitsökonomische Evaluationen verwendet wird, bestehend aus zwei Teilen: EQ-VAS und dem EQ-5D-3L-Index. Dabei bildet EQ-VAS den Gesundheitszustand ab, während die Nutzwertskala die Lebensqualität beleuchtet. Im vorliegenden Dossier wird die EQ-VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustands herangezogen. Die EQ-VAS reicht von einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Der Behandlungserfolg bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch den Patienten selbst anhand der EQ-VAS vorgenommen.

Der EQ-5D ist ein häufig in Studien zum Typ-1-Diabetes eingesetztes Messinstrument und wird von verschiedenen HTA-Behörden (wie dem NICE) als präferiertes Messinstrument angesehen (Smith-Palmer et al., 2016). Auch der G-BA hat die VAS des EQ-5D in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren (u. a. für Typ-2-Diabetes) bereits zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2015b; G-BA, 2016c; G-BA, 2016b; G-BA, 2016a).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Vermeiden von diabetesbedingten Minderungen der Lebensqualität ist eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung von Typ-1-Diabetes-Patienten (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG (IQWiG, 2017) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Hypoglycemia Fear Survey (HFS)-II Worry Subscale

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde im vorliegenden Dossier der krankheitsspezifische Fragebogen HFS-II Worry Subscale herangezogen Der Fragebogen wurde in seiner ersten Variante ursprünglich für Patienten mit Typ-1-Diabetes entwickelt und besteht aus zwei Subskalen zur Angst vor Hypoglykämien („worries“) und zum Vermeidungsverhalten („behavior“). Die überarbeitete Version HFS-II ist entsprechend aufgebaut und wurde für beide Subskalen als valide eingestuft (Gonder-Frederick et al., 2011).

Eine Validierung der deutschen Fassung des Fragebogens liegt vor (Schipfer et al., 2016). Die Subskala zur Erhebung der Angst vor Hypoglykämien besteht aus 18 Fragen und wird auf einer Skala von 0 bis 4 gemessen, wobei der Wert 0 für „Niemals“ steht und der Wert 4 für „Fast immer“. Je höher der daraus resultierende Gesamtscore ist desto größer ist die Angst des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien.

Eine validierte Minimal Important Difference (MID) des HFS-II für Typ-1-Diabetes existiert derzeit nicht. Für Typ-2-Diabetes wurde - je nach angewandtem Verfahren- eine MID zwischen 2-5,8 Punkten (verteilungsbasiertes Verfahren und ankerbasiertes Verfahren) vorgeschlagen (Stargardt et al., 2009). Aufgrund der im Vergleich zu Typ-2-Diabetes-Patienten tendenziell häufiger auftretenden Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist die Übertragbarkeit der MID zwischen beiden Formen des Diabetes mit Unsicherheit behaftet.

Unerwünschte Ereignisse

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (GCP, 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 (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, 2017).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

Der Nutzenbewertung für Dapagliflozin im Anwendungsgebiet Typ-1-Diabetes liegen die beiden zulassungsrelevanten Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zugrunde. Bei den Studien handelt es sich um sogenannte Zwillingsstudien, die einem identischen Protokoll (hinsichtlich Studiendesign, Einschlusskriterien) folgen.

Entsprechend der Empfehlung zur Methodik der Evidenz-Synthese in Situationen, in denen nur wenige Studien vorliegen (Bender et al., 2018) wurde für die DEPICT-Studien ein gemeinsamer Effekt angenommen und für die Meta-Analysen zu den einzelnen Endpunkten jeweils ein Modell mit festen Effekten (FEM) verwendet. Die Annahme eines gemeinsamen Effekts wird in dieser Situation als gerechtfertigt angesehen, da es sich um Replikationsstudien handelt.

Meta-Analysen mit festen Effekten wurden zum einen auf der Basis individueller Patientendaten durchgeführt, indem bei den statistischen Analysen jeweils die Studie als Faktor in die statistischen Modelle aufgenommen wurde. Darüber hinaus wurden auch Meta-Analysen

[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

auf der Basis aggregierter Daten unter Verwendung eines FEM durchgeführt. Hierfür wurden das R-Paket Meta, Version 4.9-2 (Schwarzer, 2015) oder der Review Manager (RevMan) verwendet. Meta-Analysen auf der Basis aggregierter Daten dienten ausschließlich der Visualisierung der Resultate der Einzelstudien mit Hilfe von Forest-Plots. Für die Nutzenbewertung maßgeblich sind die Ergebisse der IPD Meta-Analysen.

Zur Untersuchung der Heterogenität der Behandlungseffekte wurden im Rahmen der IPD-Meta-Analyse Interaktionstests (Interaktionsterm: Behandlung×Studie) durchgeführt. Bei stetigen Zielvariablen wurde ein Interaktionstest auf Basis aller Werte über den gesamten Studienverlauf berechnet, bei dichotomen Zielvariablen wurde der Interaktionstest hingegen auf Basis der Daten des jeweiligen Zeitpunkts berechnet. Die p-Werte der entsprechenden Tests wurden im Dossier berichtet. Wegen des identischen Studienprotokolls der DEPICT-Studien wurden grundsätzlich zusammenfassende Schätzer berechnet, auch wenn der Interaktionstest einen p-Wert unter 0,05 lieferte. Die Interpretierbarkeit der Schätzer wurde in diesem Fall kritisch diskutiert.

Die Einschätzung der statistischen Heterogenität für aggregierte Daten erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2-Statistik (Higgins et al., 2003). Anhand der I^2-Statistik wurde eine grobe Einschätzung der Heterogenität anhand der Kategorien *wahrscheinlich unbedeutend* [0-40%], *mittelmäßig* [30-60%], *substanziell* [50-90%] und *erheblich* [75-100%] vorgenommen (IQWiG, 2017).

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, 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 wurden neben den primären Analysen auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen dargestellt. Auf eine Variation der meta-analytischen Methodik wurde verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für die Zielpopulation gemäß Zulassung wurden Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden auf Grundlage der IPD-Meta-Analyse über den

gesamten Studienverlauf berechnet. Falls ein Endpunkt nur für eine Studie verfügbar war, so wurde der Interaktionstest auf Basis dieser Studie berechnet.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte nicht. Auch wurden 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 wurden nur für die primäre Analysemethode präsentiert. Für Sensitivitätsanalysen wie Variation in der Ersetzung fehlender Werte wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Lieferte 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. War der p-Wert <0,05, so wurden unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen angenommen und die Ergebnisse wurden separat berichtet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

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

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation wurden 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 wurden auschließlich zum jeweils letzten vorliegenden Zeitpunkt eines Endpunkts berichtet, da auch der Zusatznutzen nur vom jeweils letzten vorliegenden Zeitpunkt eines Endpunkts abgeleitet wird.

Für die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (<35 Jahre/≥35 Jahre)
- Alter (<50 Jahre/≥50 Jahre)
- Region (Nordamerika/Lateinamerika/Europa/Asien)
- HbA1c-Ausgangswert (<8,0% vs. ≥8,0% bis <9,0% vs. ≥9,0%)

- HbA1c-Ausgangswert (≥7,5% bis <9,0% vs. ≥9,0% bis ≤10,5%)
- Methode der Insulinverabreichung (Multiple Daily Injections [MDI] vs. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion [CSII])
- Gebrauch von CGM (ja vs. nein)

Die Subgruppenanalysen nach den Merkmalen Geschlecht und Alter sind gemäß Dossiervorlage erforderlich und wurden daher für alle Endpunkte der Studien dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum) wurden keine Subgruppenanalysen nach Zentrum durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse nach Ländern wurde durch eine Subgruppenanalyse nach Region ersetzt, aufgrund der zu geringen Patientenanzahl in manchen Ländern.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Diabeteserkrankung war für die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 nicht erforderlich. Die Einteilung der Schweregradstufen richtet sich beim Typ-1-Diabetes bei den intensiver zu behandelnden Stufen in erster Linie nach der Notwendigkeit der Insulingabe. In die DEPICT-Studien wurden ausschließlich Typ-1-Diabetes-Patienten mit absolutem Insulinmangel eingeschlossen, die somit alle dem gleichen Schweregrad zuzuordnen sind.

Eine Subgruppenanalyse nach Insulinart (Humaninsulin versus Insulinanaloga) wurde nicht durchgeführt, da die Art des verwendeten Insulins in den Studien nicht systematisch erfasst wurde. Zudem spielt Humaninsulin heute in der Therapie des Typ-1-Diabetes eine eher untergeordnete Rolle. In der deutschen S3-Leitlinie wird Humaninsulin zwar noch als Behandlungsoption aufgeführt, es wird aber darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Insulinanaloga zu einer im Tagesverlauf gleichmäßigeren Blutglukosesenkung führt und dass bei strengen Therapiezielen der Einsatz von Insulinanaloga mit Vorteilen hinsichtlich HbA1c-Absenkung sowie dem Risiko für Hypoglykämien assoziiert ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Für den primären Endpunkt der Studien (Veränderung des HbA1c zu Woche 24, Repeated-Measurements-Modell [MMRM]) waren Subgruppenanalysen nach Alter (<35 Jahre vs. ≥35 Jahre und <50 Jahre vs. ≥50 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ethnische Herkunft (weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere), Ethnizität (Lateinamerikaner vs. Nicht-Lateinamerikaner), Methode der Insulinverabreichung (MDI vs. CSII), Gebrauch von CGM (ja vs. nein), HbA1c-Ausgangswert (≥7,5% bis <9,0% vs. ≥9,0% bis ≤10,5%) und BMI (≤23 kg/m^2 vs. >23 kg/m^2 bis ≤25 kg/m^2 vs. >25 kg/m^2 bis ≤27 kg/m^2 vs. >27 kg/m^2 bis ≤30 kg/m^2 vs. >30 kg/m^2) präspezifiziert. Zusätzlich war für Studie DEPICT 2 eine weitere Subgruppenanalyse nach Herkunft (Japaner vs. Nicht-Japaner) präspezifiziert.

Die für den primären Endpunkt präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Ethnizität (Lateinamerikaner vs. Nicht-Lateinamerikaner) wurde für die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt aufgrund von einer zu geringen

Patientenzahl in der Gruppe der Nicht-Lateinamerikaner in beiden Studien, sowie einer zu hohen Anzahl an fehlenden Werten, ob ein Patient lateinamerikanischer Herkunft ist, in beiden Studien (72,2% der Patienten über beide Studienarme in der Studie DEPICT 1 und 60,7% der Patienten in Studie DEPICT 2). Auch auf eine Subgruppenanalyse nach ethnischer Herkunft wird aufgrund der ungleichen Verteilung der Subgruppenkategorien verzichtet. Zudem wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Herkunft (Japaner vs. Nicht-Japaner) verzichtet.

Auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen nach BMI wurde ebenfalls verzichtet, da die Zielpopulation bereits auf einen BMI ≥27kg/m^2 eingegrenzt ist und somit keine weiteren Subgruppenanalysen erforderlich sind.

Die Wahl der Grenzen für die Subgruppenanalysen nach dem HbA1c-Ausgangswert (≥7,5% bis <9,0% vs. ≥9,0% bis ≤10,5% und <8,0% vs. ≥8,0% bis <9,0% vs. ≥9,0%) entsprechen der in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 präspezifizierten Grenzen.

Subgruppenanalysen wurden in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wie im SAP präspezifiziert nur für die primären Analysen dargestellt. Für Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nur ergänzend zu den primären Analysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse herangezogen wurden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

Ein indirekter Vergleich ist nicht notwendig, da zwei direkt vergleichende Studien (DEPICT 1 und DEPICT 2) vorlagen.

[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
MB102072	Ja	Ja	Abgeschlossen	2 Wochen	Dapagliflozin (1 mg) Dapagliflozin (2,5 mg) Dapagliflozin (5 mg) Dapagliflozin (10 mg) Placebo
MB102229 (DEPICT 1)	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	Dapagliflozin (5 mg) Dapagliflozin (10 mg) Placebo
MB102230 (DEPICT 2)	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	Dapagliflozin (5 mg) Dapagliflozin (10 mg) Placebo
D1695C00001	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	Part A: Dapagliflozin (5 mg) Dapagliflozin (10 mg) Placebo Part B: Dapagliflozin (5 mg) Dapagliflozin (10 mg)
1973 (NCT02962492)	Nein	Ja	Laufend	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg) Exenatide (5 mg) Placebo Dapagliflozin (10 mg) +Exenatide (5 mg)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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.

Stand der Information ist der 13.02.2019.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MB102072	Studiendauer zu kurz
D1695C00001	Studiendauer zu kurz (Part A) Falsche Vergleichstherapie (Part B)
1973 (NCT02962492)	Studiendauer zu kurz

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.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin am 14.02.2019 ergab insgesamt 1.821 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 542 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 1.279 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 1.275 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Auf Volltextebene wurde eine Publikation ausgeschlossen. Es wurden drei Publikationen für zwei relevante Studien identifiziert (Dandona et al., 2017; Dandona et al., 2018; Mathieu et al., 2018).

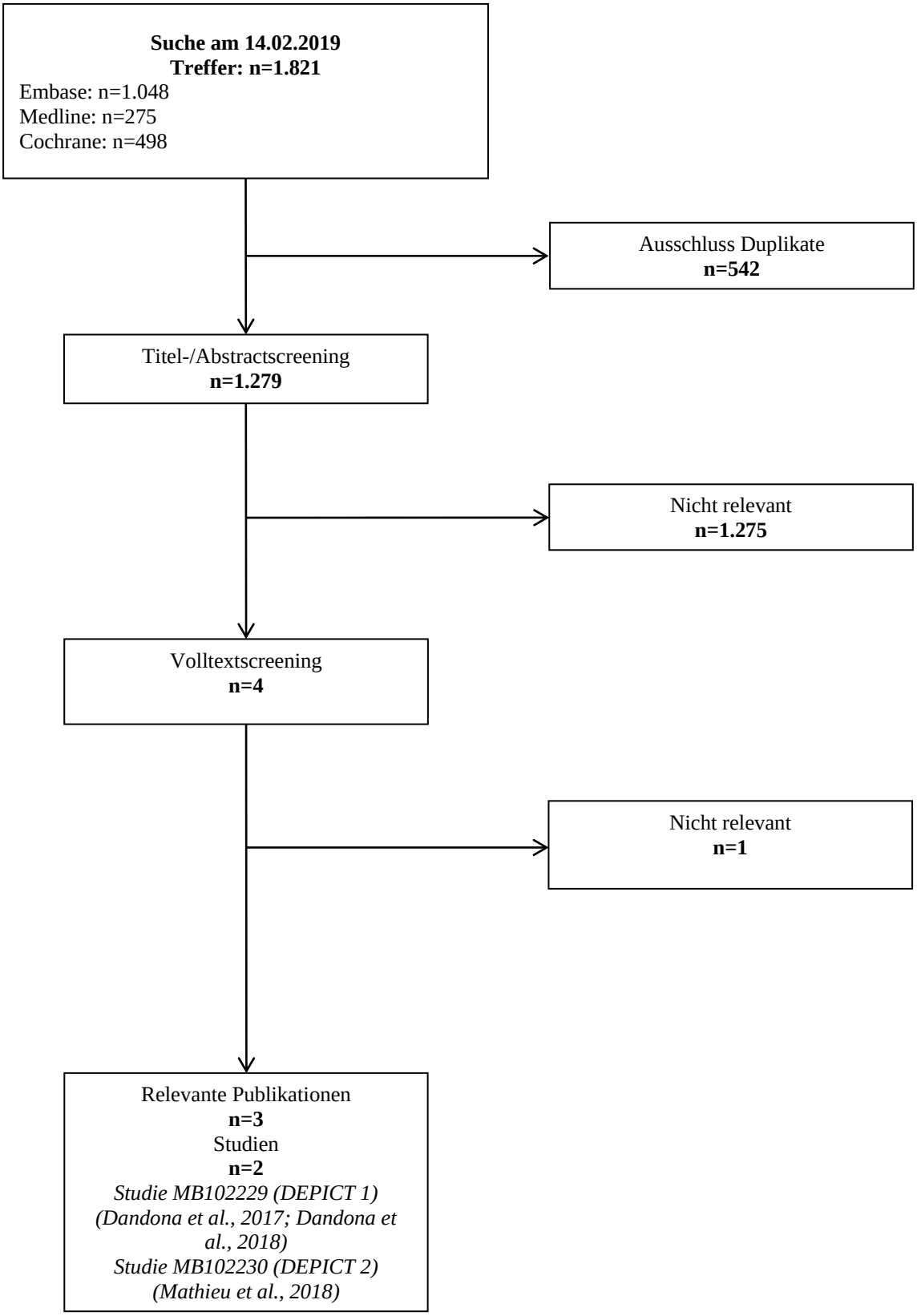

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) 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 4-6: 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)**
MB102229 (DEPICT 1)	Clinicaltrials.gov [NCT02268214] (ClinicalTrials.gov, 2018) ICTRP [DRKS00009951] (ICTRP, 2019) [NCT02268214] (ICTRP, 2018b) EU-CTR [2013-004674-97] (EU-CTR, 0000b) PharmNet.Bund [2013-004674-97] (PharmNet.Bund, 0000a)	Ja	Ja	Abgeschlossen
MB102230 (DEPICT 2)	Clinicaltrials.gov [NCT02460978] (ClinicalTrials.gov, 2019) ICTRP [NCT02460978] (ICTRP, 2018a) EU-CTR [2014-004599-49] (EU-CTR, 0000a) PharmNet.Bund [2014-004599-49] (PharmNet.Bund, 0000b)	Ja	Nein	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Stand der Information ist der 13.02.2019.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (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)						
MB102229 (DEPICT 1)	Ja	Ja	Nein	Ja (AstraZeneca, 2018b; AstraZeneca, 2018a)	Ja Clinicaltrials.gov [NCT02268214] (ClinicalTrials.gov, 2018) ICTRP [DRKS00009951] (ICTRP, 2019) [NCT02268214] (ICTRP, 2018b) EU-CTR [2013-004674-97] (EU-CTR, 0000b) PharmNet.Bund [2013-004674-97] (PharmNet.Bund, 0000a)	Ja (Dandona et al., 2017; Dandona et al., 2018)
MB102230 (DEPICT 2)	Ja	Ja	Nein	Ja (AstraZeneca, 2018g; AstraZeneca, 2018f)	Ja Clinicaltrials.gov [NCT02460978] (ClinicalTrials.gov, 2019) ICTRP [NCT02460978] (ICTRP, 2018a) EU-CTR [2014-004599-49] (EU-CTR, 0000a) PharmNet.Bund [2014-004599-49] (PharmNet.Bund, 0000b)	Ja (Mathieu et al., 2018)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (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])**
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-8: 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**
DEPICT 1	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit T1DM, die seit mindestens 12 Monaten Insulin zu sich nehmen (≥0,3 IU/kg/Tag). Der HbA1c der Patienten liegt zu Beginn der Studie zwischen ≥7,5% und ≤10,5%.	Insulin+ Dapagliflozin (5 mg) (n=259+18)[a] Insulin+ Dapagliflozin (10 mg) (n=259+37)[a] Insulin+ Placebo (n=260) Relevante Teilpopulation: Insulin+ Dapagliflozin (5 mg) (n=145+14)[a] Insulin+ Placebo (n=154)	Lead-in-Periode: 8 Wochen Behandlungsdauer: 52 Wochen (24 Wochen ST-Periode + 28 Wochen LT-Periode) Sicherheits-Follow-up: 4 Wochen	Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Rumänien, Schweden, Spanien, Ungarn, USA 11.11.2014 – 25.08.2017	**Primärer Endpunkt:** Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis zu Woche 24 **Sekundäre Endpunkte/ weitere Endpunkte:** - Prozentuale Veränderung in der täglichen Gesamtdosis von Insulin von Studienbeginn zu Woche 24 - Prozentuale Veränderung des Körpergewichts von Studienbeginn zu Woche 24 - Veränderung des mittleren Blutzuckers von Studienbeginn zu Woche 24 - Veränderung in der MAGE des mittleren Blutzuckers von Studienbeginn zu Woche 24 - Prozentuale Veränderung im mittlerem Blutzucker, welcher im Intervall >70 mg/dL und ≤180 mg/dL

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**
						liegt von Studienbeginn zu Woche 24 - Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Reduktion erreichen ≥0,5% ohne schwere hypoglykämische Ereignisse von Studienbeginn zu Woche 24 - Anteil an Patienten mit einem hypoglykämischen Ereignis und die Häufigkeit und Schwere der hypoglykämischen Ereignisse - Beurteilung der Sicherheit und Toleranz durch Bewertung der unerwünschten Ereignisse, Vitalparameter, diabetischen Ketoazidose-Ereignisse, Befunde aus ärztlichen Untersuchungen, EKG und Laborparameter - Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Reduktion ≥0,5% erreichen von Studienbeginn zu Woche 24 Veränderung des FPG von Studienbeginn zu Woche 24

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**
DEPICT 2	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit T1DM, die seit mindestens 12 Monaten Insulin zu sich nehmen (≥0,3 U/kg/Tag). Der HbA1c der Patienten liegt zu Beginn der Studie zwischen ≥7,5% und ≤10,5%.	Insulin+ Dapagliflozin (5 mg) (n=271) Insulin+ Dapagliflozin (10 mg) (n=270) Insulin+ Placebo (n=272) Relevante Teilpopulation: Insulin+ Dapagliflozin (5 mg) (n=127) Insulin+ Placebo (n=135)	Lead-in-Periode: 8 Wochen Behandlungsdauer: 52 Wochen (24 Wochen ST-Periode + 28 Wochen LT-Periode) Sicherheits-Follow-up: 4 Wochen	Argentinien, Belgien, Chile, Deutschland, Großbritannien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, USA 08.07.2015-18.04.2018	**Primärer Endpunkt:** Absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis zu Woche 24 **Sekundäre Endpunkte/ weitere Endpunkte:** - Prozentuale Veränderung in der täglichen Gesamtdosis von Insulin von Studienbeginn zu Woche 24 - Prozentuale Veränderung des Körpergewichts von Studienbeginn zu Woche 24 - Veränderung des mittleren Blutzuckers von Studienbeginn zu Woche 24 - Veränderung in der MAGE des mittleren Blutzuckers von Studienbeginn zu Woche 24 - Prozentuale Veränderung des mittleren Blutzuckers, welcher im Intervall >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt von Studienbeginn zu Woche 24

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**
						- Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Reduktion erreichen ≥0,5% ohne schwere hypoglykämische Ereignisse von Studienbeginn zu Woche 24 - Anteil an Patienten mit einem hypoglykämischen Ereignis und die Häufigkeit und Schwere der hypoglykämischen Ereignisse - Beurteilung der Sicherheit und Toleranz durch Bewertung der unerwünschten Ereignisse, Vitalparameter, diabetischen Ketoazidose-Ereignisse, Befunde aus ärztlichen Untersuchungen, EKG und Laborparameter - Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Reduktion ≥0,5% erreichen von Studienbeginn zu Woche 24 Veränderung des FPG von Studienbeginn zu Woche 24
a: Aufgrund eines Randomisierungsfehlers wurde die Anzahl der randomisierten Patienten um 55 erhöht. Die ersten 55 Patienten wurden für die primäre Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.						

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**
EKG: Elektrokardiogramm; FPG: Nüchternplasmaglukose; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; LT: Long-Term; MAGE: Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion; ST: Short-Term; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus						

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

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlung-scharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
DEPICT 1	Insulin (individuelle MDI- oder CSII-Injektion) + Dapagliflozin (5 mg, einmal täglich, oral)	Insulin (individuelle MDI- oder CSII-Injektion) + Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral)	Insulin (individuelle MDI- oder CSII-Injektion) + Placebo	Dauer der Behandlung: 52 Wochen (24 Wochen ST-Periode + 28 Wochen LT-Periode) 8-wöchige Vorbehandlung, um die Diabeteskontrolle zu optimieren, basierend auf dem individuellen Patientenbedürfnis zur glykämischen Kontrolle (einschließlich Hyperglykämien und Hypoglykämien). Follow-up-Phase:4 Wochen nach der letzten Studienmedikation
DEPICT 2	Insulin (individuelle MDI- oder CSII-Injektion) + Dapagliflozin (5 mg, einmal täglich, oral)	Insulin (individuelle MDI- oder CSII-Injektion) + Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral)	Insulin (individuelle MDI- oder CSII-Injektion) + Placebo	Dauer der Behandlung: 52 Wochen (24 Wochen ST-Periode + 28 Wochen LT-Periode) 8-wöchige Vorbehandlung, um die Diabeteskontrolle zu optimieren, basierend auf dem individuellen Patientenbedürfnis zur glykämischen Kontrolle (einschließlich Hyperglykämien und Hypoglykämien). Follow-up-Phase:4 Wochen nach der letzten Studienmedikation
CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; LT: Long-Term; MDI: Multiple Daily Injections; ST: Short-Term				

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

Studie	**DEPICT 1**		**DEPICT 2**	
	Insulin+ Dapagliflozin N=259	**Insulin+Placebo N=260**	**Insulin+ Dapagliflozin N=271**	**Insulin+Placebo N=272**
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	41,9 (14,08)	42,7 (13,57)	42,7 (13,35)	43,0 (13,73)
Median	42,0	44,0	43,0	42,0
Min - Max	18 – 74	18 – 72	18 – 75	18 – 74
Altersklassen, N (%)				
<65	244 (94,2)	246 (94,6)	258 (95,2)	261 (96,0)
65 bis <75	15 (5,8)	14 (5,4)	12 (4,4)	11 (4,0)
≥75	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Altersklassen, N (%)				
<35	93 (35,9)	78 (30,0)	81 (29,9)	84 (30,9)
35 bis <50	80 (30,9)	91 (35,0)	94 (34,7)	95 (34,9)
≥50	86 (33,2)	91 (35,0)	96 (35,4)	93 (34,2)
Geschlecht, N (%)				
Männlich	111 (42,9)	132 (50,8)	118 (43,5)	119 (43,8)
Weiblich	148 (57,1)	128 (49,2)	153 (56,5)	153 (56,3)
Ethnie, N (%)				
Kaukasisch	248 (95,8)	249 (95,8)	210 (77,5)	208 (76,5)
Schwarz	5 (1,9)	3 (1,2)	4 (1,5)	1 (0,4)
Asiatisch	0 (0,0)	1 (0,4)	57 (21,0)	59 (21,7)
Andere	6 (2,3)	7 (2,7)	0 (0,0)	4 (1,5)
Körpergewicht (kg)				
Mittelwert (SD)	80,97 (18,369)	84,36 (18,332)	78,74 (17,384)	78,88 (18,867)
Median	78,60	81,95	76,20	76,95
Min - Max	47,5 – 184,8	50,0 – 156,4	48,5 – 124,4	44,6 – 154,0
BMI (kg/m^2), N (%)				
≤23	39 (15,1)	32 (12,3)	58 (21,4)	52 (19,1)
>23 - ≤25	36 (13,9)	38 (14,6)	42 (15,5)	44 (16,2)
>25 - ≤27	39 (15,1)	38 (14,6)	47 (17,3)	45 (16,5)
>27 - ≤30	63 (24,3)	63 (24,2)	59 (21,8)	50 (18,4)
>30	82 (31,7)	89 (34,2)	65 (24,0)	81 (29,8)

Studie	**DEPICT 1**		**DEPICT 2**	
	Insulin+ Dapagliflozin N=259	**Insulin+Placebo N=260**	**Insulin+ Dapagliflozin N=271**	**Insulin+Placebo N=272**
BMI (kg/m²)				
Mittelwert (SD)	28,36 (5,804)	28,62 (5,251)	27,27 (5,128)	27,62 (5,414)
Median	27,70	28,00	26,60	26,90
Min - Max	18,3 – 65,8	18,4 – 43,6	18,6 – 45,0	18,7 – 53,5
Geografische Region, N (%)				
Nordamerika	68 (26,3)	70 (26,9)	96 (35,4)	89 (32,7)
Lateinamerika	30 (11,6)	25 (9,6)	41 (15,1)	33 (12,1)
Europa	146 (56,4)	161 (61,9)	79 (29,2)	92 (33,8)
Asien/Pazifik	15 (5,8)	4 (1,5)	55 (20,3)	58 (21,3)
Dauer der Diabeteserkrankung (Jahre)				
N[a]	259	260	262	261
Mittelwert (SD)	19,69 (12,035)	21,23 (12,190)	19,35 (11,785)	18,98 (11,653)
Median	18,31	19,07	17,60	16,51
Min - Max	1,1 – 61,3	0,1 – 65,8	0,0 – 58,6	0,1 – 54,2
HbA1c-Ausgangswert (%)				
Mittelwert (SD)	8,53 (0,711)	8,53 (0,672)	8,45 (0,693)	8,43 (0,645)
Median	8,40	8,50	8,30	8,30
Min - Max	7,5 – 10,3	7,5 – 10,4	7,5 – 10,9	7,5 – 10,6
HbA1c-Klassen, N (%)				
<8,0%	66 (25,5)	62 (23,8)	69 (25,5)	76 (27,9)
≥8,0% bis <9,0%	126 (48,6)	131 (50,4)	142 (52,4)	135 (49,6)
≥9,0%	67 (25,9)	67 (25,8)	60 (22,1)	61 (22,4)
Insulin-Ausgangswert (IU/kg)				
N[a]	259	260	271	271
Mittelwert (SD)	0,760 (0,5168)	0,738 (0,2525)	0,726 (0,2634)	0,712 (0,2367)
Median	0,690	0,687	0,672	0,685
Min - Max	0,02 – 7,83	0,33 – 2,12	0,32 – 1,74	0,20 – 1,41
Methode der Insulinverabreichung, N (%)				
MDI	162 (62,5)	165 (63,5)	179 (66,1)	180 (66,2)
CSII	97 (37,5)	95 (36,5)	92 (33,9)	92 (33,8)
Gebrauch von CGM, N (%)				
Ja	85 (32,8)	86 (33,1)	88 (32,5)	85 (31,3)
Nein	174 (67,2)	174 (66,9)	183 (67,5)	187 (68,8)

Studie	**DEPICT 1**		**DEPICT 2**	
	Insulin+ Dapagliflozin N=259	**Insulin+Placebo N=260**	**Insulin+ Dapagliflozin N=271**	**Insulin+Placebo N=272**
GFR (mL/min/1,73 m^2) , N (%)				
<60	10 (3,9)	16 (6,2)	9 (3,3)	6 (2,2)
60 bis <90	129 (49,8)	112 (43,1)	127 (46,9)	127 (46,7)
≥90	120 (46,3)	132 (50,8)	135 (49,8)	139 (51,1)
Kreatinin-Clearance (mL/min), N (%)				
<60	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,7)	0 (0,0)
60 bis <90	41 (15,8)	31 (11,9)	50 (18,5)	53 (19,5)
≥90	218 (84,2)	228 (87,7)	219 (80,8)	219 (80,5)
a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Ausgangswert BMI: Body Mass Index; CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IU: International Unit; MDI: Multiple Daily Injections; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Zielpopulation zu Randomisierung– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie	**DEPICT 1**		**DEPICT 2**	
	Insulin+ Dapagliflozin N=145	**Insulin+Placebo N=154**	**Insulin+ Dapagliflozin N=127**	**Insulin+Placebo N=135**
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	45,8 (13,19)	44,9 (13,42)	43,1 (13,01)	45,2 (13,42)
Median	47,0	46,0	44,0	46,0
Min - Max	18 - 74	18 - 72	18 - 75	18 - 74
Altersklassen, N (%)				
<65	135 (93,1)	144 (93,5)	121 (95,3)	128 (94,8)
65 bis <75	10 (6,9)	10 (6,5)	5 (3,9)	7 (5,2)
≥75	0	0	1 (0,8)	0
Altersklassen, N (%)				
<35	35 (24,1)	37 (24,0)	37 (29,1)	35 (25,9)
35 bis <50	49 (33,8)	56 (36,4)	44 (34,6)	45 (33,3)
≥50	61 (42,1)	61 (39,6)	46 (36,2)	55 (40,7)
Geschlecht, N (%)				
Männlich	62 (42,8)	82 (53,2)	51 (40,2)	62 (45,9)
Weiblich	83 (57,2)	72 (46,8)	76 (59,8)	73 (54,1)

Studie	**DEPICT 1**		**DEPICT 2**	
	Insulin+ Dapagliflozin N=145	**Insulin+Placebo N=154**	**Insulin+ Dapagliflozin N=127**	**Insulin+Placebo N=135**
Ethnie, N (%)				
Kaukasisch	138 (95,2)	150 (97,4)	110 (86,6)	114 (84,4)
Schwarz	5 (3,4)	2 (1,3)	4 (3,1)	1 (0,7)
Asiatisch	0	0	13 (10,2)	17 (12,6)
Andere	2 (1,4)	2 (1,3)	0	3 (2,2)
Körpergewicht (kg)				
Mittelwert (SD)	90,90 (17,362)	94,05 (16,186)	91,59 (14,133)	91,57 (16,829)
Median	87,80	92,30	90,90	87,60
Min - Max	65,4 – 184,8	66,1 – 156,4	53,8 – 124,4	60,0 – 154,0
BMI (kg/m^2), N (%)				
≤30	63 (43,4)	65 (42,2)	62 (48,8)	54 (40,0)
>30	82 (56,6)	89 (57,8)	65 (51,2)	81 (60,0)
BMI (kg/m^2)				
Mittelwert (SD)	31,97 (5,159)	31,94 (4,063)	31,52 (4,083)	31,76 (4,447)
Median	30,70	30,90	30,40	30,80
Min - Max	27,1 – 65,8	27,0 – 43,6	27,0 – 45,0	27,0 – 53,5
Geografische Region, N (%)				
Nordamerika	43 (29,7)	52 (33,8)	62 (48,8)	57 (42,2)
Lateinamerika	7 (4,8)	6 (3,9)	16 (12,6)	13 (9,6)
Europa	81 (55,9)	94 (61,0)	36 (28,3)	49 (36,3)
Asien/Pazifik	14 (9,7)	2 (1,3)	13 (10,2)	16 (11,9)
Dauer der Diabeteserkrankung (Jahre)				
N[a]	145	154	122	129
Mittelwert (SD)	21,43 (12,101)	23,09 (12,427)	20,10 (10,300)	21,25 (11,677)
Median	20,33	21,51	19,41	20,14
Min - Max	1,2 – 59,8	1,1 – 65,8	1,8 – 52,7	0,1 – 54,2
HbA1c-Ausgangswert (%)				
Mittelwert (SD)	8,51 (0,674)	8,42 (0,591)	8,35 (0,576)	8,39 (0,636)
Median	8,40	8,30	8,30	8,30
Min - Max	7,5 – 10,3	7,5 – 10,2	7,5 – 10,2	7,5 – 10,6
HbA1c-Klassen, N (%)				
<8,0%	32 (22,1)	41 (26,6)	36 (28,3)	43 (31,9)
≥8,0% bis <9,0%	80 (55,2)	83 (53,9)	73 (57,5)	64 (47,4)

Studie	**DEPICT 1**		**DEPICT 2**	
	Insulin+ Dapagliflozin N=145	**Insulin+Placebo N=154**	**Insulin+ Dapagliflozin N=127**	**Insulin+Placebo N=135**
≥9,0%	33 (22,8)	30 (19,5)	18 (14,2)	28 (20,7)
Insulin-Ausgangswert (IU/kg)				
Mittelwert (SD)	0,793 (0,6439)	0,765 (0,2812)	0,773 (0,2841)	0,747 (0,2512)
Median	0,711	0,707	0,704	0,722
Min - Max	0,36 – 7,83	0,33 – 2,12	0,36 – 1,74	0,32 – 1,41
Methode der Insulinverabreichung, N (%)				
MDI	83 (57,2)	89 (57,8)	69 (54,3)	79 (58,5)
CSII	62 (42,8)	65 (42,2)	58 (45,7)	56 (41,5)
Gebrauch von CGM, N (%)				
Ja	42 (29,0)	46 (29,9)	46 (36,2)	35 (25,9)
Nein	103 (71,0)	108 (70,1)	81 (63,8)	100 (74,1)
GFR (mL/min/1,73 m^2), N (%)				
<60	7 (4,8)	13 (8,4)	8 (6,3)	5 (3,7)
≥60 bis <90	82 (56,6)	73 (47,4)	60 (47,2)	73 (54,1)
≥90	56 (38,6)	68 (44,2)	59 (46,5)	57 (42,2)
Kreatinin-Clearance (mL/min), N (%)				
<60	0	1 (0,6)	0	0
≥60 bis <90	16 (11,0)	11 (7,1)	7 (5,5)	19 (14,1)
≥90	129 (89,0)	142 (92,2)	120 (94,5)	116 (85,9)

a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Ausgangswert

BMI: Body Mass Index; CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; FAS: Full Analysis Set; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; IU: International Unit; MDI: Multiple Daily Injections; SD: Standardabweichung

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

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

Beschreibung der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2

Bei den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 handelte es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin verglichen mit Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin. Die Teilnehmer der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 waren erwachsene Männer und Frauen mit Typ-1-Diabetes mellitus, die sich seit mindestens

12 Monaten Insulin verabreichten und einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn von ≥7,5% und ≤10,5% aufwiesen. Die Patienten wurden randomisiert zu einer der drei Behandlungsgruppen und mit einer individuellen Dosis Insulin und Dapagliflozin (5 mg/Tag) oder einer individuellen Dosis Insulin und Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder einer individuellen Dosis Insulin und Placebo behandelt.

Die Patienten erhielten 8 Wochen vor Randomisierung eine Optimierung der Insulintherapie, um ihre Diabeteskontrolle zu verbessern, basierend auf dem individuellen Patientenbedürfnis zur glykämischen Kontrolle (einschließlich Hyperglykämien und Hypoglykämien) und um die Variabilität des Blutzuckerprofils und die Frequenz der hypoglykämischen Episoden zu Studienbeginn festzustellen. Die Optimierung der Insulintherapie fand dabei nach Ermessen des Arztes auf Basis der durch den Patienten gemessenen Blutglukosewerte und im Einklang mit den individuellen Bedürfnissen des Patienten sowie den lokalen Leitlinien statt. Auch im Verlauf der Studien konnte die Insulindosis nach ebendiesen Kriterien durch den Arzt angepasst werden. Um das initiale Risiko von Hypoglykämien zu senken, wurde für Tag 1 der Studienmedikation durch die Studienprotokolle eine Reduktion der Insulindosis um bis zu 20% empfohlen. Diese war nicht obligatorisch und oblag bezüglich Zeitpunkt und Ausmaß dem Ermessen des Arztes. Grundsätzlich wurde im Anschluss an jede initiale Insulindosisreduktion versucht, eine Rücktitration auf die Ausgangsdosis (Baseline) zu erreichen. In den ersten Tagen nach Gabe der Studienmedikation fand eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers und der notwendigen Insulindosis mit Visiten an Tag 1, 2, 4, Woche 1, Tag 10 und Woche 2 statt, um Patienten schnellstmöglich auf eine optimale Indulindosis einstellen zu können. Das Vorgehen wurde durch die EMA akzeptiert, sodass eine Reduktion der Insulindosis auch in der Fachinformation empfohlen wird (AstraZeneca GmbH, 2019).

Nach der je 52-wöchigen Behandlung, welche in eine 24-wöchige Short-Term (ST)-Periode und eine 28-wöchigen Long-Term (LT)-Periode getrennt wird, wurden die Patienten für weitere 4 Wochen nachbeobachtet, um weitere Untersuchungen bezüglich der Sicherheit zu erlauben.

Der jeweils primäre Studienendpunkt war der Vergleich der absoluten Veränderung des HbA1c-Wertes nach 24 Wochen von Insulin+Dapagliflozin (5 mg) sowie Insulin+Dapagliflozin (10 mg) versus Insulin+Placebo. Sekundäre Endpunkte der beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 waren u. a. der Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien erreichen, der Vergleich der Veränderung des Körpergewichts sowie der prozentuale Anteil der Zeit, in der sich der mittlere Blutzucker des Patienten im Intervall >70 mg/dL und ≤180 mg/dL befindet. Neben sekundären Endpunkten wurde die Sicherheit wie beispielsweise der Vergleich der Raten an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien, der Therapien Insulin+Dapagliflozin im Vergleich mit Insulin+Placebo umfassend erfasst, ebenso wie die Veränderung der Lebensqualität sowie die Veränderung der täglichen Insulindosis der Patienten während der Studienlaufzeit.

Im Folgenden werden der Zulassung entsprechend für beide Studien ausschließlich die Studienarme Insulin+Dapagliflozin (5 mg) und Insulin+Placebo betrachtet. Der Studienarm Insulin+Dapagliflozin (10 mg) wird im Weiteren nicht berücksichtigt, da die Therapie in diesem Studienarm nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist.

Definition der Zielpopulation der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2

Die Zielpopulation für Dapagliflozin 5 mg im vorliegenden Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation folgendermaßen definiert: Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m^2, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Gemäß den Ein- und Auschlussskriterien wurden in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 erwachsene Patienten von 18 bis 75 Jahren eingeschlossen mit einem diagnostizierten Typ-1-Diabetes mellitus 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.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-8-056) führt der G-BA aus, dass zur Identifikation von Patienten mit Typ-1-Diabetes das Heranziehen eines C-Peptid-Wertes von <0,7 ng/mL (≙0,23 nmol/L) als alleiniges Einschlusskriterium kritisch gesehen wird (G-BA (Löbker), 2015). In den DEPICT-Studien war neben dem Vorliegen eines ebensolchen C-Peptid-Wertes eine vorangegangene Diagnose Typ-1-Diabetes eine grundsätzliche Vorausetzung für den Studieneinschluss. Auf Basis der vorliegenden Evidenzlage, welche die Eignung eines C-Peptid-Grenzwertes von <0,2nmol/L zur Diagnose des Typ-1-Diabetes stützt (Leighton et al., 2017), ist auch das Heranziehen eines C-Peptid-Wertes wie in den DEPICT-Studien umgesetzt, als geeignetes unterstützendes Diagnosekriterium zu sehen. Die Anforderungen des G-BA nach einer sicher zu stellenden Diagnose Typ-1-Diabetes wurden in den beiden Studien demnach umgesetzt.

Im Anwendungsgebiet als Zugabe zu Insulin bildet die hier analysierte Teilpopulation der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 anhand der Ein- und Ausschlusskriterien die Zielpopulation für Forxiga® 5 mg nach Fachinformation hinreichend ab. Die Studien wurden des Weiteren bezüglich der Kriterien Alter, Kreatinin-Clerarance, GFR und Schleifendiuretika für die Zielpopulation überprüft.

Charakterisierung der Zielpopulation der Studie DEPICT 1

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika in der Studie DEPICT 1 waren in der Studienpopulation aufgrund der Randomisierung zwischen den beiden Behandlungsgruppen Insulin+Dapagliflozin bzw. Insulin+Placebo ausgeglichen (siehe Tabelle 4-11).

In der Zielpopulation lag das mittlere Alter in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bei 45,8 Jahren und in der Insulin+Placebo-Gruppe bei 44,9 Jahren. Der Anteil der Frauen lag bei 57,2% bzw. 46,8%. Auch der Anteil an kaukasischen Patienten war mit einem Anteil von 95,2% bzw. 97,4% vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen. Das Gewicht der Patienten war mit 90,90 kg in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe geringfügig niedriger als in der Insulin+Placebo-Gruppe mit 94,05 kg. Der zugehörige BMI lag bei 31,97 kg/m^2 bzw. 31,94 kg/m^2. Die Mehrheit

der Patienten in beiden Studienarmen wurde in Europa behandelt (Insulin+Dapagliflozin: 55,9%, Insulin+Placebo: 61,0%). Weitere 29,7%, bzw. 33,8% wurden in Nordamerika behandelt, 4,8% bzw. 3,9% in Lateinamerika und 9,7% bzw. 1,3% in Asien/Pazifik. Die mittlere Dauer der Diabeteserkrankung betrug 21,43 bzw. 23,09 Jahre. Auch der HbA1c-Ausgangswert war mit 8,51% bzw. 8,42% vergleichbar. Die Insulindosis wies zu Randomisierung einen Mittelwert von 0,793 IU (International Unit)/kg in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und 0,765 IU/kg in der Insulin+Placebo-Gruppe auf. Die Methode der Insulinverabreichung war zu 57,2% bzw. 57,8% MDI und zu 42,8% bzw. 42,2% CSII. Etwa 30% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen haben Gebrauch von CGM gemacht. Der GFR-Ausgangswert war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Der GFR-Ausgangswert lag bei 38,6% bzw. 44,2% der Patienten bei ≥90 mL/min/1,73 m^2. Bei 56,6% bzw. 47,4% der Patienten lag der GFR-Ausgangswert bei 60 bis <90 mL/min/1,73 m^2.

Charakterisierung der Zielpopulation der Studie DEPICT 2

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation der Studie DEPICT 2 waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen Insulin+Dapagliflozin und Insulin+Placebo aufgrund der Randomisierung ähnlich (siehe Tabelle 4-11).

In der Zielpopulation lag das mittlere Alter in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bei 43,1 Jahren und in der Insulin+Placebo-Gruppe bei 45,2 Jahren. Der Anteil der Frauen lag bei 59,8% bzw. 54,1%. Die Mehrheit der Patienten war kaukasisch mit einem Anteil von 86,6% bzw. 84,4%. Weitere 10,2% bzw. 12,6% der Patienten waren asiatisch. Das mittlere Gewicht lag bei 91,59 kg bzw. 91,57 kg und der mittlere BMI bei 31,52 kg/m^2 bzw. 31,76 kg/m^2. Die Herkunft der Patienten war über beide Behandlungsgruppen vergleichbar (48,8% bzw. 42,2% aus Nordamerika, 12,6% bzw. 9,6% aus Lateinamerika, 28,3%, bzw. 36,3% aus Europa und 10,2% bzw. 11,9% aus Asien/Pazifik). Die mittlere Dauer der Diabeteserkrankung betrug 20,10 bzw. 21,25 Jahre. Auch der HbA1c-Ausgangswert war mit 8,35%, bzw. 8,39% vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Der mittlere Insulin-Ausgangswert lag in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bei 0,773 IU/kg und in der Insulin+Placebo-Gruppe bei 0,747 IU/kg. Die Methode der Insulinverabreichung lag dabei bei 54,3% bzw. 58,5% durch MDI und bei 45,7% bzw. 41,5% durch CSII. In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe haben 36,2% der Patienten Gebrauch von CGM gemacht, während in der Insulin+Placebo-Gruppe 25,9% der Patienten waren. Der GFR-Ausgangswert lag bei 46,5% bzw. 42,2% der Patienten bei ≥90 mL/min/1,73 m^2. Bei 47,2% bzw. 54,1% der Patienten lag der GFR-Ausgangswert bei 60 bis <90 mL/min/1,73 m^2.

Vergleichbarkeit der Zielpopulationen der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulationen der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 waren hinsichtlich des Alters der Patienten, des Geschlechts, des Körpergewichts, bzw. BMI, der Dauer der Diabeteserkrankung, des HbA1c-Ausgangswertes, des Insulin-Ausgangswertes, der Methodik der Insulinverabreichung, des

Gebrauchs von CGM und der GFR zu Studienbeginn ähnlich (siehe Tabelle 4-11). In der geografischen Region der Patienten unterscheiden sich die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 geringfügig. 55,9% bzw. 61,0% der Patienten der Studie DEPICT 1 kamen aus Europa und 9,7% bzw. 1,3% der Patienten aus Asien/Pazifik. In der Studie DEPICT 2 kamen 28,3% bzw. 36,3% aus Europa und 10,2% bzw. 11,9% der Patienten aus Asien/Pazifik.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der Studienpopulationen sowie der Zielpopulationen der eingeschlosssenen Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 entsprechen weitestgehend denen der Patienten in Deutschland (KV Rheinland-Pfalz, 2008):

Das mittlere Alter in den DEPICT-Studien betrug etwa 43 Jahre, in der Zielpopulation mit BMI ≥27kg/m^2 etwa 45 Jahre. Das entspricht dem Durchschnittsalter der Patienten in Deutschland (44 Jahre).

Die mittlere Erkrankungsdauer in den DEPICT-Studien betrug etwa 20 Jahre, in der Zielpopulation etwa 21 Jahre. Das liegt nur geringfügig über der durchschnittlichen Erkrankungsdauer der Patienten in Deutschland (17 Jahre).

Die Studienpopulationen der DEPICT-Studien unterscheiden sich von den Patienten in Deutschland hinsichtlich des HbA1c-Ausgangswertes, der im Durchschnitt in Deutschland bei 7,4%, in den DEPICT-Studien hingegen bei etwa 8,5% (Zielpopulation 8,4%) liegt. Dies liegt daran, dass entsprechend der Zulassung von Dapagliflozin (AstraZeneca GmbH, 2019) nur Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle in die Studien eingeschlossen wurden. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt individuelle HbA1c-Zielwerte unterhalb von 7,5% (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Somit sind die Patienten der DEPICT-Studien nach den in Deutschland gültigen Kriterien eindeutig unzureichend eingestellt und erfüllen somit die Voraussetzung der Zulassung von Dapagliflozin.

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Häufigkeit von Typ-1-Diabetes sind gering (van der Linde et al., 2014). Die ausgewogene Geschlechterverteilung in den DEPICT-Studien (ca. 53% bzw. ca. 56% Frauenanteil in der Studienpopulation, ca. 57% bzw. ca. 60% in der Zielpopulation) entspricht somit dem deutschen Versorgungskontext.

Die große Mehrheit der Patienten der DEPICT-Studien ist kaukasischer Abstammung (ca. 96% bzw. ca. 77%; in der Zielpopulation ca. 96% bzw. 85%). Auch dies entspricht den Verhältnissen in Deutschland.

Die genannten Charakteristika unterscheiden sich in den DEPICT-Studien nur unwesentlich zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation mit BMI ≥27kg/m^2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse nicht nur für die Studienpopulation, sondern auch für die Zielpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Mit Ausnahme der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich für keinen der im Dossier dargestellten Endpunkte eine Effektmodifikation durch die Region. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Wirkung von Dapagliflozin nicht von der Region abhängt und die Ergebnisse der DEPICT-Studien somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nach allen genannten Kriterien von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlosssenen Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: 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			
DEPICT 1	Ja*	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DEPICT 2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

* Ja, außer der anfängliche Randomisierungsfehler der ersten 55 Patienten aufgrund eines Systemfehlers. Diese Patienten blieben in der Studie und wurden in die Safety-Analysen eingeschlossen, aber wurden aus dem FAS entfernt.
FAS: Full Analysis Set

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 handelte es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde mit einer computergenerierten Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive Voice Response System (IVRS). Die Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab

definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studienpopulation. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingeschätzt.

Auch durch die Eingrenzung auf Patienten mit einem BMI ≥27kg/m^2 ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial. Die Einschränkung der Patienten erfolgte anhand der Patientencharakteristika zu Studienbeginn und stellt somit keinen Bruch der Randomisierung dar.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DEPICT 1, DEPICT 2)

Studie	Gesamt-mortalität	Ausmaß der Blutzucker-kontrolle (HbA1c)	Gemeinsame Betrachtung der Blutzucker-kontrolle und der Hypo-glykämien	Kontinu-ierliche Glukose-überwachung	Wahr-nehmung von Hyper-glykämien und Hypo-glykämien	Gewichts-ver-änderung
DEPICT 1	Nein*	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
DEPICT 2	Nein*	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

* Mortalität wurde in der Studie DEPICT 1 und in der Studie DEPICT 2 nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse untersucht.
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DEPICT 1, DEPICT 2) – Fortsetzung

Studie	Insulin-reduktion	Therapie-zufriedenheit	Gesundheits-zustand	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
DEPICT 1	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
DEPICT 2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

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.

4.3.1.3.1.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	Anhand der absoluten Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn (Woche 0) bis Woche 24 (primärer Studienendpunkt) bzw. Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS; gemessen zu Studienbeginn, Woche 4, 8, 12, 18, 24, 32, 40, 48 und 52). Sekundäre Sensitivitätsanalysen: Anhand der absoluten Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn (Woche 0) bis Woche 24 bzw. Woche 52, ausgenommen Messzeitpunkte, die nach einer 25%igen Auftitrierung von Insulin erzielt worden sind (mittels Repeated-Measurements-Analyse und LOCF, FAS). Anhand der absoluten Änderung des HbA1c-Wertes (in %) ungeachtet Behandlungsabbrüche der Patienten von Studienbeginn (Woche 0) bis Woche 24 bzw. Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS). Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 24 bzw. Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn (sekundärer Studienendpunkt).
DEPICT 2	Siehe Operationalisierung zu DEPICT 1
FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; 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 4-16: 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
DEPICT 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DEPICT 2	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.

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wurde in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 als Differenz des adjustierten Mittelwertes der HbA1c-Werte zu Woche 24 und Woche 52 berechnet (Repeated-Measurements-Analyse, gemischtes Modell) und war zu Woche 24 der

primäre Endpunkt der Studien. Der primäre Endpunkt der beiden Studien wird neben den Daten zu Woche 52 entsprechend der Studienmethodik zusätzlich zum Zeitpunkt der prädefinierten konfirmatorischen Analyse zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Wirksamkeitsmessung zu Studienbeginn und mindestens einer Wirksamkeitsmessung nach Studienmedikationseinnahme (Full Analysis Set [FAS]). Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden neben den primären Analysen auch die in den Studien geplanten Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Weiterhin wurde für die Veränderung des HbA1c-Wertes eine Responder-Analyse durchgeführt. Dafür wird der Anteil der Patienten mit einer präspezifzierten HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 24 bzw. Woche 52 zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) anhand des HbA1c-Wertes in den Studien 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.

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 zusammenfassen

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (24 Wochen)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[b]	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N[c]**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N[b]**	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N[c]**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Repeated-Measurements-Analyse[a,d], *short term treatment period*; FAS											
DEPICT 1	144	8,50 (0,666)	136	8,02 (0,867)	-0,48 (0,0760)	153	8,42 (0,588)	134	8,36 (0,875)	-0,06 (0,0765)	**-0,43 (0,0899) [-0,60; -0,25]**
DEPICT 2	126	8,35 (0,579)	119	7,94 (0,729)	-0,39 (0,0656)	132	8,37 (0,622)	118	8,40 (0,843)	0,05 (0,0654)	**-0,44 (0,0775) [-0,59; -0,29]**
Gepoolt (p*=0,4824)	270	8,43 (0,630)	255	7,98 (0,805)	-0,44 (0,0503)	285	8,40 (0,604)	252	8,38 (0,859)	-0,01 (0,0506)	**-0,44 (0,0600) [-0,55; -0,32]**
Sensitivitätsanalysen:											
Repeated-Measurements-Analyse[a,d] ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind, FAS											
DEPICT 1	140	8,47 (0,646)	124	8,00 (0,852)	-0,49 (0,0773)	150	8,42 (0,591)	107	8,35 (0,879)	0,00 (0,0797)	**-0,49 (0,0928) [-0,67; -0,31]**
DEPICT 2	124	8,33 (0,553)	115	7,92 (0,702)	-0,40 (0,0652)	128	8,36 (0,620)	107	8,41 (0,804)	0,05 (0,0662)	**-0,45 (0,0777) [-0,60; -0,30]**
Gepoolt (p*=0,6416)	264	8,40 (0,607)	239	7,96 (0,783)	-0,45 (0,0507)	278	8,39 (0,604)	214	8,38 (0,841)	0,02 (0,0520)	**-0,47 (0,0610) [-0,59; -0,35]**

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[b]	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N[c]**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N[b]**	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N[c]**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Repeated-Measurements-Analyse[a], ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung, FAS											
DEPICT 1	144	8,50 (0,666)	141	8,02 (0,866)	-0,48 (0,0756)	153	8,42 (0,588)	137	8,37 (0,874)	-0,06 (0,0762)	**-0,42 (0,0896) [-0,59; -0,24]**
DEPICT 2	126	8,35 (0,579)	123	7,95 (0,728)	-0,37 (0,0650)	133	8,37 (0,626)	123	8,39 (0,833)	0,05 (0,0646)	**-0,42 (0,0764) [-0,57; -0,27]**
Gepoolt (p*=0,5203)	270	8,43 (0,630)	264	7,99 (0,804)	-0,43 (0,0501)	286	8,40 (0,605)	260	8,38 (0,853)	-0,01 (0,0503)	**-0,42 (0,0596) [-0,54; -0,30]**

a: Das Repeated-Measurements-Modell enthält die Terme Behandlung, HbA1c-Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktionsterm bestehend aus Behandlung und Woche sowie den Interaktionsterm bestehend aus HbA1c-Ausgangswert und Woche. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

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 24.

d: HbA1c-Werte, die mehr als 8 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über die gesamte *short term treatment period.m*

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Studie DEPICT 1

In den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurde das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle anhand der Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 24 mittels einer Repeated-Measurements-Analyse untersucht. Bei Betrachtung der primären Analyse basierend auf dem FAS zeigt sich in Studie DEPICT 1 nach 24 Wochen eine deutliche Reduktion des HbA1c in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe: Ausgehend von einem mittlerem HbA1c vor Behandlung von 8,50% bzw. 8,42% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. der Insulin+Placebo-Gruppe, wurde der HbA1c in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe um durchschnittlich 0,48% gesenkt, in der Insulin+Placebo-Gruppe betrug die durchschnittliche HbA1c-Reduktion 0,06%. Der Unterschied von -0,43% zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]:-0,43 [-0,60; -0,25]) und zudem von klinischer Relevanz. Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der primären Wirksamkeitsanalyse zu untersuchen. Im Rahmen dieser Wirksamkeitsanalysen konnten gleichgerichtete Ergebnisse gezeigt werden, welche die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse bestätigen.

Studie DEPICT 2

In Studie DEPICT 2 zeigt sich ausgehend von einem mittleren HbA1c vor Behandlung von 8,35% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. 8,37% in der Insulin+Placebo-Gruppe eine durchschnittliche Senkung des HbA1c von 0,39% bzw. ein Anstieg von 0,05% zu Woche 24. Der Unterschied der primären Wirksamkeitsanalyse von -0,44% zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,44 [-0,59; -0,29]) und zudem von klinischer Relevanz. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Robustheit der primären Analyse zeigen gleichgerichtete Ergebnisse, welche die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse bestätigen.

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien zeigt sich für den primären Endpunkt Änderung des HbA1c-Wertes (in %) nach 24 Wochen analog zu den Einzelstudienergebnissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,44 [-0,55; -0,32]). Damit übertrifft die Placebo-adjustierte HbA1c-Senkung mit Insulin+Dapagliflozin zu Woche 24 die von der Zulassungsbehörde EMA für den HbA1c definierte klinische Relevanzschwelle von 0,3% (European Medicines Agency, 2012; European Medicines Agency, 2018).

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[b]	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N[c]**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N[b]**	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N[c]**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
52 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Repeated-Measurements-Analyse[a,d], FAS											
DEPICT 1	144	8,50 (0,666)	128	8,17 (0,947)	-0,35 (0,0854)	153	8,42 (0,588)	121	8,50 (1,073)	0,07 (0,0863)	**-0,43 (0,1056) [-0,63; -0,22]**
DEPICT 2	126	8,35 (0,579)	105	8,18 (0,832)	-0,16 (0,0751)	132	8,37 (0,622)	103	8,43 (0,896)	0,10 (0,0755)	**-0,26 (0,0942) [-0,45; -0,08]**
Gepoolt (p*=0,8951)	270	8,43 (0,630)	233	8,17 (0,895)	-0,26 (0,0572)	285	8,40 (0,604)	224	8,47 (0,994)	0,08 (0,0579)	**-0,34 (0,0717) [-0,48; -0,20]**
Sensitivitätsanalysen:											
Repeated-Measurements-Analyse[a,d] ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind, FAS											
DEPICT 1	140	8,47 (0,646)	111	8,15 (0,908)	-0,35 (0,0880)	150	8,42 (0,591)	88	8,48 (1,095)	0,14 (0,0931)	**-0,49 (0,1126) [-0,71; -0,27]**
DEPICT 2	124	8,33 (0,553)	98	8,15 (0,785)	-0,17 (0,0784)	128	8,36 (0,620)	87	8,53 (0,874)	0,16 (0,0816)	**-0,32 (0,1013) [-0,52; -0,12]**
Gepoolt (p*=0,7828)	264	8,40 (0,607)	209	8,15 (0,851)	-0,26 (0,0591)	278	8,39 (0,604)	175	8,51 (0,989)	0,14 (0,0622)	**-0,40 (0,0763) [-0,55; -0,25]**

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[b]	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N[c]**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N[b]**	**Ausgangs-wert (in %) MW (SD)**	**N[c]**	**Endwert (in %) MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
52 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Repeated-Measurements-Analyse[a], ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung, FAS											
DEPICT 1	144	8,50 (0,666)	133	8,16 (0,948)	-0,34 (0,0844)	153	8,42 (0,588)	128	8,50 (1,054)	0,08 (0,0854)	**-0,42 (0,1041) [-0,63; -0,22]**
DEPICT 2	126	8,35 (0,579)	117	8,18 (0,823)	-0,13 (0,0738)	133	8,37 (0,626)	114	8,42 (0,884)	0,11 (0,0741)	**-0,24 (0,0918) [-0,42; -0,06]**
Gepoolt (p*=0,8975)	270	8,43 (0,630)	250	8,17 (0,890)	-0,24 (0,0562)	286	8,40 (0,605)	242	8,46 (0,977)	0,09 (0,0569)	**-0,33 (0,0700) [-0,47; -0,19]**

a: Das Repeated-Measurements-Modell enthält die Terme Behandlung, HbA1c-Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktionsterm bestehend aus Behandlung und Woche sowie den Interaktionsterm bestehend aus HbA1c-Ausgangswert und Woche. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

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: HbA1c-Werte, die mehr als 8 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Studie DEPICT 1

Die exploratorische 52-Wochen-Analyse bestätigt die Ergebnisse der konfirmatorischen 24-Wochen-Analyse des HbA1c. Von Studienbeginn zu Woche 52 zeigt sich in dieser Studie eine durchschnittliche adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes von -0,35% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und 0,07% in der Insulin+Placebo-Gruppe. Der Behandlungsunterschied von -0,43% ist statistisch signifikant zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,43 [-0,63; -0,22]) und zudem von klinischer Relevanz. Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Wirksamkeitsanalyse zu untersuchen. Im Rahmen dieser Wirksamkeitsanalysen konnten gleichgerichtete Ergebnisse gezeigt werden, welche die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse bestätigen.

Studie DEPICT 2

Die exploratorische 52-Wochen-Analyse bestätigt die Ergebnisse der konfirmatorischen 24-Wochen-Analyse des HbA1c. In Studie DEPICT 2 zeigt sich ausgehend von einem mittleren HbA1c vor Behandlung von 8,35% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe, bzw. 8,37% in der Insulin+Placebo-Gruppe, eine durchschnittliche Senkung des HbA1c von 0,16%, bzw. ein Anstieg von 0,10% zu Woche 52. Der Unterschied von -0,26% zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,26 [-0,45; -0,08]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Robustheit zeigen gleichgerichtete Ergebnisse, welche die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse bestätigen.

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien zu Woche 52 zeigt sich für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Wertes (in %) analog zu den Einzelstudienergebnissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]:-0,34 [-0,48; -0,20]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse. Damit übertrifft die Placebo-adjustierte HbA1c-Senkung mit Insulin+Dapagliflozin zu Woche 52 die von der Zulassungsbehörde EMA definierte klinische Relevanzschwelle von 0,3% (European Medicines Agency, 2012; European Medicines Agency, 2018).

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.

Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 24

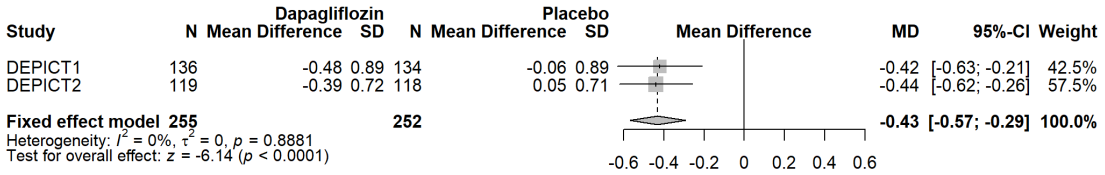

Abbildung 2: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes basierend auf der *short term treatment period* (MMRM, FAS) zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den primären Studienendpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 24 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,8881) (Abbildung 2). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,43 [-0,57; -0,29]).

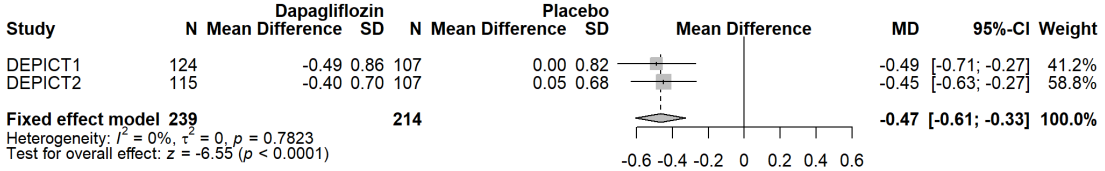

Abbildung 3: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind (MMRM, FAS) zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

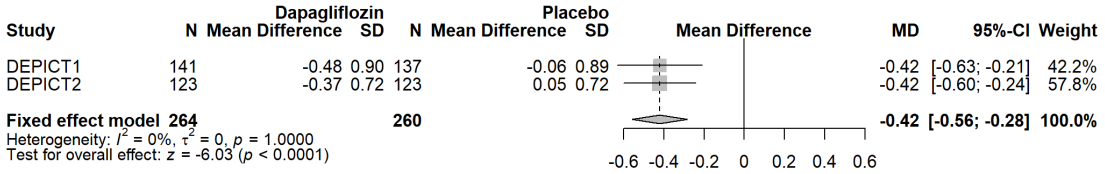

Abbildung 4: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung (FAS) zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analysen zu den sekundären Sensitivitätsanalysen bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 24 zeigen bei jeweils gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%) (Abbildung 3 und Abbildung 4). Die Einzelstudienergebnisse zeigen zu den Sensitivitätsanalysen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigen die Meta-Analysen jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin.

Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 52

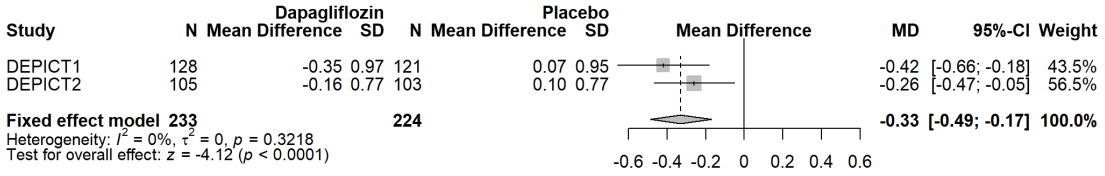

Abbildung 5: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes (MMRM, FAS) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den explorativen Studienendpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,3218) (Abbildung 5). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,33 [-0,49; -0,17]).

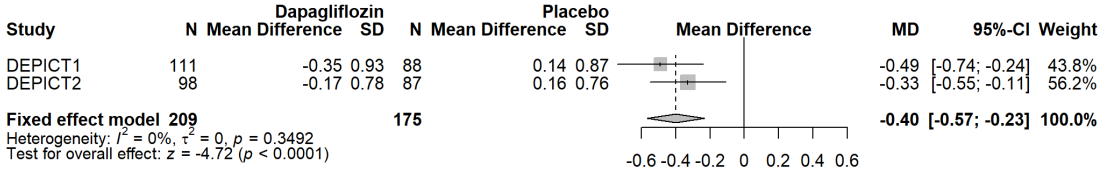

Abbildung 6: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind (MMRM, FAS) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

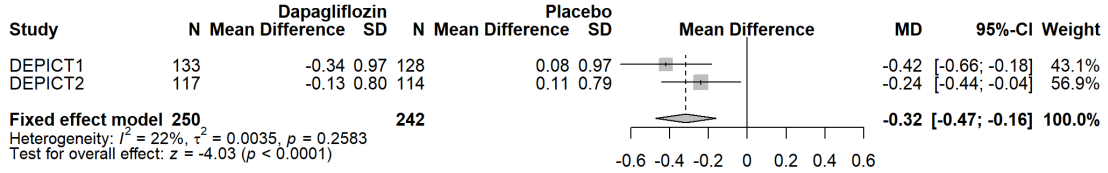

Abbildung 7: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des HbA1c-Wertes ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung (FAS) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analysen zu den sekundären Sensitivitätsanlaysen bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 52 zeigen bei jeweils gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 6 und Abbildung 7). Die Einzelstudienergebnisse zeigen zu den Sensitivitätsanalysen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigen die Meta-Analysen jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für HbA1c-Reduktion ≥0,5% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (24 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert**	**ARR [95%-KI]; p-Wert**
24 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**				
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%							
DEPICT 1	145	79 (54,5)	153	39 (25,5)	**3,53 [2,12; 5,87]**	**2,14 [1,57; 2,91]; < 0,0001**	**0,29 [0,18; 0,40]; < 0,0001**
DEPICT 2	126	57 (45,2)	133	25 (18,8)	**3,90 [2,16; 7,04]**	**2,41 [1,61; 3,60]; < 0,0001**	**0,26 [0,16; 0,37]; < 0,0001**
Gepoolt (p*=0,7908)	271	136 (50,2)	286	64 (22,4)	**3,76 [2,55; 5,54]**	**2,24 [1,75; 2,87]; < 0,0001**	**0,28 [0,20; 0,35]; < 0,0001**

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N[b]	n (%)	N[b]	n (%)	OR[a] [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes und Stratum. Falls in den Behandlungsgruppen im Mittel weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird der exakte Test nach Fisher verwendet. Für die gepoolte Analyse wurde zusätzlich ein Interaktionsterm aus Studie und Behandlung in das Modell aufgenommen.

b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und vorhandenem Wert zu Woche 24 (LOCF).

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Studie DEPICT 1

Zu Woche 24 zeigt sich in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5% zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 3,53 [2,12; 5,87]). In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten zu Woche 24 54,5% der Patienten eine HbA1c-Reduktion ≥0,5%, in der Insulin+Placebo-Gruppe waren es 25,5% der Patienten.

Studie DEPICT 2

Auch in der Studie DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5% zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 3,90 [2,16; 7,04]). In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten zu Woche 24 45,2% der Patienten eine HbA1c-Reduktion ≥0,5%, in der Insulin+Placebo-Gruppe waren es 18,8% der Patienten.

Gepoolte Analyse

Die IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien ergibt analog zu den Einzelstudienergebnissen ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 3,76 [2,55; 5,54]).

Tabelle 4-20: Ergebnisse für HbA1c-Reduktion ≥0,5% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI]; p-Wert**	**RR [95%-KI]; p-Wert**	**ARR [95%-KI]; p-Wert**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**				
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%							
DEPICT 1	145	65 (44,8)	153	38 (24,8)	**2,50 [1,51; 4,13]**	**1,80 [1,30; 2,51]; 0,0004**	**0,20 [0,09; 0,31]; 0,0002**
DEPICT 2	126	48 (38,1)	133	24 (18,0)	**3,45 [1,86; 6,41]**	**2,11 [1,38; 3,23]; 0,0006**	**0,20 [0,09; 0,31]; 0,0002**
Gepoolt p*=0,5497	271	113 (41,7)	286	62 (21,7)	**2,81 [1,91; 4,15]**	**1,92 [1,48; 2,50]; < 0,0001**	**0,20 [0,12; 0,28]; < 0,0001**

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes und Stratum. Falls in den Behandlungsgruppen im Mittel weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird der exakte Test nach Fisher verwendet. Für die gepoolte Analyse wurde zusätzlich ein Interaktionsterm aus Studie und Behandlung in das Modell aufgenommen.

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

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Studie DEPICT 1

In der Studie zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5% zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,50 [1,51; 4,13]). In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten 44,8% der Patienten eine HbA1c-Reduktion ≥0,5%, in der Insulin+Placebo-Gruppe waren es 24,8% der Patienten.

Studie DEPICT 2

Auch in der Studie DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5% zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 3,45 [1,86; 6,41]). In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten 38,1% der Patienten eine HbA1c-Reduktion ≥0,5%, in der Insulin+Placebo-Gruppe waren es 18,0% der Patienten.

Gepoolte Analyse

Die IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien ergibt analog zu den Einzelstudienergebnissen ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]).

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.

Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 24

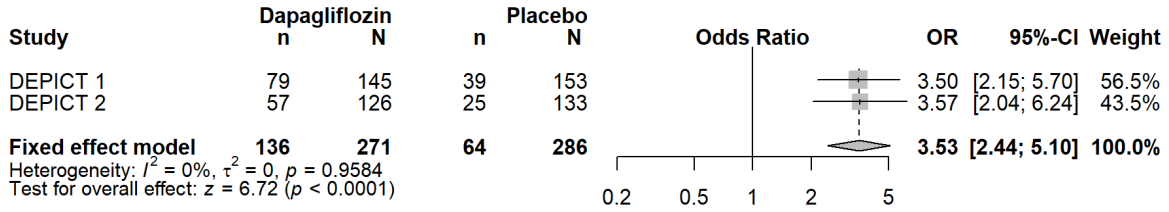

Abbildung 8: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 24 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,9584) (Abbildung 8). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 3,53 [2,44; 5,10]).

Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 52

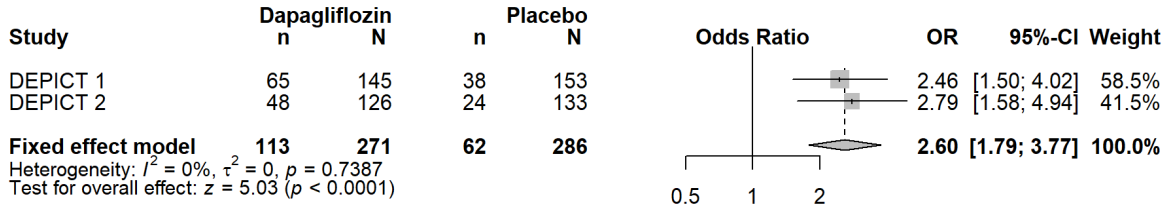

Abbildung 9: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7387) (Abbildung 9). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,60 [1,79; 3,77]).

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

In den DEPICT-Studien wurde die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 24 bzw. Woche 52 untersucht. Die Operationalisierung des Endpunkts HbA1c ist eindeutig definiert und objektiv erhebbar. Dapagliflozin ist in Ergänzung zu Insulin indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten mit einem BMI ≥27 kg/m^2, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert. Die in den Studien betrachtete Zielpopulation weist zu Baseline einen mittleren HbA1c-Wert zwischen 8,43% und 8,40% auf. Gemäß der S3-Leitlinie ist unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Faktoren ein HbA1c-Wert von ≤7,5% anzustreben (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Die in den DEPICT-Studien eingeschlossene Patientenpopulation entspricht daher einer für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Population. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Bestimmung des HbA1c-Wertes in der im vorliegenden Dossier berichteten Operationalisierung stellt einen validen Surrogatendpunkt für das Auftreten schwerwiegender Langzeitschäden dar (Abschnitt 4.2.5.2). Zu den Folgen einer langfristig unzureichenden Kontrolle des Blutzuckers und dementsprechend erhöhten HbA1c-Werten gehören u. a. mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie Retinopathien und Nephropathien, Neuropathien sowie makroangiopathische, z. B. kardiovaskuläre Folgekomplikationen.

Zudem ergibt sich hieraus auch ein deutlich gesteigertes Mortalitätsrisiko für Typ-1-Diabetes-Patienten mit schlechter Kontrolle des Blutzuckers. So konnten Daten eines schwedischen Diabetesregisters zeigen, dass bei HbA1c-Werten über 9,7% das relative Mortalitätsrisiko gegenüber Nicht-Diabetikern auf das mehr als 8,5-fache erhöht ist (Lind et al., 2014). Für diese HbA1c-Werte fanden die Autoren zudem ein um 10,5-fach erhöhtes Risiko an den Folgen einer kardiovaskulär bedingten Erkrankung zu sterben. Auf Basis der Daten aus der DCCT-Studie spricht auch die deutsche S3-Leitlinie von einer höheren Mortalität bei Vorliegen erhöhter HbA1c-Werte (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Dementsprechend sieht die Leitlinie die Senkung des HbA1c-Wertes auf einen individuellen HbA1c-Zielwert als eines der zentralen Ziele in der Therapie des Typ-1-Diabetes (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Dies verdeutlicht den hohen Stellenwert des HbA1c-Wertes zur Beurteilung des Therapieerfolges. Der Richtwert für das individuelle HbA1c-Therapieziel wird dabei von der Leitlinie mit einem Wert von unter 7,5% angegeben.

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

4.3.1.3.1.2 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	Responder-Analyse: Anteil an Patienten, die von Studienbeginn (Woche 0) bis Woche 52 eine HbA1c-Reduktion ≥0,5% erreichen ohne schwere Hypoglykämie[a] (mittels LOCF, FAS; unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells adjustiert für den Ausgangswert und die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung). Anhand der Anzahl und Rate nicht schwerer Hypoglykämien[b] bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% (mittels LOCF, FAS; Schätzung der Ereignisraten unter Verwendung eines Poisson-Regressionsmodells adjustiert für den Ausgangswert und die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung).
DEPICT 2	Siehe Operationalisierung zu DEPICT 1

a: Symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glukagon-Injektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden.

b: Symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; 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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der 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**
DEPICT 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DEPICT 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Responder-Analyse wurde für die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 das FAS verwendet. Es wird der Anteil an Patienten, die zu Woche 52 eine HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien erzielten, betrachtet. Zusätzlich wurde die Rate an nicht schweren Hypoglykämien, bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%, betrachtet, wobei die Ereignisraten auf einer Poisson-Regression mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangwertes und Stratum basieren.

Das Verzerrungspotenzial für die 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.

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 4-23: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N[b]	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]; p-Wert**	**ARR [95%-KI]; p-Wert**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**				
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation)							
DEPICT 1	145	65 (44,8)	153	38 (24,8)	**2,50 [1,51; 4,13]**	**1,80 [1,30; 2,51]; 0,0004**	**0,20 [0,09; 0,31]; 0,0002**
DEPICT 2	126	48 (38,1)	133	24 (18,0)	**3,45 [1,86; 6,41]**	**2,11 [1,38; 3,23]; 0,0006**	**0,20 [0,09; 0,31]; 0,0002**
Gepoolt p*=0,5497	271	113 (41,7)	286	62 (21,7)	**2,81 [1,91; 4,15]**	**1,92 [1,48; 2,50]; < 0,0001**	**0,20 [0,12; 0,28]; < 0,0001**

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes und Stratum. Falls in den Behandlungsgruppen im Mittel weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird der exakte Test nach Fisher verwendet. Für die gepoolte Analyse wurde zusätzlich ein Interaktionsterm aus Studie und Behandlung in das Modell aufgenommen.

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

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

ARR: Absolute Risikoreduktion; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Studie DEPICT 1

In Studie DEPICT 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,50 [1,51; 4,13]). In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zeigten zu Woche 52 44,8% der Patienten eine HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien, in der Insulin+Placebo-Gruppe waren es 24,8%.

Studie DEPICT 2

In der Studie DEPICT 2 wiesen in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe 38,1% der Patienten eine HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien auf, in der Insulin+Placebo-Gruppe waren es 18,0% der Patienten. Damit ergibt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 3,45 [1,86; 6,41]).

Gepoolte Analyse

Analog zu den Ergebnissen der Einzelstudien zeigt sich in der IPD-Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin zu Woche 52 (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]).

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.

Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien zu Woche 52

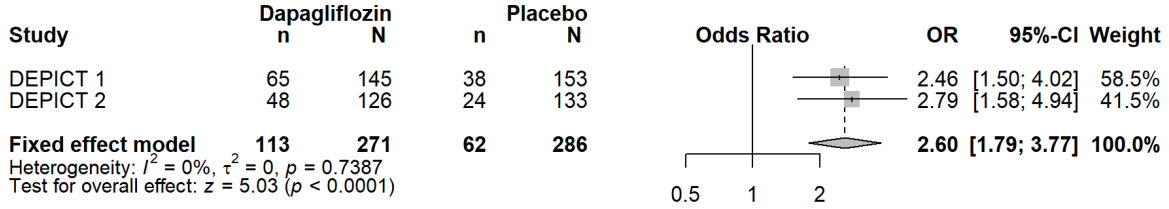

Abbildung 10: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7387) (Abbildung 10). Die jeweiligen Einzelstudienergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,60 [1,79; 3,77]).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	n[a]/N[b] (%)	**Ereignis-rate pro Patient[c,d,e]**	**n[a]/N[b] (%)**	**Ereignis-rate pro Patient[c,d,e]**	**Ratenverhältnis [95%-KI][d]**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**		
Anzahl an nicht schweren Hypoglykämien[f] (G-BA-Klassifikation) pro Patient, bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%					
DEPICT 1	65/145 (44,8)	NB[g]	38/154 (24,7)	NB[g]	1,02 [0,64; 1,63]
DEPICT 2	48/127 (37,8)	13,49	24/135 (17,8)	7,68	1,76 [0,91; 3,38]
Gepoolt p*=0,1779	113/272 (41,5)	11,47	62/289 (21,5)	8,86	1,29 [0,88; 1,91]

a: Anzahl an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%.

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

c: Die Rate basiert auf Patienten, die von Ausgangswert bis Woche 52 (LOCF) eine HbA1c-Reduktion ≥0,5% erreichen.

d: Die Rate pro Patient und das Ratenverhältnis basieren auf einer Poisson-Regression mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes und Stratum, mit einem Term für alle möglichen Kombinationen der Stratifizierungsvariablen.

e: Ereignisrate pro Patient berechnet über einen Zeitraum von 24 Wochen

f: Symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL

g: Ereignisrate pro Patient konnte aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten in den Kombinationen der Stratifizierungsvariablen nicht berechnet werden.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

FAS: Full Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; NB: Nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studie DEPICT 1

Zu Woche 52 lag der Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% bei 44,8% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe, bzw. 24,7% in der Insulin+Placebo-Gruppe. Zwischen den Raten pro Patient beider Behandlungsgruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,02 [0,64; 1,63]).

Studie DEPICT 2

Auch in der Studie DEPICT 2 zeigt sich nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied in den Raten an nicht schweren Hypoglykämien pro Patient, bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zwischen der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und der Insulin+Placebo-Gruppe (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,76 [0,91; 3,38]). Der Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% lag bei 37,8% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. 17,8% in der Insulin+Placebo-Gruppe. Die Rate an nicht schweren

Hypoglykämien pro Patient, bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%, lag bei 11,47 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. 8,86 in der Insulin+Placebo-Gruppe.

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für die Anzahl an nicht schweren Hypoglykämien pro Patient, bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52 (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,29 [0,88; 1,91]).

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

In den DEPICT-Studien wurde die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 24 bzw. Woche 52 untersucht. Die Operationalisierung des Endpunkts HbA1c ist eindeutig definiert und objektiv erhebbar.

Der Endpunkt betrachtet die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes gemeinsam mit dem Auftreten von Hypoglykämien. Deren Auftreten war operationalisiert als *bestätigte symptomatische Hypoglykämien* nach G-BA-Klassifikation (symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL) sowie *schwere Hypoglykämien* nach G-BA-Klassifikation (symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagon-Injektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden). Der Schwellenwert von 70 mg/dL war in den SAP der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 präspezifiziert (AstraZeneca, 2018c; AstraZeneca, 2018d). Die Erfassung der Hypoglykämien war damit eindeutig definiert und objektiv erhebbar. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Glykämische Variabilität – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von glykämische Variabilität

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	Anhand der absoluten Änderung des mittleren Blutzuckers von Studienbeginn[a] (Woche 0) bis Woche 24 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Key-Endpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24). Anhand der absoluten Änderung der Standardabweichung verfügbarer Messungen des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden-Perioden von Studienbeginn[a] (Woche 0) bis Woche 24 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Studienendpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24). Anhand der absoluten Änderung in der MAGE von Studienbeginn[a] (Woche 0) bis Woche 24 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Key-Endpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24). Anhand der absoluten Änderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt von Studienbeginn[a] (Woche 0) bis Woche 24 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Key-Endpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24). Anhand der absoluten Änderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL liegt von Studienbeginn[a] (Woche 0) bis Woche 24 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Studienendpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 24).
DEPICT 2	Siehe Operationalisierung zu DEPICT 1
a: Für den Ausganswert wurden alle verfügbaren Daten vor dem Datum der ersten Studienmedikation berücksichtigt. FAS: Full Analysis Set; MAGE: Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für glykämische Variabilität 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
DEPICT 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DEPICT 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt zur glykämischen Variabilität wurde als Veränderung des mittleren Blutzuckers (in mg/dL) von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 24 mittels Repeated-Measurements-Analyse) gemessen. Der CGM-Sensor wird hierfür subkutan an präspezifierten Zeitpunkten eingesetzt und misst über jeweils zwei Wochen den Blutzuckerspiegel (2 Wochen vor der Behandlung bis Tag 1, Woche 10 bis Woche 12 und Woche 22 bis Woche 24). Das System nimmt ca. alle 5 Minuten einen Wert auf. Aus Sicherheitsgründen wird der Sensor nach 7 aufeinanderfolgenden Tagen ausgetauscht. Weiterhin wurde die absolute Änderung in der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden, sowie der absoluten Änderung in der MAGE gemessen. Die Zeit des Blutzuckers im Zielbereich wurde anhand der Veränderung der Zeit in Prozent gemessen, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL lag bzw. ≤70 mg/dL von Studienbeginn (Woche 0) bis Woche 24 war.

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 glykämische Variabilität ist somit niedrig.

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 4-27: Ergebnisse für glykämische Variabilität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (24 Wochen)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung des mittleren Blutzuckers[c] (in mg/dL)											
DEPICT 1	140	193,13 (28,275)	130	176,47 (29,344)	-10,06 (2,7395)	139	192,30 (29,640)	125	193,02 (34,986)	7,89 (2,8789)	**-17,94 (3,3555) [-24,55; -11,34] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,56 [-0,81; -0,31]**
DEPICT 2	120	191,82 (27,559)	112	175,85 (27,632)	-12,66 (2,8351)	127	190,09 (26,308)	111	191,67 (29,024)	3,71 (2,8714)	**-16,37 (3,3497) [-22,97; -9,76] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,54 [-0,81; -0,27]**
Gepoolt (p*=0,7303)	260	192,52 (27,900)	242	176,19 (28,507)	-11,02 (1,9503)	266	191,25 (28,068)	236	192,38 (32,259)	5,79 (2,0245)	**-16,80 (2,3755) [-21,47; -12,14] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,55 [-0,73; -0,36]**

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden[c] (in mg/dL)											
DEPICT 1	140	66,15 (12,328)	130	57,87 (14,014)	-6,79 (1,0051)	139	65,24 (12,555)	125	64,65 (12,983)	0,95 (1,0565)	**-7,74 (1,2493) [-10,20; -5,28] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,66 [-0,92; -0,41]**
DEPICT 2	120	66,79 (12,532)	112	59,51 (13,245)	-6,06 (1,1489)	127	64,32 (11,616)	111	64,50 (10,950)	0,14 (1,1701)	**-6,20 (1,3705) [-8,90; -3,50] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,50 [-0,77; -0,24]**
Gepoolt (p*=0,6066)	260	66,45 (12,403)	242	58,63 (13,660)	-6,26 (0,7491)	266	64,80 (12,102)	236	64,58 (12,044)	0,63 (0,7804)	**-6,89 (0,9252) [-8,71; -5,07] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,58 [-0,77; -0,40]**

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung des MAGE[c] (in mg/dL)											
DEPICT 1	140	168,66 (31,242)	130	147,05 (32,818)	-17,74 (2,6996)	139	165,86 (31,327)	125	164,87 (33,620)	2,82 (2,8351)	**-20,56 (3,3546) [-27,17; -13,95] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,66 [-0,91; -0,40]**
DEPICT 2	120	169,62 (30,350)	112	150,78 (33,422)	-15,88 (2,9607)	127	163,93 (30,188)	111	162,40 (28,508)	-1,62 (3,0180)	**-14,26 (3,5511) [-21,26; -7,27] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,45 [-0,72; -0,18]**
Gepoolt (p*=0,2717)	260	169,10 (30,778)	242	148,78 (33,083)	-16,56 (1,9649)	266	164,94 (30,746)	236	163,71 (31,279)	0,64 (2,0462)	**-17,20 (2,4333) [-21,98; -12,42] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,55 [-0,74; -0,37]**

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt[c]											
DEPICT 1	140	43,73 (12,405)	130	53,88 (14,582)	7,65 (1,2877)	139	44,88 (12,990)	125	45,01 (15,633)	-2,53 (1,3458)	**10,17 (1,5701) [7,08; 13,27] <0,0001** SMD [95%-KI]: **0,68 [0,43; 0,94]**
DEPICT 2	120	44,68 (12,377)	112	53,38 (12,620)	7,35 (1,2933)	127	44,44 (13,054)	111	43,79 (13,437)	-1,96 (1,3209)	**9,30 (1,5301) [6,29; 12,32] <0,0001** SMD [95%-KI]: **0,67 [0,40; 0,94]**
Gepoolt (p*=0,6764)	260	44,17 (12,377)	242	53,65 (13,683)	7,51 (0,8999)	266	44,67 (12,998)	236	44,44 (14,624)	-2,18 (0,9358)	**9,69 (1,0975) [7,53; 11,84] <0,0001** SMD [95%-KI]: **0,68 [0,50; 0,87]**
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL liegt[c]											
DEPICT 1	140	4,75 (4,511)	130	4,35 (4,435)	-0,72 (0,3806)	139	4,16 (3,828)	125	4,33 (3,478)	-0,51 (0,4050)	-0,20 (0,4576) [-1,10; 0,70]
DEPICT 2	120	4,52 (4,161)	112	4,98 (4,991)	0,29 (0,4519)	127	4,59 (4,049)	111	4,55 (4,039)	-0,08 (0,4623)	0,37 (0,5321) [-0,68; 1,41]
Gepoolt (p*=0,5368)	260	4,64 (4,346)	242	4,64 (4,702)	-0,24 (0,2882)	266	4,37 (3,933)	236	4,43 (3,746)	-0,29 (0,3034)	0,05 (0,3476) [-0,63; 0,73]

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					

a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und vorhandenem Wert zu Woche 24.

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als einen Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MAGE: Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Studie DEPICT 1

In Studie DEPICT 1 hatten Patienten mit einer Insulin+Dapagliflozin-Behandlung zu Woche 24 eine mittlere Veränderung des mittleren Blutzuckers von -10,06 mg/dL, während Patienten mit einer Insulin+Placebo-Behandlung eine mittlere Veränderung des mittleren Blutzuckers von 7,89 mg/dL aufwiesen. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von -17,94 mg/dL ([95%-KI]: [-24,55; -11,34]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,56 [-0,81; -0,31]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Auch in der Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers zeigt sich nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -7,74 mg/dL [-10,20; -5,28]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,66 [-0,92; -0,41]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Hier lag die mittlere Veränderung in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bei -6,79 mg/dL und in der Insulin+Placebo-Gruppe bei 0,95 mg/dL.

Für die mittlere Veränderung der MAGE zeigt sich ebenfalls in Studie DEPICT 1 nach Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -20,56 mg/dL [-27,17; -13,95]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,66 [-0,91; -0,40]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Ausgehend von einer mittleren MAGE vor Behandlung von 168,66 mg/dL bzw. 165,86 mg/dL in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. der Insulin+Placebo-Gruppe, wurde die MAGE in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe um durchschnittlich 17,74 mg/dL gesenkt, in der Insulin+Placebo-Gruppe betrug die durchschnittliche Veränderung der MAGE 2,82 mg/dL.

Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 in der Studie DEPICT 1 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 10,17 [7,08; 13,27]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: 0,68 [0,43; 0,94]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Bei den Patienten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe stieg die Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL befindet, im Mittel um 7,65 Prozentpunkte an, während sich der Wert bei den Patienten der Insulin+Placebo-Gruppe um 2,53 Prozentpunkte reduzierte. Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 in der Studie DEPICT 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,20 [-1,10; 0,70]). Hierbei reduzierte sich die Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL befindet, in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe um 0,72 Prozentpunkte und in der Insulin+Placebo-Gruppe um 0,51 Prozentpunkte.

Studie DEPICT 2

In Studie DEPICT 2 hatten Patienten mit einer Insulin+Dapagliflozin-Behandlung zu Woche 24 eine mittlere Veränderung des mittleren Blutzuckers von -12,66 mg/dL, während Patienten mit einer Insulin+Placebo-Behandlung eine mittlere Veränderung des mittleren Blutzuckers von 3,71 mg/dL aufwiesen. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied

von ([95%-KI]: -16,37 mg/dL [-22,97; -9,76]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,54 [-0,81; -0,27]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Auch in der Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers zeigt sich nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -6,20 mg/dL [-8,90; -3,50]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,50 [-0,77; -0,24]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Hier lag die mittlere Veränderung in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bei -6,06 mg/dL und in der Insulin+Placebo-Gruppe bei 0,14 mg/dL.

Für die mittlere Veränderung der MAGE zeigt sich ebenfalls in Studie DEPICT 2 nach Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -14,26 mg/dL [-21,26; -7,27]), jedoch kein klinisch relevanter Unterschied. Ausgehend von einer mittleren MAGE vor Behandlung von 169,62 mg/dL bzw. 163,93 mg/dL in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. der Insulin+Placebo-Gruppe, wurde die MAGE in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe um durchschnittlich 15,88 mg/dL gesenkt, in der Insulin+Placebo-Gruppe betrug die durchschnittliche Reduzierung der MAGE 1,62 mg/dL.

Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 in der Studie DEPICT 2 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 9,30 [6,29; 12,32]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: 0,67 [0,40; 0,94]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Bei den Patienten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe stieg die Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL befindet, im Mittel um 7,35 Prozentpunkte an, während sich der Wert bei den Patienten der Insulin+Placebo-Gruppe um 1,96 Prozentpunkte reduzierte. Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 in der Studie DEPICT 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,37 [-0,68; 1,41]). Hierbei veränderte sich die Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL befindet, in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe um 0,29 und in der Insulin+Placebo-Gruppe um -0,08.

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 24 für den Endpunkt Veränderung des mittleren Blutzuckers analog zu den Einzelstudienergebnissen ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -16,80 [-21,47; -12,14]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,73; -0,36]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Auch in der Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers zeigt sich nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -6,89 mg/dL [-8,71; -5,07]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,58 [-0,77; -0,40]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Für die mittlere Veränderung der MAGE zeigt sich ebenfalls nach Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -17,20 mg/dL [-21,98; -12,42]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,74; -0,37]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 in der IPD-Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 9,69 [7,53; 11,84]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,87]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,05 [-0,63; 0,73]).

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.

Veränderung des mittleren Blutzuckers zu Woche 24

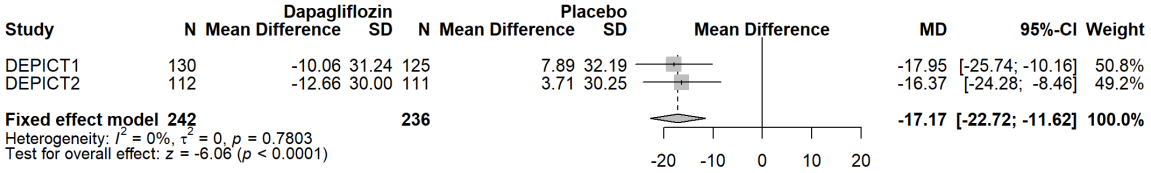

Abbildung 11: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des mittleren Blutzuckers zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 für den Endpunkt Veränderung des mittleren Blutzuckers zu Woche 24 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7803) (Abbildung 11). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -17,17 [-22,72; -11,62]).

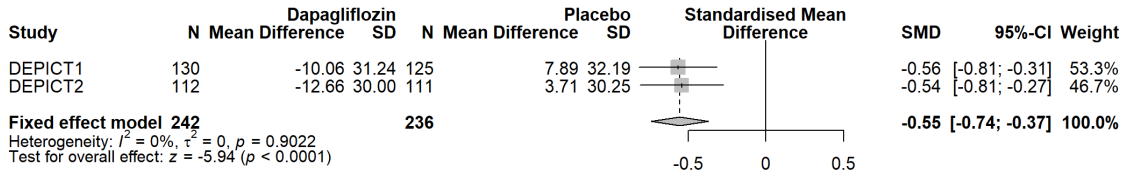

Abbildung 12: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung des mittleren Blutzuckers zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Nach Standardisierung der Effekte zeigt sich zu Woche 24 in der zugehörigen Meta-Analyse bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,9022) (Abbildung 12). Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,74; -0,37]).

Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden zu Woche 24

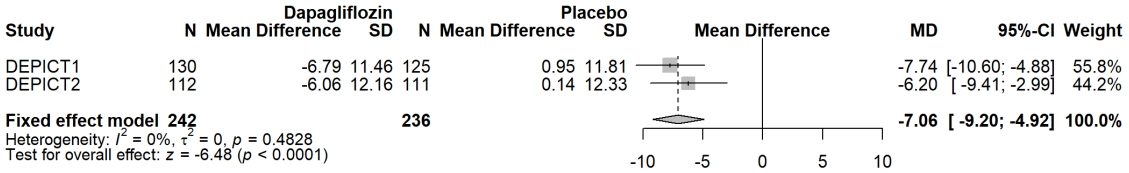

Abbildung 13: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für die Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden zu Woche 24 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4828) (Abbildung 13). Die jeweiligen Einzelstudienergebnisse zeigen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -7,06 [-9,20; -4,92]).

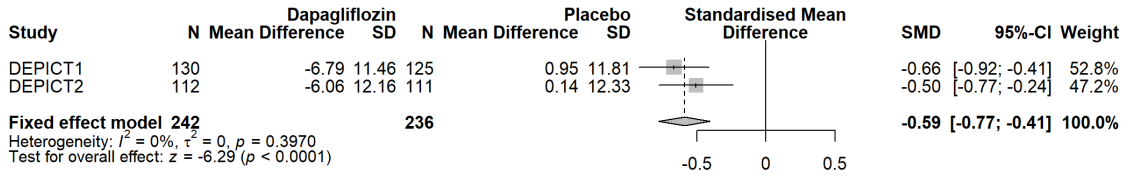

Abbildung 14: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Nach Standardisierung der Effekte zeigt sich zu Woche 24 in der zugehörigen Meta-Analyse bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,3970) (Abbildung 14). Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (SMD [95%-KI]: -0,59 [-0,77; -0,41]).

MAGE zu Woche 24

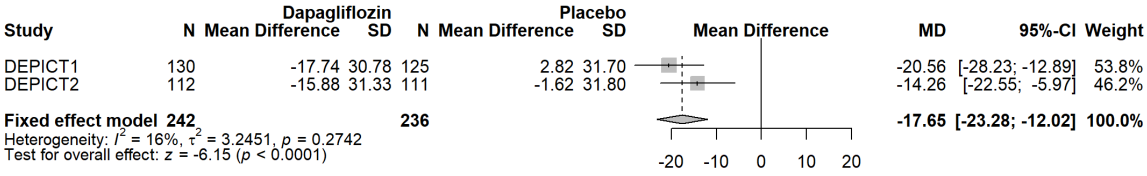

Abbildung 15: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung der MAGE zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für die Veränderung der MAGE zu Woche 24 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=16%, p=0,2742) (Abbildung 15). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -17,65 [-23,28; -12,02]).

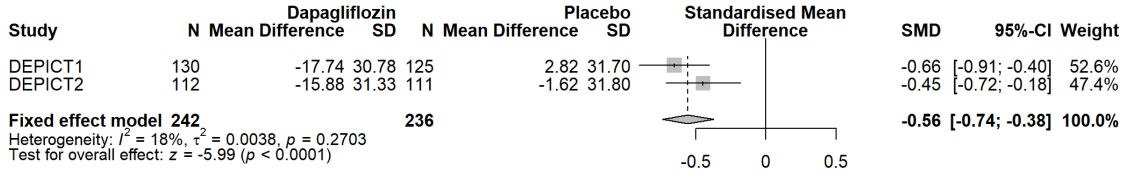

Abbildung 16: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung der MAGE zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Nach Standardisierung der Effekte zeigt sich zu Woche 24 in der zugehörigen Meta-Analyse bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=18%, p=0,2703) (Abbildung 16). Die Meta-Analyse zeigt einen klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (SMD [95%-KI]: -0,56 [-0,74; -0,38]).

Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt zu Woche 24

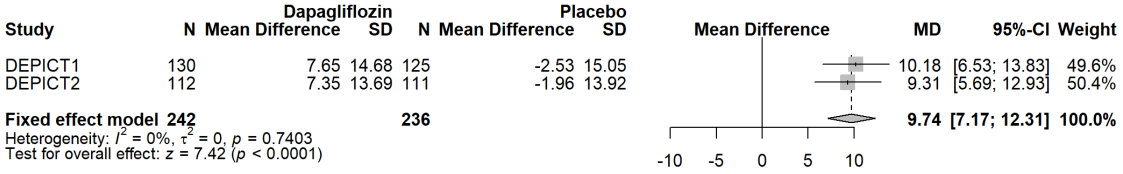

Abbildung 17: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für die Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt zu Woche 24 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7403) (Abbildung 17). Die jeweiligen Einzelstudienergebnisse zeigen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 9,74 [7,17; 12,31]).

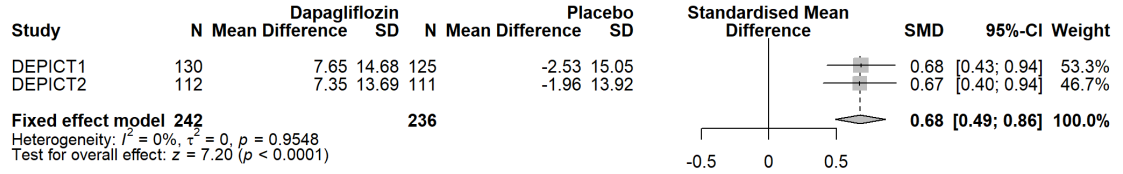

Abbildung 18: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Nach Standardisierung der Effekte zeigt sich zu Woche 24 in der zugehörigen Meta-Analyse bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,9548) (Abbildung 18). Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten

und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (SMD [95%-KI]: 0,68 [0,49; 0,86]).

Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL liegt zu Woche 24

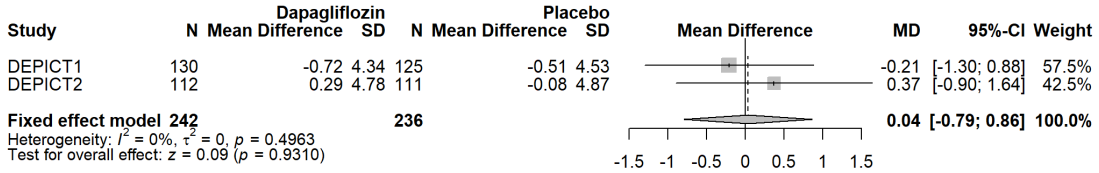

Abbildung 19: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL liegt zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 für den Endpunkt Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL liegt zu Woche 24 zeigt eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4963) (Abbildung 19). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,04 [-0,79; 0,86]).

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Eine hohe glykämische Variabilität stellt einen Risikofaktor für das Auftreten von schweren Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes-Patienten dar. Zu den möglichen Folgen zählen hierbei mikrovaskuläre Komplikationen oder kardiovaskuläre Schädigungen (Abschnitt 4.2.5.2). Ursache für letztere könnte dabei ein auf zellulärer Ebene herrschender oxidativer Stress venöser Endothelzellen sein (Hirsch, 2015).

Eine stetige Kontrolle des Blutzuckers sowie das langfristige Erreichen eines Blutzuckerspiegels im Normbereich sind elementare Voraussetzungen zur Vermeidung langfristiger und schwerwiegender Folgekomplikationen wie kardiovaskulärer Erkrankungen (Lind et al., 2014; Matuleviciene-Anangen et al., 2017) (Lachin et al., 2008) (Oduneye, 2002; Jeffcoate, 2004; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Aufgrund der nachweislich hohen Toxizität übernormwertiger Blutzuckerspiegel spielt hierbei vor allem die Reduktion der Zeit im hyperglykämischen Bereich eine herausragende Rolle. Eine Verringerung der glykämischen Variabilität und eine Verlängerung der Zeit im Normbereich helfen dabei die Häufigkeit der Blutzuckerspitzen in den hyperglykämischen Bereich mit allen damit verbundenen Folgen der

Glukosetoxizität, wie z. B. dem erhöhten Risiko des Auftretens von kardiovaskulären Erkrankungen, zu vermeiden. Ein gleichmäßiger und normwertiger täglicher Verlauf des Blutzuckerspiegels ohne Phasen im hyperglykämischen oder hypoglykämischen Bereich wirkt zudem der Varibilität des HbA1c-Wertes entgegen. Neben den in Abschnitt 4.2.5.2 diskutierten schwerwiegenden Folgen durch erhöhte HbA1c-Werte korrelieren Schwankungen des HbA1c-Wertes ihrerseits mit einer erhöhten Sterblichkeit und frühzeitiger Hospitalisierung (Walker et al., 2017).

Die deutsche Leitlinie stellt mit Bezug auf die glykämische Variabilität zudem fest, dass das Wissen um eine reduzierte Schwankungsbreite der Blutzuckerwerte für den Patienten eine subjektive Sicherheit bieten kann, die mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Das sich daraus ergebende Gefühl der Sicherheit wird durch den Patienten direkt wahrgenommen und ist somit in hohem Maße patientenrelevant.

Die glykämische Variabilität beinhaltet die *Endpunkte Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels*, *Standardabweichung des mittleren Blutzuckers*, *MAGE*, *Zeit mit Blutzuckerspiegel im Zielbereich zwischen <70 mg/dL und ≤180 mg/dL* sowie *Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich ≤70 mg/dL*. Alle hierzu herangezogenen Operationalisierungen sind eindeutig definiert und objektiv erhebbar. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	**DTSQs:** Der DTSQs enthält eine Skala von 0–36. Je höher der Score, desto zufriedener war der Patient mit seiner Therapie. Der Fragebogen ist aufgeteilt in 8 Dimensionen: • Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien • Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien • Zufriedenheit mit der Behandlung • Komfort durch Behandlung • Flexibilität der Behandlung • Zufriedenheit mit dem Diabetesverständnis • Bereitschaft die Behandlung weiterzuempfehlen • Bereitschaft die Behandlung fortzuführen Jede dieser Dimensionen hat 7 Stufen. Antworten der Patienten bezüglich der Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien reichen auf einer Skala von 0 (zu keiner Zeit) bis 6 (die meiste Zeit). In den Gesamtscore, welcher in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt wird, fließen lediglich die restlichen sechs Fragen ein, die von einer Skala 0 (sehr unzufrieden) bis 6 (sehr zufrieden) reichen. Die Veränderung von Studienbeginn (Woche 0) zu Woche 52 werden für die beiden Dimensionen Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien separat berechnet (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Studienendpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 24 und Woche 52).
DEPICT 2	Siehe Operationalisierung zu DEPICT 1
DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; FAS: Full Analysis 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 Wahrnehmung von Hyperglykämien und 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**
DEPICT 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DEPICT 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erfassung der Wahrnehmung der Hyperglykämien und Hypoglykämien der Patienten mittels des Fragebogen DTSQs war in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 ein sekundärer Endpunkt innerhalb der Therapiezufriedenheit und wurde zur ersten Visite, zu Woche 24 und zu Woche 52 erhoben. Der Fragebogen ist aufgeteilt in acht Dimensionen, wobei jede dieser Dimensionen sieben Stufen hat. Antworten der Patienten bezüglich der Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien reichen auf einer Skala von 0 (zu keiner Zeit) bis 6 (die meiste Zeit). Diese fließen nicht in den Gesamtscore ein. Dieser berechnet sich ausschließlich aus den weiteren sechs Dimensionen, die auf einer Skala von 0 (sehr unzufrieden) bis 6 (sehr zufrieden) reichen, welche in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt werden. Die Veränderung von Studienbeginn (Woche 0) zu Woche 24 bzw. Woche 52 werden für die beiden Dimensionen Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien separat berechnet (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS).

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 Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien ist somit niedrig.

Der Anteil an berücksichtigten Patienten im FAS zu Woche 52 liegt bei 91,0% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und 81,8% in der Insulin+Placebo-Gruppe und ist somit über beide Studienarme vergleichbar. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Tabelle 4-30: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien basierend auf dem DTSQs zu Woche 52 (DEPICT 1)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**
DEPICT 1	**Insulin+** **Dapagliflozin** **N[a]=145**	**Insulin+** **Placebo** **N[a]=154**
	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)
DTSQs-Domänen		
Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien	132 (91,0)	126 (81,8)
Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien	132 (91,0)	126 (81,8)
a: Anzahl an Patienten im FAS DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; FAS: Full Analysis Set		

In der Studie DEPICT 2 beträgt der Anteil an berücksichtigten Patienten im FAS zu Woche 52 85,0% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und 77,0% in der Insulin+Placebo-Gruppe und ist somit über beide Studienarme vergleichbar. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Tabelle 4-31: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien basierend auf dem DTSQs zu Woche 52 (DEPICT 2)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**
DEPICT 2	**Insulin+** **Dapagliflozin** **N[a]=127**	**Insulin+** **Placebo** **N[a]=135**
	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)
DTSQs-Domänen		
Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien	108 (85,0)	104 (77,0)
Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien	108 (85,0)	104 (77,0)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**
DEPICT 2	**Insulin+** **Dapagliflozin** **N[a]=127**	**Insulin+** **Placebo** **N[a]=135**
	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)
a: Anzahl an Patienten im FAS DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; FAS: Full Analysis Set		

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 4-32: Ergebnisse für Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
52 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien[c]											
DEPICT 1	145	3,50 (1,313)	132	2,80 (1,367)	-0,55 (0,1329)	146	3,37 (1,481)	126	3,02 (1,397)	-0,30 (0,1400)	-0,25 (0,1668) [-0,58; 0,08]
DEPICT 2	118	3,42 (1,521)	108	3,01 (1,568)	-0,25 (0,1568)	117	3,59 (1,403)	104	3,25 (1,433)	-0,13 (0,1603)	-0,12 (0,1918) [-0,50; 0,25]
Gepoolt (p*=0,2503)	263	3,46 (1,408)	240	2,90 (1,461)	-0,42 (0,1000)	263	3,47 (1,448)	230	3,12 (1,415)	-0,22 (0,1046)	-0,21 (0,1256) [-0,45; 0,04]
DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien[c]											
DEPICT 1	145	1,99 (1,362)	132	1,80 (1,540)	-0,28 (0,1394)	146	1,95 (1,533)	126	1,80 (1,327)	-0,23 (0,1473)	-0,06 (0,1741) [-0,40; 0,29]
DEPICT 2	118	1,88 (1,353)	108	1,77 (1,392)	-0,15 (0,1514)	117	2,06 (1,428)	104	2,02 (1,441)	0,02 (0,1544)	-0,16 (0,1807) [-0,52; 0,19]
Gepoolt (p*=0,6774)	263	1,94 (1,357)	240	1,79 (1,472)	-0,25 (0,1010)	263	2,00 (1,485)	230	1,90 (1,381)	-0,11 (0,1058)	-0,14 (0,1252) [-0,38; 0,11]

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
52 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					

a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

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

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Studie DEPICT 1

Bezüglich der Anzahl an wahrgenommenen Hyperglykämien ergibt sich in der Studie DEPICT 1 nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,25 [-0,58; 0,08]). Ausgehend von den mittleren Ausgangswerten von 3,50 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. 3,37 in der Insulin+Placebo-Gruppe veränderte sich die Anzahl an wahrgenommenen Hyperglykämien um -0,55 bzw. -0,30 Punkte im Mittel. Bezüglich der Anzahl an wahrgenommenen Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,40; 0,29]). Hier reduzierte sich die Anzahl an wahrgenommenen Hypoglykämien im Mittel um 0,28 Punkte in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und um 0,23 in der Insulin+Placebo-Gruppe.

Studie DEPICT 2

In Studie DEPICT 2 ergibt sich zu Woche 52 bezüglich der Anzahl an wahrgenommenen Hyperglykämien ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,12 [-0,50; 0,25]). Ausgehend von den mittleren Ausgangswerten von 3,42 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. 3,59 in der Insulin+Placebo-Gruppe reduzierte sich die Anzahl an wahrgenommenen Hyperglykämien um 0,25 bzw. 0,13 Punkte im Mittel. Bezüglich der Anzahl an wahrgenommenen Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,16 [-0,52; 0,19]). Hierbei veränderte sich die Anzahl an wahrgenommenen Hypoglykämien im Mittel um -0,15 Punkte in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und um 0,02 in der Insulin+Placebo-Gruppe.

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für die Anzahl an wahrgenommenen Hyperglykämien analog zu den Einzelstudienergebnissen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,21 [-0,45; 0,04]). Bezüglich der Anzahl an wahrgenommenen Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,14 [-0,38; 0,11]).

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.

Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien zu Woche 52

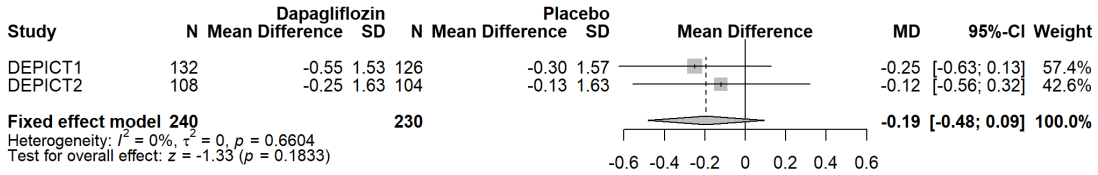

Abbildung 20: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 für den Endpunkt Anzahl wahrgenommene Hyperglykämien zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,6604) (Abbildung 20). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied (MWD [95%-KI]: -0,19 [-0,48; 0,09]).

Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien zu Woche 52

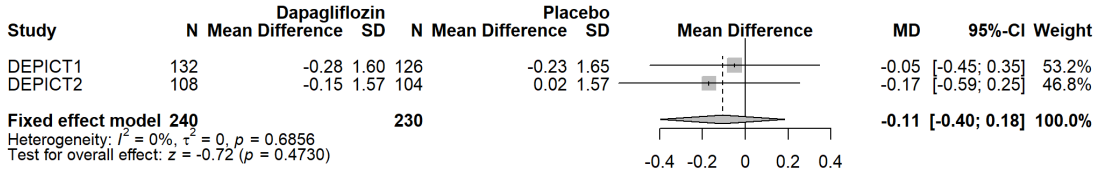

Abbildung 21: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für die Anzahl an wahrgenommenen Hypoglykämien zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,6856) (Abbildung 21). Die jeweiligen Einzelstudienergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied (MWD: [95%-KI]: -0,11 [-0,40; 0,18]).

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Der DTSQ ist ein weit verbreiteter und validierter Fragebogen, welcher u. a. von der WHO empfohlen wird (Bradley, 1994; Saisho, 2018). Auch das IQWiG bezieht den Endpunkt in seinen Abschlussberichten zur Bewertung kurz- bzw. langwirksamer Insulinanaloga in seine Analysen mit ein (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010). Im vorliegenden Dossier werden die Items 2 und 3 im Rahmen der Dimension Morbidität dargestellt. Diesem Vorgehen liegt der Umstand zugrunde, dass beide Items – anders als der Gesamtscore des DTSQ, der die Therapiezufriedenheit abbildet – direkt die durch den Patienten wahrgenommene Symptomatik bezüglich der Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien berichten (Abschnitt 4.2.5.2). Als solche sind die Endpunkte per definitionem in hohem Maße patientenrelevant.

Beide Items sind als einzelne Fragen, die auf einer 7-stufigen Likert-Skala durch den Patienten selbst beantwortet werden, eindeutig operationalisiert und objektiv erhebbar. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Gewichtsveränderung – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	Anhand der relativen Veränderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Key-Endpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 32, 40, 48 und 52) Anhand der Veränderung des BMI in kg/m^2 von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS; gemessen zu Studienbeginn, Woche 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 32, 40, 48 und 52)
DEPICT 2	Siehe Operationalisierung zu DEPICT 1
BMI: Body Mass Index; FAS: Full Analysis 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 4-34: 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**
DEPICT 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DEPICT 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gewichtsveränderung wird als relative Veränderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 24 bzw. Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse) gemessen. Darüber hinaus wurde die Gewichtsveränderung operationalisiert anhand der relativen Veränderung des BMI in kg/m^2 von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 24 bzw. Woche 52 (mittels Repeated-Measurements-Analyse). Das Körpergewicht der Patienten wurde von dem Zentrenpersonal mittels einer digitalen Präzisionswaage 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, mit entleerter Blase. 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.

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.

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 4-35: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
52 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung des Körpergewichts[c] (in kg) in %											
DEPICT 1	145	90,90 (17,362)	130	87,73 (16,948)	-3,05 (0,3772)	154	94,05 (16,186)	121	94,38 (15,565)	0,02 (0,3909)	**-3,06 (0,5297) [-4,10; -2,02]** SMD [95%-KI]: **-0,71 [-0,97; -0,46]**
DEPICT 2	127	91,59 (14,133)	106	87,66 (13,619)	-3,83 (0,4371)	135	91,57 (16,826)	102	90,92 (16,110)	0,92 (0,4602)	**-4,71 (0,6021) [-5,89; -3,51]** SMD [95%-KI]: **-1,03 [-1,32; -0,75]**
Gepoolt (p*=0,1631)	272	91,22 (15,911)	236	87,70 (15,510)	-3,42 (0,2856)	289	92,89 (16,507)	223	92,80 (15,875)	0,49 (0,2989)	**-3,89 (0,3973) [-4,67; -3,11]** SMD [95%-KI]: **-0,88 [-1,07; -0,69]**

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
52 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung des BMI[c] (in kg/m²)											
DEPICT 1	145	31,97 (5,159)	130	30,95 (5,176)	-0,95 (0,1265)	154	31,94 (4,063)	121	31,98 (4,468)	0,05 (0,1270)	**-1,00 (0,1771) [-1,35; -0,65]** SMD [95%-KI]: **-0,70 [-0,96; -0,45]**
DEPICT 2	127	31,86 (4,181)	106	30,53 (4,039)	-1,21 (0,1554)	135	31,95 (4,356)	102	31,76 (4,206)	0,37 (0,1558)	**-1,57 (0,2162) [-2,00; -1,15]** SMD [95%-KI]: **-0,99 [-1,28; -0,70]**
Gepoolt (p*=0,1436)	272	31,92 (4,719)	236	30,76 (4,695)	-1,07 (0,0988)	289	31,94 (4,195)	223	31,88 (4,342)	0,21 (0,0994)	**-1,28 (0,1382) [-1,55; -1,01]** SMD [95%-KI]: **-0,85 [-1,04; -0,66]**

a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

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

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

BMI: Body Mass Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Studie DEPICT 1

Zu Woche 52 hatten die Patienten in der Studie DEPICT 1 einen Gewichtsverlust von durchschnittlich 3,05% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 0,02% in der Insulin+Placebo-Gruppe. Hierdurch ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -3,06% [-4,10; -2,02]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,71 [-0,97; -0,46]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Auch hinsichtlich der Veränderung des BMI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -1,00 kg/m^2 [-1,35; -0,65]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,70 [-0,96; -0,45]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe veränderte sich der BMI um -0,95 kg/m^2 im Mittel und in der Insulin+Placebo-Gruppe um 0,05 kg/m^2 im Mittel.

Studie DEPICT 2

In der Studie DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -4,71% [-5,89; -3,51]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -1,03 [-1,32; -0,75]) hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Bei den Patienten reduzierte sich das Gewicht im Mittel um 3,83% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und stieg um 0,92% im Mittel in der Insulin+Placebo-Gruppe an. Hinsichtlich der Veränderung des BMI veränderte sich der BMI der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe um -1,21 kg/m^2 im Mittel und in der Insulin+Placebo-Gruppe um 0,37 kg/m^2 im Mittel. Dies entspricht einem signifikanten Unterschied von [95%-KI]: -1,57 kg/m^2 [-2,00; -1,15]) und einem klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,99 [-1,28; -0,70]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse zeigt sich für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts analog zu den Einzelstudienergebnissen zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -3,89% [-4,67; -3,11]) sowie ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,88 [-1,07; -0,69]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Für den Endpunkt Veränderung des BMI zu Woche 52 zeigt sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -1,28 [-1,55; -1,01]) sowie ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,85 [-1,04; -0,66]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

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.

Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52

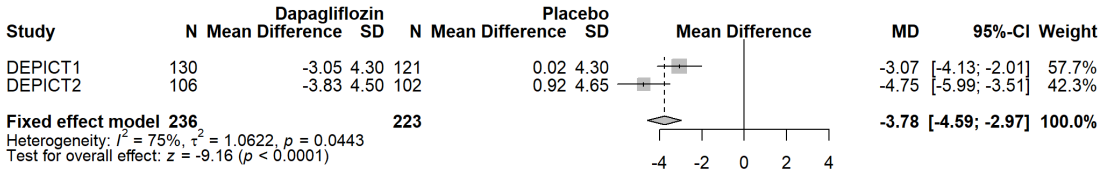

Abbildung 22: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität (I^2=75%, p=0,0443) (Abbildung 22). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -3,78% [-4,59; -2,97]).

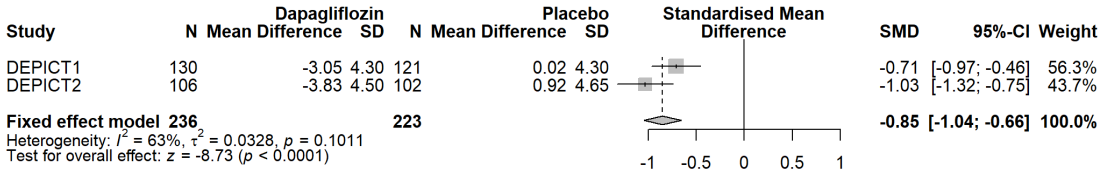

Abbildung 23: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Nach Standardisierung der Effekte zeigt sich zu Woche 52 in der zugehörigen Meta-Analyse bei gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität (I^2=63%, p=0,1011) (Abbildung 23). Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (SMD [95%-KI]: -0,85 [-1,04; -0,66]).

Veränderung des BMI zu Woche 52

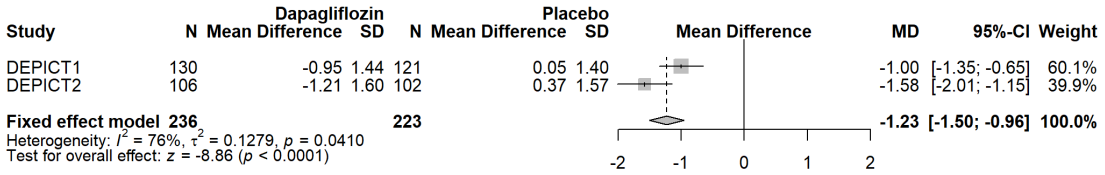

Abbildung 24: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Veränderung des BMI zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für die Veränderung des BMI zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität (I^2=76%, p=0,0410) (Abbildung 24). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -1,23 [-1,50; -0,96]).

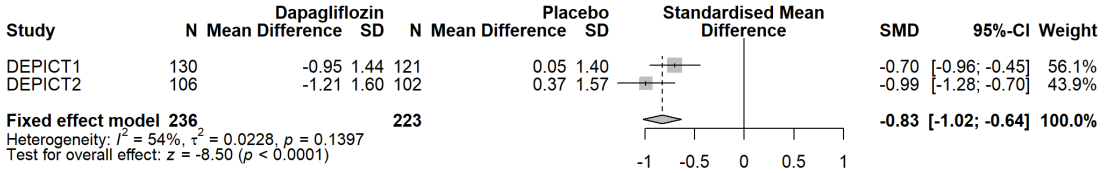

Abbildung 25: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für Veränderung des BMI zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Nach Standardisierung der Effekte zeigt sich zu Woche 52 in der zugehörigen Meta-Analyse bei gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität (I^2=54%, p=0,1397) (Abbildung 25). Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (SMD [95%-KI]: -0,83 [-1,02; -0,64]).

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Der Endpunkt *Gewichtsveränderung* wurde operationalisiert als relative Veränderung des Körpergewichts von Studienbeginn bis Woche 52 bzw. als Veränderung des BMI in kg/m^2 von Studienbeginn bis Woche 52. Die Erfassung aller Operationalisierungen zur Erhebung der Gewichtsveränderung war eindeutig definiert und objektiv erhebbar. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Insulindosisreduktion – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Insulindosisreduktion

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	Anhand der relativen Veränderung im Insulinverbrauch in % von Studienbeginn[a] (Woche 0) bis zu Woche 24 (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Key-Endpunkt; täglich gemessen über 2-wöchige Perioden)
DEPICT 2	Siehe Operationalisierung zu DEPICT 1
a: Für den Ausganswert wurden alle verfügbaren Daten vor dem Datum der ersten Studienmedikation berücksichtigt. FAS: Full Analysis 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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Insulindosisreduktion 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
DEPICT 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DEPICT 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurde die Insulindosisreduktion anhand der relativen Änderung im Insulinverbrauch von Studienbeginn (Woche 0) bis zu Woche 24 (mittels Repeated-Measurements-Analyse) gemessen. Der Insulinverbrauch wurde täglich über zweiwöchige Perioden gemessen (2 Wochen vor der Behandlung bis Tag 1, Woche 10 bis Woche 12 und Woche 22 bis Woche 24), wobei der Insulinverbrauch jeweils über einen ganzen Tag summiert wurde.

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 Insulindosisreduktion ist somit niedrig.

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 4-38: Ergebnisse für Insulindosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (24 Wochen)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Relative Veränderung im Insulinverbrauch[c] (in IU)											
DEPICT 1	144	72,52 (54,142)	133	63,38 (35,191)	-10,11 (1,5687)	153	72,48 (32,418)	127	71,92 (29,220)	1,52 (1,8542)	**-11,46 (1,9562) [-15,22; -7,52] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,59 [-0,84; -0,35]**
DEPICT 2	127	71,57 (30,834)	112	66,15 (30,457)	-8,85 (1,7794)	130	69,04 (27,237)	113	68,62 (32,345)	1,07 (2,0380)	**-9,81 (2,0722) [-13,80; -5,64] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,49 [-0,75; -0,22]**
Gepoolt (p*=0,2741)	271	72,07 (44,681)	245	64,65 (33,074)	-9,04 (1,1824)	283	70,90 (30,146)	240	70,37 (30,710)	1,39 (1,3746)	**-10,28 (1,4390) [-13,07; -7,41] <0,0001** SMD [95%-KI]: **-0,52 [-0,70; -0,34]**

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung (in %) MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					

a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und vorhandenem Wert zu Woche 24.

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als einen Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

FAS: Full Analysis Set; IU: International Unit; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Studie DEPICT 1

Patienten mit einer Insulin+Dapagliflozin-Behandlung erreichten im Mittel zu Woche 24 in der Studie DEPICT 1 eine Reduzierung der Insulindosis von 10,11%, während bei Patienten mit einer Insulin+Placebo-Behandlung der Insulinverbrauch um 1,52% im Mittel anstieg. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist für den Insulinverbrauch statistisch signifikant (MWD% [95%-KI]: -11,46 [-15,22; -7,52]) und klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -0,59 [-0,84; -0,35]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Studie DEPICT 2

In der Studie DEPICT 2 erreichten die Patienten zu Woche 24 eine durchschnittliche Reduzierung des Insulinverbrauchs von 8,85% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe, während bei Patienten mit einer Insulin+Placebo-Behandlung der Insulinverbrauch um 1,07% im Mittel anstieg. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -9,81% [-13,80; -5,64]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,49 [-0,75; -0,22]) zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse zeigt sich für den Endpunkt relative Veränderung im Insulingebrauch analog zu den Einzelstudienergebnissen zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -10,28 [-13,07; -7,41]) sowie ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,52 [-0,70; -0,34]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

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.

Relative Veränderung im Insulinverbrauch zu Woche 24

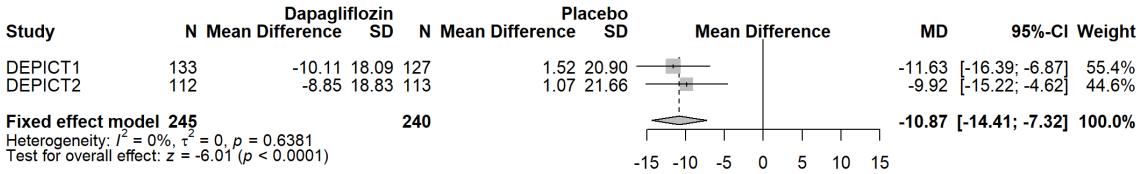

Abbildung 26: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für relative Veränderung im Insulinverbrauch zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 für den Endpunkt relative Veränderung im Insulinverbrauch zu Woche 24 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,6381) (Abbildung 26). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -10,87 [-14,41; -7,32]).

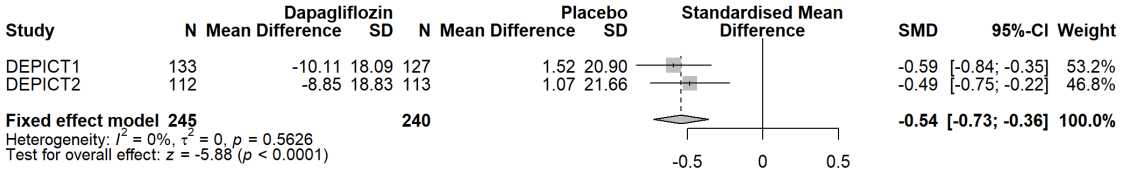

Abbildung 27: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für relative Veränderung im Insulinverbrauch zu Woche 24 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Nach Standardisierung der Effekte zeigt sich zu Woche 24 in der zugehörigen Meta-Analyse bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,5626) (Abbildung 27). Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (SMD [95%-KI]: -0,54 [-0,73; -0,36]).

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Insulinsubstitutionstherapie ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus, die allerdings häufig mit einer hohen glykämischen Variabilität und daher auch mit einem hohen Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien und Hyperglykämien verbunden ist. Eine Reduktion der notwendigen Insulindosis kann dabei der Entstehung von Glukoseexkursionen entgegenwirken und sich so positiv auf die Reduktion des Hypo- und Hyperglykämierisikos und damit auch den Therapieerfolg und die Therapiezufriedenheit auswirken.

Der Endpunkt *Insulinreduktion* war operationalisiert als relative Veränderung im Insulinverbrauch in Prozent von Studienbeginn bis Woche 24. Die im vorliegenden Dossier herangezogene Operationalisierung zur Erhebung der Insulinreduktion ist eindeutig definiert und objektiv erhebbar. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Therapiezufriedenheit – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	**DTSQs:** Der DTSQs enthält eine Skala von 0–36. Je höher der Score, desto zufriedener war der Patient mit seiner Therapie. Der Fragebogen ist aufgeteilt in 8 Dimensionen: • Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien • Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien • Zufriedenheit mit der Behandlung • Komfort durch Behandlung • Flexibilität der Behandlung • Zufriedenheit mit dem Diabetesverständnis • Bereitschaft die Behandlung weiterzuempfehlen • Bereitschaft die Behandlung fortzuführen Jede dieser Dimensionen hat 7 Stufen. Die Fragen bezüglich der Wahrnehmung der Hyperglykämien und Hypoglykämien werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt. In den Gesamtscore fließen lediglich die restlichen sechs Fragen ein, die von einer Skala 0 (sehr unzufrieden) bis 6 (sehr zufrieden) reichen. Die Veränderung von Studienbeginn (Woche 0) zu Woche 52 werden für die individuellen Dimensionen separat berechnet (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Studienendpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 24 und Woche 52)
DEPICT 2	Siehe Operationalisierung zu DEPICT 1
DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; FAS: Full Analysis 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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit 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**
DEPICT 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DEPICT 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erfassung der Therapiezufriedenheit der Patienten mittels des Fragebogen DTSQs war in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 ein sekundärer Endpunkt und wurde zur ersten Visite, zu Woche 24 und zu Woche 52 erhoben. Der DTSQs enthält eine Skala von 0–36. Je höher der Score, desto zufriedener war der Patient mit seiner Therapie. Der Fragebogen ist aufgeteilt in acht Dimensionen, wobei jede dieser Dimensionen sieben Stufen hat. Antworten der Patienten bezüglich der Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien und Hypoglykämien reichen auf einer Skala von 0 (zu keiner Zeit) bis 6 (die meiste Zeit). Diese fließen nicht in den Gesamtscore ein und werden als Morbiditätsparameter in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt. Dieser berechnet sich ausschließlich aus den weiteren sechs Dimensionen, die auf einer Skala von 0 (sehr unzufrieden) bis 6 (sehr zufrieden) reichen. Die Veränderung von Studienbeginn (Woche 0) zu Woche 52 wird für die individuellen Dimensionen separat berechnet (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS).

Der Anteil an berücksichtigten Patienten im FAS zu Woche 52 liegt bei 91,0% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und 81,8% in der Insulin+Placebo-Gruppe und ist somit über beide Studienarme vergleichbar. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Tabelle 4-41: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQs zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 1)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**
DEPICT 1	**Insulin+** **Dapagliflozin** **N[a]=145**	**Insulin+** **Placebo** **N[a]=154**
	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)
DTSQs		
Gesamtscore	132 (91,0)	126 (81,8)
a: Anzahl an Patienten im FAS DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; FAS: Full Analysis Set		

In der Studie DEPICT 2 beträgt der Anteil an berücksichtigten Patienten im FAS zu Woche 52 85,0% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und 77,0% in der Insulin+Placebo-Gruppe und ist somit über beide Studienarme vergleichbar. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Tabelle 4-42: Berücksichtigungsanteile für die Analyse der Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQs zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 2)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**
DEPICT 2	**Insulin+** **Dapagliflozin** **N[a]=127**	**Insulin+** **Placebo** **N[a]=135**
	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)
DTSQs		
Gesamtscore	108 (85,0)	104 (77,0)
a: Anzahl an Patienten im FAS DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; FAS: Full Analysis Set		

Es wird angenommen, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapiezufriedenheit 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 4-43: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
52 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
DTSQs-Summenscore[c]											
DEPICT 1	145	29,88 (5,614)	132	31,66 (4,967)	1,65 (0,5021)	146	28,78 (5,461)	126	30,10 (5,694)	0,69 (0,5265)	0,97 (0,6274) [-0,27; 2,20]
DEPICT 2	118	29,19 (5,125)	108	31,19 (4,449)	1,90 (0,5105)	117	29,65 (4,875)	104	29,64 (5,364)	0,24 (0,5256)	**1,66 (0,5999) [0,48; 2,85]** SMD [95%-KI]: **0,31 [0,04; 0,58]**
Gepoolt (p*=0,6374)	263	29,57 (5,401)	240	31,45 (4,737)	1,72 (0,3350)	263	29,17 (5,217)	230	29,89 (5,540)	0,47 (0,3715)	**1,25 (0,4370) [0,39; 2,11]** SMD [95%-KI]: **0,22 [0,04; 0,41]**

a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

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

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Studie DEPICT 1

Bezüglich der Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQs-Summenscore zeigt sich in der Studie DEPICT 1 zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,97 [-0,27; 2,20]). Hierbei stieg der DTSQs-Summenscore in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel um 1,65 und in der Insulin+Placebo-Gruppe um 0,69.

Studie DEPICT 2

Für die Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQs-Summenscore zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: 1,66 [0,48; 2,85]), jedoch kein klinisch relevanter Unterschied (SMD [95%-KI]: 0,31 [0,04; 0,58]). Hierbei stieg der DTSQs-Summenscore in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe im Mittel um 1,90 Punkte und in der Insulin+Placebo-Gruppe um 0,24 Punkte.

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für den Endpunkt Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQs-Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: 1,25 [0,39; 2,11]), jedoch kein klinisch relevanter Unterschied (SMD [95%-KI]: 0,22 [0,04; 0,41]).

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.

DTSQs zu Woche 52

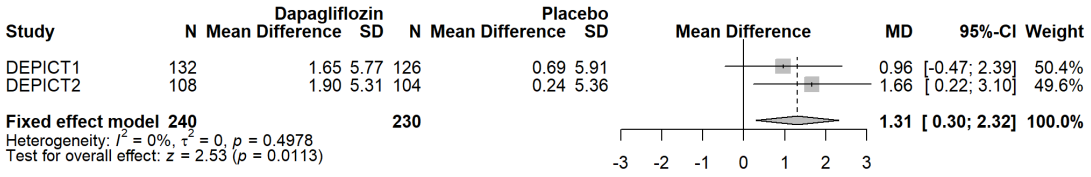

Abbildung 28: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für DTSQs-Summenscore zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den DTSQs-Summenscore zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4978) (Abbildung 28). Die DEPICT 2-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin, die DEPICT 1-Studie zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 1,31 [0,30; 2,32]).

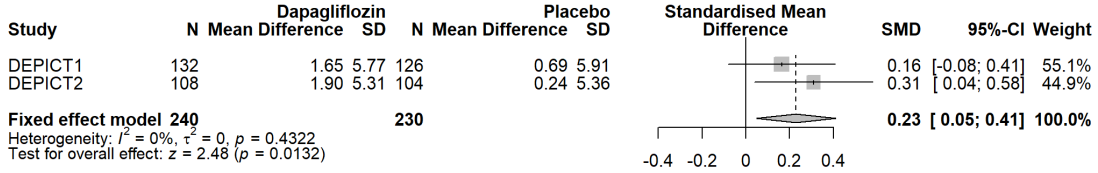

Abbildung 29: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für DTSQs-Summenscore zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Nach Standardisierung der Effekte zeigt sich zu Woche 52 in der zugehörigen Meta-Analyse bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4322) (Abbildung 29). Die Meta-Analyse zeigt zu Woche 52 keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (SMD [95%-KI]: 0,23 [0,05; 0,41]).

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Verbesserung der Therapiezufriedenheit stellt ein wichtiges Ziel in der Behandlung des Typ-1-Diabetes dar. Dies ergibt sich aus der Notwendigkeit einer lebenslang durchzuführenden Therapie, der Kompelexität in der Anwendung der therapeutischen Maßnahmen sowie des hohen Risikopotenzials bei ausbleibender oder falscher Anwendung. Auch die deutsche S3-Leitlinie nennt die Akzeptanz für die Erkrankung und die Zufriedenheit mit dem Therapieregime als Therapieziele (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Die Erhebung der Therapiezufriedenheit wurde im vorliegenden Dossier anhand des Endpunkts DTSQ durchgeführt und war operationalisiert als Veränderung von Studienbeginn bis zu Woche 52.

Der DTSQ ist ein weit verbreiteter und validierter Fragebogen, welcher u. a. von der WHO empfohlen wird (Bradley, 1994; Saisho, 2018). Auch das IQWiG bezieht den Endpunkt in seinen Abschlussberichten zur Bewertung kurz- bzw. langwirksamer Insulinanaloga in seine Analysen mit ein (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010). Die im vorliegenden Dossier herangezogene Operationalisierung des Endpunkts DTSQ ist allgemein anerkannt, eindeutig definiert und objektiv erhebbar. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	**EQ-VAS:** Der EQ-5D-3L ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands, welches für gesundheitsökonomische Evaluationen verwendet wird, bestehend aus zwei Teilen: EQ-VAS und der EQ-5D-3L-Index. Der EQ-VAS reicht von einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Die Veränderung von Studienbeginn (Woche 0) zu Woche 52 werden für den EQ-VAS berechnet (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS, sekundärer Studienendpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 24 und Woche 52).
DEPICT 2	Siehe Operationalisierung zu DEPICT 1
EQ-5D-3L: Euro Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels, EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; FAS: Full Analysis 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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DEPICT 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DEPICT 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erfassung der Therapiezufriedenheit der Patienten mittels des Fragebogens EQ-5D-3L war in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 ein sekundärer Endpunkt und wurde zur ersten Visite, zu Woche 24 und zu Woche 52 erhoben. Der EQ-5D-3L ist ein generisches Instrument zur

Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands, welches für gesundheitsökonomische Evaluationen verwendet wird, bestehend aus zwei Teilen: EQ-VAS und der EQ-5D-3L-Index. Der EQ-VAS reicht von einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Der EQ-5D-3L-Index beinhaltet fünf Fragen/Dimensionen, wobei jede Dimension des EQ-5D-3L drei Ausprägungen hat: keine Probleme, einige Probleme und schwerwiegende Probleme. Die Veränderung von Studienbeginn (Woche 0) zu Woche 52 wird für den EQ-VAS berechnet (mittels Repeated-Measurements-Analyse, FAS).

Der Anteil an berücksichtigten Patienten im FAS zu Woche 52 liegt bei 89,7% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und 80,5% in der Insulin+Placebo-Gruppe und ist somit über beide Studienarme vergleichbar. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Tabelle 4-46: Berücksichtigungsanteile für die Analyse des Gesundheitszustands (EQ-VAS) zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 1)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**
DEPICT 1	**Insulin+** **Dapagliflozin** **N[a]=145**	**Insulin+** **Placebo** **N[a]=154**
	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)
EQ-VAS		
Gesamtscore	130 (89,7)	124 (80,5)
a: Anzahl an Patienten im FAS EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; FAS: Full Analysis Set		

In der Studie DEPICT 2 beträgt der Anteil an berücksichtigten Patienten im FAS zu Woche 52 85,0% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und 77,0% in der Insulin+Placebo-Gruppe und ist somit über beide Studienarme vergleichbar. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Tabelle 4-47: Berücksichtigungsanteile für die Analyse des Gesundheitszustands (EQ-VAS) zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 2)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**
DEPICT 2	**Insulin+** **Dapagliflozin** **N[a]=127**	**Insulin+** **Placebo** **N[a]=135**
	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)
EQ-VAS		
Gesamtscore	108 (85,0)	104 (77,0)
a: Anzahl an Patienten im FAS EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; FAS: Full Analysis Set		

Es wird angenommen, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand 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 4-48: Ergebnisse für Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
52 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
EQ-VAS[c]											
DEPICT 1	143	76,50 (16,114)	130	80,70 (14,041)	3,84 (1,2223)	144	76,42 (16,448)	124	77,98 (14,866)	1,25 (1,2973)	2,59 (1,4832) [-0,33; 5,51]
DEPICT 2	118	65,21 (30,132)	108	77,89 (19,401)	10,76 (2,4970)	116	69,89 (24,878)	104	71,01 (23,855)	4,11 (2,5508)	**6,64 (3,0168) [0,70; 12,59]** SMD [95%-KI]: 0,26 [-0,02; 0,53]
Gepoolt (p*=0,0239)	261	71,40 (24,127)	238	79,43 (16,710)	7,02 (1,3095)	260	73,51 (20,851)	228	74,80 (19,750)	2,15 (1,3723)	**4,87 (1,6138) [1,70; 8,04]** SMD [95%-KI]: **0,24 [0,06; 0,42]**

a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

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

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Studie DEPICT 1

Für den Gesundheitszustand basierend auf dem EQ-VAS ergibt sich in der Studie DEPICT 1 nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]:2,59 [-0,33; 5,51]). Ausgehend von den mittleren Ausgangswerten von 76,50 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. 76,42 in der Insulin+Placebo-Gruppe veränderte sich der EQ-VAS um 3,84 bzw. 1,25 Punkte im Mittel.

Studie DEPICT 2

In Studie DEPICT 2 ergibt sich zu Woche 52 bezüglich des Gesundheitszustands basierend auf dem EQ-VAS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 6,64 [0,70; 12,59]), jedoch kein klinisch relevanter Unterschied (SMD [95%-KI]: 0,26 [-0,02; 0,53]). Ausgehend von den mittleren Ausgangswerten von 65,21 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe bzw. 69,89 in der Insulin+Placebo-Gruppe veränderte sich der EQ-VAS um 10,76 bzw. 4,11 Punkte im Mittel.

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für den Gesundheitszustand basierend auf dem EQ-VAS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 4,87 [1,70; 8,04]), jedoch kein klinisch relevanter Unterschied (SMD [95%-KI]: 0,24 [0,06; 0,42]). Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie ist hierbei signifikant (p=0,0239). Allerdings sind die Effektrichtungen beider Studien gleich und die Interaktion ist rein quantitativ.

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.

EQ-VAS zu Woche 52

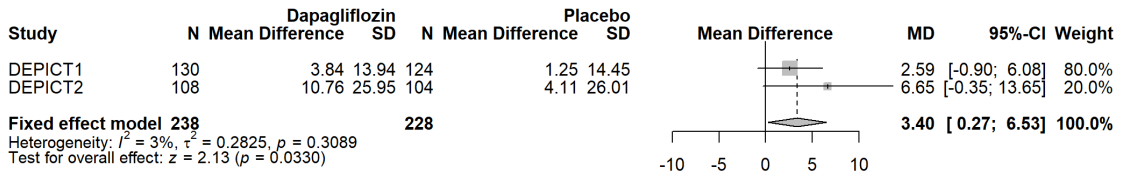

Abbildung 30: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für EQ-VAS zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 für den Endpunkt EQ-VAS zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=3%, p=0,3089) (Abbildung 30). Die Einzelstudien zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zeigt dagegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 3,40 [0,27; 6,53]).

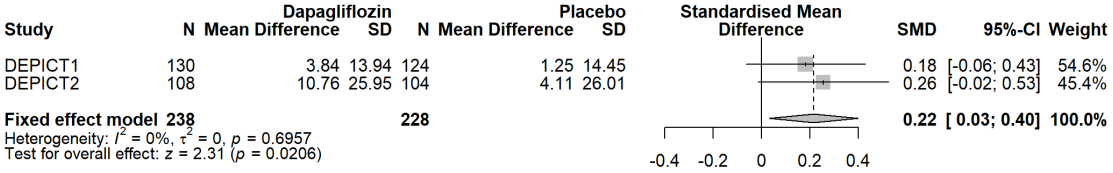

Abbildung 31: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten zur Relevanzbewertung für EQ-VAS zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Nach Standardisierung der Effekte zeigt sich zu Woche 52 in der zugehörigen Meta-Analyse bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,6957) (Abbildung 31). Die Meta-Analyse zeigt zu Woche 52 keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (SMD [95%-KI]: 0,22 [0,03; 0,40]).

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Der Gesundheitszustand des Patienten zählt gemäß § 2 Absatz 3 AM-NutzenV zu den patientenrelevanten Zielgrößen in der Nutzenbewertung. Im vorliegenden Dossier wurde der Gesundheitszustand mit Hilfe des generischen Instruments EQ-VAS des EQ-5D-3L erhoben und war operationalisiert als Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52.

Die EQ-VAS ist ein im Anwendungsgebiet Typ-1-Diabetes häufig eingesetztes Messinstrument, welches in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren bereits auch durch den G-BA herangezogen wurde. Der Endpunkt ist eindeutig definiert und kann objektiv erhoben werden. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9 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 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	Nicht berichtet
DEPICT 2	**HFS-II Worry Subscale:** Der HFS-II ist ein verlässliches und valides Messinstrument, um die Angst vor Hypoglykämien bei 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 „immer“. Der Gesamtscore hat eine Skala von 0 bis 72. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Angst des Patienten in Bezug auf Hypoglykämien. Die Veränderungen im HFS-II werden von Studienbeginn (Woche 0) zu Woche 24 bzw. Woche 52 berechnet (mittels ANCOVA und LOCF, FAS, sekundärer Studienendpunkt; gemessen zu Studienbeginn, Woche 24 und Woche 52)
ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; 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 4-50: 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
DEPICT 1	Nicht berichtet					
DEPICT 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie DEPICT 2 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens HFS-II operationalisiert. Der HFS-II ist verlässliches und valides Messinstrument, um die Angst vor Hypoglykämien bei Typ-1-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 „immer“. Der mittlere Gesamtscore errechnet sich aus dem Mittelwert der beantworteten Fragen. 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.

Die Patienten waren zu jedem Zeitpunkt bezüglich der Behandlung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. In der Studie DEPICT 2 beträgt der Anteil an Patienten im FAS, der in der Analyse des HFS-II zum Zeitpunkt 52 Wochen berücksichtigt wird, 85,8% in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und 77,0% in der Insulin+Placebo-Gruppe (Tabelle 4-51). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Tabelle 4-51: Berücksichtigungsanteile für die Analyse die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HFS-II) zu Woche 24 und Woche 52 (DEPICT 2)

Studie **Endpunkt**	**Zu bewertendes Arzneimittel**	**Vergleichstherapie**
DEPICT 2	**Insulin+** **Dapagliflozin** **N[a]=127**	**Insulin+** **Placebo** **N[a]=135**
	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)	Patienten mit Ausgangswert und Wert zu Woche 52 n (%)
HFS-II		
Gesamtscore	109 (85,8)	104 (77,0)
a: Anzahl an Patienten im FAS FAS: Full Analysis Set; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey		

Es wird angenommen, dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualitätniedrig 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 4-52: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DEPICT 2)

Studie Endpunkt	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI]**
Woche 52	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
HFS-II Worry Subscale Gesamtscore[c]											
DEPICT 2	118	16,72 (11,889)	109	16,63 (11,327)	-0,24 (1,0693)	115	16,52 (12,667)	104	17,13 (11,863)	-0,03 (1,1089)	-0,21 (1,2719) [-2,72; 2,30]

a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

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

c: ANCOVA-Modell mit Behandlung, Ausgangswert und Stratum als Kovariablen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bezüglich des HFS-II Worry Subscale Gesamtscore zeigt sich zu Woche 52 in der Studie DEPICT 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,21 [-2,72; 2,30]). Bei den Patienten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe reduzierte sich der Gesamtscore um 0,24 Punkte im Mittel und bei den Patienten der Insulin+Placebo-Gruppe um 0,03 Punkte.

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, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Das Vermeiden von diabetesbedingten Minderungen der Lebensqualität ist eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung von Typ-1-Diabetes-Patienten (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Im vorliegenden Dossier wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens HFS-II Worry Subscale erhoben (Gonder-Frederick et al., 2011; Schipfer et al., 2016) und war operationalisiert als Veränderung im HFS-II zwischen Studienbeginn und Woche 52. Die hierbei herangezogene Operationalisierung ist eindeutig definiert und objektiv erhebbar. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DEPICT 1	Gesamtrate UE
	Todesfälle
	Gesamtrate SUE
	Abbrüche der Behandlung aufgrund UE
	Abbrüche der Behandlung aufgrund SUE
	Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien
	Therapieabbrüche aufgrund Hypoglykämien (SUE)
	Raten von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse:

	• Lebererkrankungen • Genitalinfektionen • Schwerwiegende Genitalinfektionen • Genitalinfektionen, die zum Abbruch der Therapie führen • Schwerwiegende Harnwegsinfektionen • Harnwegsinfektionen, die zum Abbruch der Therapie führen • Eindeutige diabetische Ketoazidosen (DKA) • Diabetische Ketoazidosen, die zum Abbruch der Therapie führen • Hypoglykämien • Schwere Hypoglykämien[a] (G-BA-Klassifikation) • Symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation) • Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien • Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen • Knochenbrüche • Hypersensibilität Anzahl an Hypoglykämien Anzahl an schweren Hypoglykämien[a] (G-BA-Klassifikation) Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation) Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
DEPICT 2	Siehe Operationalisierung zu DEPICT 1
a: Symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagon-Injektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden. DKA: Diabetische Ketoazidose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 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**
DEPICT 1	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig/Hoch[a]
DEPICT 2	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig/Hoch[a]

a: Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch für die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class; 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.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 fortlaufend ab dem Zeitpunkt, zu dem die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, bis zur 18. 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 (Safety Analysis Set, SAS). Hypoglykämien, sowie diabetische Ketoazidosen wurden auf einer separaten Seite des Prüfbogens (CRF) erfasst. Daher wurden Hypoglykämien und diabetische Ketoazidosen nur dann im Rahmen der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erfasst, wenn die Kriterien für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfüllt wurden. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Als bestätigte 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 bestätigte symptomatische Ereignisse, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagon-Injektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden. Neben dem Anteil an Patienten mit einer (schweren oder bestätigten) Hypoglykämie, werden als Sensitivitätsanalysen auch die Anzahl an (schweren oder bestätigten) Hypoglykämien für die beiden Behandlungsgruppen mittels Ratenverhältnis gegenübergestellt.

Die Darstellung nach SOC und PT erfolgt, falls in einem der Studienarme ≥5% Ereignisse innerhalb der gepoolten Analyse auftreten. 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. Auf eine

Darstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, sowie der Therapieabbrüche nach SOC und PT, wird aufgrund der geringen Ereigniszahlen verzichtet.

SOC und PT basieren in Studie DEPICT 1 auf MedDRA Version 20.0 und in Studie DEPICT 2 auf MedDRA Version 20.1. Die gepoolten Ergebnisse basierend auf der IPD-Meta-Analyse werden zu Woche 52 anhand der MedDRA Version 20.0 dargestellt. Meta-Analysen basierend auf den aggregierten Daten werden lediglich für SOC berichtet.

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 unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI]**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**ARR [95%-KI] p-Wert**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**				
Gesamtrate UE							
DEPICT 1	159	122 (76,7)	154	115 (74,7)	1,11 [0,66; 1,88]	1,03 [0,91; 1,17]; 0,6721	0,02 [-0,07; 0,12]; 0,6718
DEPICT 2	127	105 (82,7)	135	102 (75,6)	1,50 [0,80; 2,80]	1,09 [0,97; 1,24]; 0,1568	0,07 [-0,03; 0,17]; 0,1540
Gepoolt p*=0,4089	286	227 (79,4)	289	217 (75,1)	1,31 [0,88; 1,96]	1,06 [0,97; 1,16]; 0,2212	0,04 [-0,03; 0,11]; 0,2200
Todesfälle							
DEPICT 1	159	0 (0,0)	154	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
DEPICT 2	127	0 (0,0)	135	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
Gepoolt p*= NB	286	0 (0,0)	289	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a] [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Gesamtrate SUE							
DEPICT 1	159	19 (11,9)	154	16 (10,4)	1,12 [0,55; 2,29]	1,15 [0,61; 2,15]; 0,6619	0,02 [-0,05; 0,09]; 0,6611
DEPICT 2	127	13 (10,2)	135	9 (6,7)	1,64 [0,66; 4,08]	1,54 [0,68; 3,47]; 0,3022	0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2996
Gepoolt p*=0,5240	286	32 (11,2)	289	25 (8,7)	1,40 [0,79; 2,48]	1,29 [0,79; 2,13]; 0,3102	0,03 [-0,02; 0,07]; 0,3084
Abbrüche der Behandlung aufgrund UE							
DEPICT 1	159	6 (3,8)	154	6 (3,9)	0,96 [0,30; 3,06]	0,97 [0,32; 2,94]; 0,9550	0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9550
DEPICT 2	127	11 (8,7)	135	7 (5,2)	1,65 [0,61; 4,45]	1,67 [0,67; 4,18]; 0,2724	0,03 [-0,03; 0,10]; 0,2685
Gepoolt p*=0,4666	286	17 (5,9)	289	13 (4,5)	1,30 [0,61; 2,79]	1,32 [0,65; 2,67]; 0,4374	0,01 [-0,02; 0,05]; 0,4358
Abbrüche der Behandlung aufgrund SUE							
DEPICT 1	159	3 (1,9)	154	1 (0,6)	NB	2,91 [0,31; 27,63]; 0,3533	0,01 [-0,01; 0,04]; 0,3254
DEPICT 2	127	6 (4,7)	135	2 (1,5)	2,68 [0,73; 9,79]	3,19 [0,66; 15,51]; 0,1507	0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1316
Gepoolt p*=0,9115	286	9 (3,1)	289	3 (1,0)	2,51 [0,84; 7,56]	3,03 [0,83; 11,08]; 0,0936	0,02 [0,00; 0,04]; 0,0769
Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien							
DEPICT 1	159	3 (1,9)	154	1 (0,6)	NB	2,91 [0,31; 27,63]; 0,3533	0,01 [-0,01; 0,04]; 0,3254
DEPICT 2	127	2 (1,6)	135	1 (0,7)	NB	2,13 [0,20; 23,16]; 0,5359	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5301
Gepoolt p*=0,9661	286	5 (1,7)	289	2 (0,7)	2,13 [0,63; 7,23]	2,53 [0,49; 12,91]; 0,2656	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2487

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a] [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien							
DEPICT 1	159	1 (0,6)	154	0 (0,0)	NB	2,91 [0,12; 70,80]; 0,5125	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,4786
DEPICT 2	127	0 (0,0)	135	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
Gepoolt p*=NB	286	1 (0,3)	289	0 (0,0)	NB	3,03 [0,12; 74,10]; 0,4965	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,4759
Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien (SUE)							
DEPICT 1	159	1 (0,6)	154	0 (0,0)	NB	2,91 [0,12; 70,80]; 0,5125	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,4786
DEPICT 2	127	0 (0,0)	135	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
Gepoolt p*=NB	286	1 (0,3)	289	0 (0,0)	NB	3,03 [0,12; 74,10]; 0,4965	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,4759

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes und Stratum. Falls in den Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird kein Regressionsmodell berechnet. Für die gepoolte Analyse wurde zusätzlich ein Interaktionsterm aus Studie und Behandlung in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

ARR: Absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie DEPICT 1

In der Studie zeigt sich zu Woche 52 bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,11 [0,66; 1,88]).

Todesfälle traten sowohl in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe, als auch in der Insulin+Placebo-Gruppe nicht auf.

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,55; 2,29]).

Zu Woche 52 zeigt sich in Studie DEPICT 1 bei den Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,96 [0,30; 3,06]) und den Abbrüchen aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft worden sind, kamen bis Woche 52 bei drei Patienten (1,9%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und bei einem Patienten (0,6%) in der Insulin+Placebo-Gruppe vor. Abbrüche der Behandlung aufgrund von Hypoglykämien traten bei einem Patienten (0,6%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und bei keinem Patienten in der Insulin+Placebo-Gruppe auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigt sich jeweils nicht.

Studie DEPICT 2

In Studie DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,50 [0,80; 2,80]).

Todesfälle traten in keinem der beiden betrachteten Behandlungsarme auf.

Bei der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,64 [0,66; 4,08]).

Hinsichtlich der Abbrüche der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,65 [0,61; 4,45]) bzw. Abbrüche aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 2,68 [0,73; 9,79]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft worden sind, kamen bis Woche 52 bei zwei Patienten (1,6%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und bei einem Patienten (0,7%) in der Insulin+Placebo-Gruppe vor. Abbrüche der Behandlung aufgrund von Hypoglykämien, traten in keinem der beiden betrachteten Behandlungsarme auf.

Gepoolte Analyse

In der gepoolten Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,31 [0,88; 1,96]).

Todesfälle traten in keinem der beiden betrachteten Behandlungsarme auf.

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,40 [0,79; 2,48]).

Zu Woche 52 zeigt sich in der gepoolten Analyse bei den Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,61; 2,79]) und den Abbrüchen aufgrund

von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 2,51 [0,84; 7,56]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft worden sind, kamen zu Woche 52 bei fünf Patienten (1,7%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und bei zwei Patienten (0,7%) in der Insulin+Placebo-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 2,13 [0,63; 7,23]). Abbrüche der Behandlung aufgrund von Hypoglykämien, traten bei einem Patienten (0,3%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und bei keinem Patienten in der Insulin+Placebo-Gruppe auf.

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.

Gesamtrate UE zu Woche 52

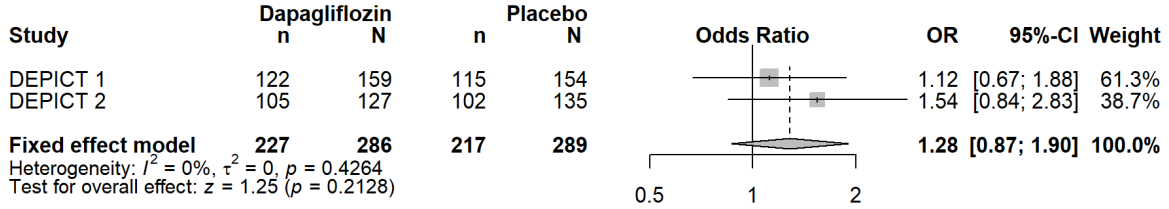

Abbildung 32: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Gesamtrate UE zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate UE zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4264) (Abbildung 32). Die Einzelstudienergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,28 [0,87; 1,90]).

Todesfälle zu Woche 52

Aufgrund der geringen Ereigniszahl in den Behandlungsgruppen (mindestens zwei Nullzellen in einer Studie) wurde auf eine Meta-Analyse für den Endpunkt Todesfälle zu Woche 52 verzichtet.

Gesamtrate SUE zu Woche 52

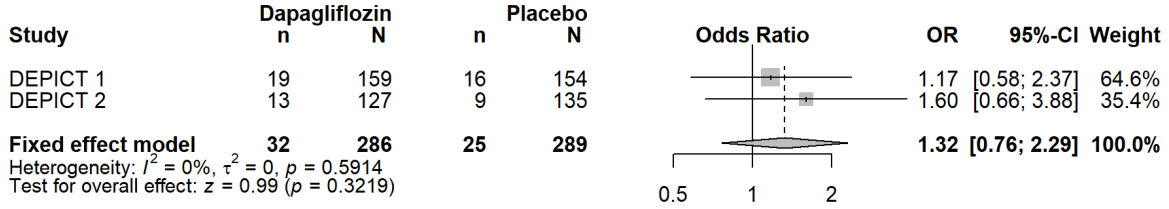

Abbildung 33: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Gesamtrate SUE zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate SUE zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,5914) (Abbildung 33). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,32 [0,76; 2,29]).

Abbrüche der Behandlung aufgrund UE zu Woche 52

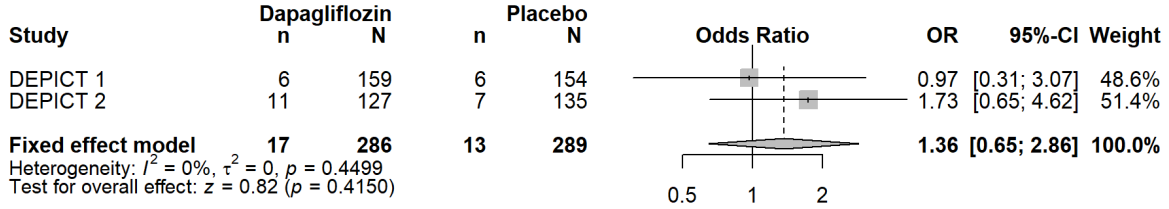

Abbildung 34: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Abbrüche der Behandlung aufgrund UE zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Abbrüche der Behandlung aufgrund UE zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4499) (Abbildung 34). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,36 [0,65; 2,86]).

Abbrüche der Behandlung aufgrund SUE zu Woche 52

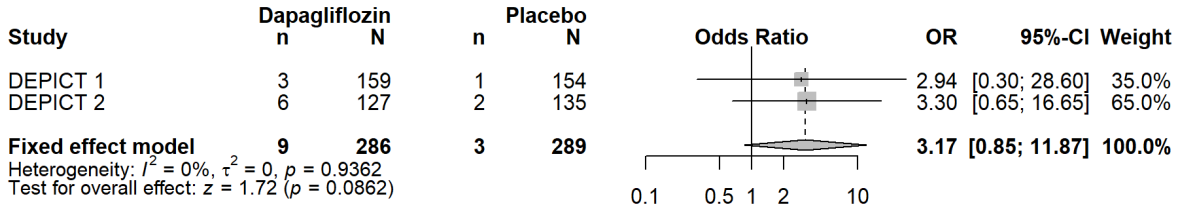

Abbildung 35: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Abbrüche der Behandlung aufgrund SUE zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Abbrüche der Behandlung aufgrund SUE zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,9362) (Abbildung 35). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 3,17 [0,85; 11,87]).

Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien zu Woche 52

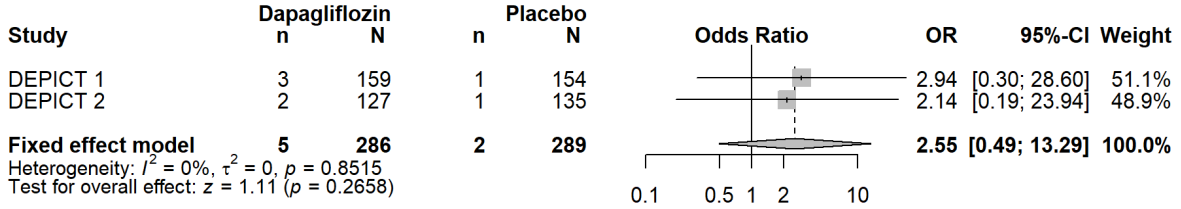

Abbildung 36: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,8515) (Abbildung 36). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 2,55 [0,49; 13,29]).

Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien zu Woche 52

Aufgrund der geringen Ereigniszahl in den Behandlungsgruppen (mindestens zwei Nullzellen in einer Studie) wurde auf eine Meta-Analyse für den Endpunkt Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien zu Woche 52 verzichtet.

Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien (SUE) zu Woche 52

Aufgrund der geringen Ereigniszahl in den Behandlungsgruppen (mindestens zwei Nullzellen in einer Studie) wurde auf eine Meta-Analyse für den Endpunkt Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien (SUE) zu Woche 52 verzichtet.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI] p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**ARR [95%-KI] p-Wert**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**				
Lebererkrankungen							
DEPICT 1	159	2 (1,3)	154	3 (1,9)	0,75 [0,19; 2,91]	0,65 [0,11; 3,81]; 0,6292	-0,01 [-0,03; 0,02]; 0,6274
DEPICT 2	127	4 (3,1)	135	6 (4,4)	0,66 [0,22; 2,02]	0,71 [0,20; 2,45]; 0,5867	-0,01 [-0,06; 0,03]; 0,5825
Gepoolt p*=0,8951	286	6 (2,1)	289	9 (3,1)	0,69 [0,27; 1,77]	0,67 [0,24; 1,87]; 0,4478	-0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4439
Genitalinfektionen							
DEPICT 1	159	28 (17,6)	154	6 (3,9)	**5,52 [2,19; 13,93]**	**4,52 [1,93; 10,61]; 0,0005**	**0,14 [0,07; 0,20]; <0,0001**
DEPICT 2	127	15 (11,8)	135	6 (4,4)	2,68 [0,97; 7,41]	**2,66 [1,06; 6,64]; 0,0363**	**0,07 [0,01; 0,14]; 0,0288**
Gepoolt p*=0,3924	286	43 (15,0)	289	12 (4,2)	**4,13 [2,09; 8,14]**	**3,62 [1,95; 6,72]; <0,0001**	**0,11 [0,06; 0,16]; <0,0001**

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a] [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende Genitalinfektionen							
DEPICT 1	159	0 (0,0)	154	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
DEPICT 2	127	0 (0,0)	135	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
Gepoolt p*= NB	286	0 (0,0)	289	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
Abbrüche aufgrund Genitalinfektionen							
DEPICT 1	159	0 (0,0)	154	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
DEPICT 2	127	3 (2,4)	135	0 (0,0)	NB	7,44 [0,39; 142,58]; 0,1830	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1231
Gepoolt p*=0,6858	286	3 (1,0)	289	0 (0,0)	NB	7,07 [0,37; 136,32]; 0,1950	0,01 [0,00; 0,02]; 0,1297
Harnwegsinfektion							
DEPICT 1	159	16 (10,1)	154	10 (6,5)	1,68 [0,74; 3,85]	1,55 [0,73; 3,31]; 0,2576	0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2502
DEPICT 2	127	16 (12,6)	135	10 (7,4)	1,65 [0,71; 3,86]	1,70 [0,80; 3,61]; 0,1663	0,05 [-0,02; 0,12]; 0,1616
Gepoolt p*=0,9428	286	32 (11,2)	289	20 (6,9)	1,68 [0,94; 3,03]	1,62 [0,95; 2,76]; 0,0780	0,04 [0,00; 0,09]; 0,0739

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a] [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende Harnwegsinfektionen							
DEPICT 1	159	1 (0,6)	154	0 (0,0)	NB	2,91 [0,12; 70,80]; 0,5125	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,4786
DEPICT 2	127	2 (1,6)	135	0 (0,0)	NB	5,31 [0,26; 109,60]; 0,2795	0,02 [-0,01; 0,04]; 0,2359
Gepoolt p*=NB	286	3 (1,0)	289	0 (0,0)	NB	7,07 [0,37; 136,32]; 0,1950	0,01 [0,00; 0,02]; 0,1297
Abbrüche aufgrund Harnwegsinfektionen							
DEPICT 1	159	0 (0,0)	154	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
DEPICT 2	127	5 (3,9)	135	1 (0,7)	3,31 [0,73; 14,92]	5,31 [0,63; 44,87]; 0,1248	0,03 [0,00; 0,07]; 0,0886
Gepoolt p*=0,5101	286	5 (1,7)	289	1 (0,3)	1,88 [0,32; 11,01]	5,05 [0,59; 42,98]; 0,1381	0,01 [0,00; 0,03]; 0,0984
Eindeutige DKA[c]							
DEPICT 1	159	2 (1,3)	154	2 (1,3)	NB	0,97 [0,14; 6,79]; 0,9743	0,00 [-0,03; 0,02]; 0,9744
DEPICT 2	127	3 (2,4)	135	1 (0,7)	NB	3,19 [0,34; 30,26]; 0,3124	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,2913
Gepoolt p*=0,4517	286	5 (1,7)	289	3 (1,0)	1,38 [0,43; 4,41]	1,68 [0,41; 6,98]; 0,4725	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,4676

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a] [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Abbrüche aufgrund DKA							
DEPICT 1	159	0 (0,0)	154	0 (0,0)	NB	NB	0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
DEPICT 2	127	3 (2,4)	135	0 (0,0)	NB	7,44 [0,39; 142,58]; 0,1830	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1231
Gepoolt p*=NB	286	3 (1,0)	289	0 (0,0)	NB	7,07 [0,37; 136,32]; 0,1950	0,01 [0,00; 0,02]; 0,1297
Hypoglykämien							
DEPICT 1	159	131 (82,4)	154	121 (78,6)	1,29 [0,73; 2,27]	1,05 [0,94; 1,17]; 0,3952	0,04 [-0,05; 0,13]; 0,3939
DEPICT 2	127	114 (89,8)	135	115 (85,2)	1,76 [0,80; 3,85]	1,05 [0,96; 1,15]; 0,2628	0,05 [-0,03; 0,13]; 0,2609
Gepoolt p*=0,6622	286	245 (85,7)	289	236 (81,7)	1,47 [0,92; 2,37]	1,05 [0,98; 1,13]; 0,1947	0,04 [-0,02; 0,10]; 0,1934
Schwere Hypoglykämien[b] (G-BA-Klassifikation)							
DEPICT 1	159	6 (3,8)	154	2 (1,3)	2,54 [0,70; 9,17]	2,91 [0,60; 14,18]; 0,1871	0,02 [-0,01; 0,06]; 0,1609
DEPICT 2	127	2 (1,6)	135	2 (1,5)	NB	1,06 [0,15; 7,43]; 0,9509	0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9510
Gepoolt p*=0,4497	286	8 (2,8)	289	4 (1,4)	1,72 [0,60; 4,94]	2,02 [0,62; 6,64]; 0,2461	0,01 [-0,01; 0,04]; 0,2362
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation)							
DEPICT 1	159	128 (80,5)	154	114 (74,0)	1,46 [0,85; 2,52]	1,09 [0,96; 1,23]; 0,1737	0,06 [-0,03; 0,16]; 0,1707
DEPICT 2	127	112 (88,2)	135	110 (81,5)	1,93 [0,94; 3,96]	1,08 [0,98; 1,20]; 0,1306	0,07 [-0,02; 0,15]; 0,1276
Gepoolt p*=0,6488	286	240 (83,9)	289	224 (77,5)	**1,66 [1,06; 2,59]**	1,08 [1,00; 1,17]; 0,0522	0,06 [0,00; 0,13]; 0,0507

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a] [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien							
DEPICT 1	159	0 (0,0)	154	3 (1,9)	NB	0,14 [0,01; 2,66]; 0,1896	-0,02 [-0,04; 0,01]; 0,1257
DEPICT 2	127	5 (3,9)	135	3 (2,2)	1,69 [0,48; 5,87]	1,77 [0,43; 7,26]; 0,4269	0,02 [-0,02; 0,06]; 0,4234
Gepoolt p*=0,0871	286	5 (1,7)	289	6 (2,1)	0,50 [0,12; 2,14]	0,84 [0,26; 2,73]; 0,7744	0,00 [-0,03; 0,02]; 0,7740
Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen							
DEPICT 1	159	4 (2,5)	154	1 (0,6)	3,22 [0,69; 15,10]	3,87 [0,44; 34,27]; 0,2234	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1826
DEPICT 2	127	2 (1,6)	135	1 (0,7)	NB	2,13 [0,20; 23,16]; 0,5359	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5301
Gepoolt p*=0,5625	286	6 (2,1)	289	2 (0,7)	2,23 [0,66; 7,56]	3,03 [0,62; 14,89]; 0,1721	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1505
Knochenbrüche							
DEPICT 1	159	3 (1,9)	154	6 (3,9)	0,49 [0,15; 1,59]	0,48 [0,12; 1,90]; 0,2989	-0,02 [-0,06; 0,02]; 0,2893
DEPICT 2	127	3 (2,4)	135	1 (0,7)	NB	3,19 [0,34; 30,26]; 0,3124	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,2913
Gepoolt p*=0,1145	286	6 (2,1)	289	7 (2,4)	1,18 [0,40; 3,46]	0,87 [0,29; 2,55]; 0,7939	0,00 [-0,03; 0,02]; 0,7936
Hypersensibilität							
DEPICT 1	159	10 (6,3)	154	5 (3,2)	2,02 [0,66; 6,14]	1,94 [0,68; 5,54]; 0,2173	0,03 [-0,02; 0,08]; 0,2044
DEPICT 2	127	10 (7,9)	135	11 (8,1)	0,83 [0,33; 2,12]	0,97 [0,43; 2,20]; 0,9349	0,00 [-0,07; 0,06]; 0,9349
Gepoolt p*=0,3490	286	20 (7,0)	289	16 (5,5)	1,36 [0,66; 2,79]	1,26 [0,67; 2,39]; 0,4722	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,4710

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Behandlungseffekt		
	N n (%)	N n (%)	OR[a] [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes und Stratum. Falls in den Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird kein Regressionsmodell berechnet. Für die gepoolte Analyse wurde zusätzlich ein Interaktionsterm aus Studie und Behandlung in das Modell aufgenommen.

b: Symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagon-Injektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden.

c: DKA wurden von einem Adjudizierungskommittee als eindeutig klassifiziert, wenn die im DKA Adjudication Committee Charter (AstraZeneca, 2018e) genannten Diagnosekriterien erfüllt waren.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DKA: Diabetische Ketoazidose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Studie DEPICT 1

Hinsichtlich der Genitalinfektionen zeigt sich in der Studie DEPICT 1 zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (OR [95%-KI]: 5,52 [2,19; 13,93]). Bei den schwerwiegenden Genitalinfektionen sowie den Abbrüchen aufgrund Genitalinfektionen, zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hierbei wies jeweils in beiden Gruppen keiner der Patienten eine schwerwiegende Genitalinfektion auf oder brach die Behandlung aufgrund einer Genitalinfektion ab.

Für Harnwegsinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,68 [0,74; 3,85]). Hinsichtlich der schwerwiegenden Harnwegsinfektionen und der Abbrüche aufgrund Harnwegsinfektionen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den eindeutigen diabetischen Ketoazidosen wiesen zwei Patienten (1,3%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe ein Ereignis auf und zwei Patienten (1,3%) in der Insulin+Placebo-Gruppe. Damit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch bei den Abbrüchen aufgrund diabetischer Ketoazidosen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe wiesen 131 Patienten (82,4%) eine Hypoglykämie auf, während es in der Insulin+Placebo-Gruppe 121 Patienten (78,6%) waren. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,29 [0,73; 2,27]). Auch bei den schweren Hypoglykämien und den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die restlichen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Lebererkrankungen, Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien, Knochenbrüche, Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen und der Hypersensibilität).

Studie DEPICT 2

Für Genitalinfektionen in der Studie DEPICT 2 zu Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 2,68 [0,97; 7,41]). Auch hinsichtlich der schwerwiegenden Genitalinfektionen und der Abbrüche aufgrund von Genitalinfektion zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Harnwegsinfektionen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,65 [0,71; 3,86]). Hinsichtlich der schwerwiegenden Harnwegsinfektionen und der Abbrüche aufgrund Harnwegsinfektionen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Eindeutige diabetische Ketoazidosen wiesen drei Patienten (2,4%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe auf und ein Patient (0,7%) in der Insulin+Placebo-Gruppe. Damit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den Abbrüchen aufgrund diabetischer Ketoazidosen ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Hypoglykämien wiesen in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe 114 Patienten (89,8%) ein Ereignis auf, während es in der Insulin+Placebo-Gruppe 115 Patienten (85,2%) waren. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,76 [0,80; 3,85]). Auch bei den bestätigten symptomatischen und schweren Hypoglykämien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die restlichen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (Lebererkrankungen, Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien, Knochenbrüche, Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen und Hypersensibilität) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Nierenfunktionsstörungen/Nierenversagen traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Gepoolte Analyse

Für die Genitalinfektionen in der gepoolten Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (OR [95%-KI]: 4,13 [2,09; 8,14]). Schwerwiegende Genitalinfektionen wies keiner der Patienten auf. Bei den Abbrüchen aufgrund Genitalinfektionen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Harnwegsinfektionen (OR [95%-KI]: 1,68 [0,94; 3,03]) und Abbrüche aufgrund Harnwegsinfektionen (OR [95%-KI]: 1,88 [0,32; 11,01]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52. Hinsichtlich der schwerwiegenden Harnwegsinfektionen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eindeutige diabetische Ketoazidosen wiesen fünf Patienten (1,7%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe auf und drei Patienten (1,0%) in der Insulin+Placebo-Gruppe. Damit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,38 [0,43; 4,41]). Bei den Abbrüchen aufgrund von diabetischen Ketoazidosen ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Hypoglykämien wiesen über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe 245 Patienten (85,7%) ein Ereignis auf, während es in der Insulin+Placebo-Gruppe 236 Patienten (81,7%) waren. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,47 [0,92; 2,37]). Auch bei den schweren Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,72 [0,60; 4,94]). Lediglich hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (OR [95%-KI]: 1,66 [1,06; 2,59]).

Für die restlichen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (Lebererkrankungen, Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien, Knochenbrüche, Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen und Hypersensibilität) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Lebererkrankungen zu Woche 52

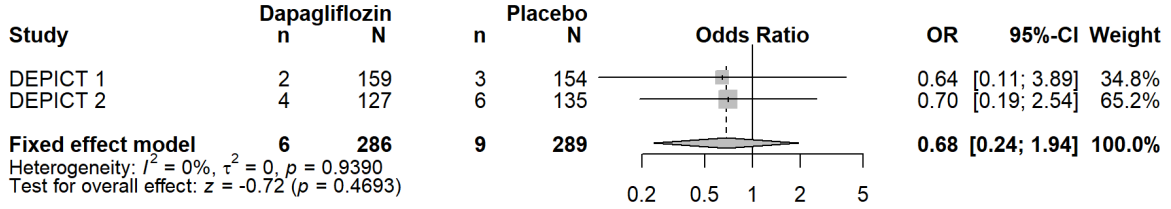

Abbildung 37: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Lebererkrankungen zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Lebererkrankungen zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,9390) (Abbildung 37). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,68 [0,24; 1,94]).

Genitalinfektionen zu Woche 52

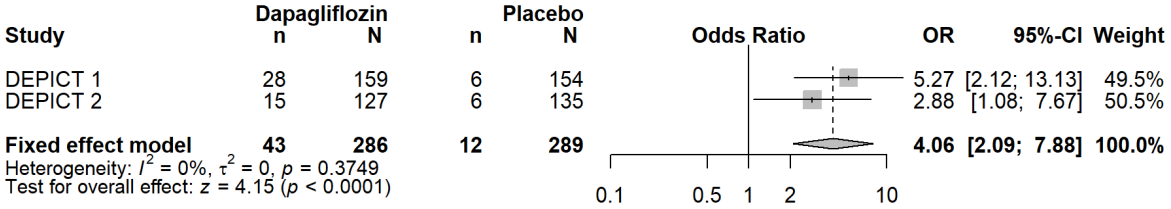

Abbildung 38: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Genitalinfektionen zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Genitalinfektionen zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,3749) (Abbildung 38). Die jeweiligen Einzelstudienergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 4,06 [2,09; 7,88]).

Schwerwiegende Genitalinfektionen zu Woche 52

Aufgrund der geringen Ereigniszahl in den Behandlungsgruppen (mindestens zwei Nullzellen in einer Studie) wurde auf eine Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Genitalinfektionen zu Woche 52 verzichtet.

Abbrüche aufgrund Genitalinfektionen zu Woche 52

Aufgrund der geringen Ereigniszahl in den Behandlungsgruppen (mindestens zwei Nullzellen in einer Studie) wurde auf eine Meta-Analyse für den Endpunkt Abbrüche aufgrund Genitalinfektionen zu Woche 52 verzichtet.

Harnwegsinfektion zu Woche 52

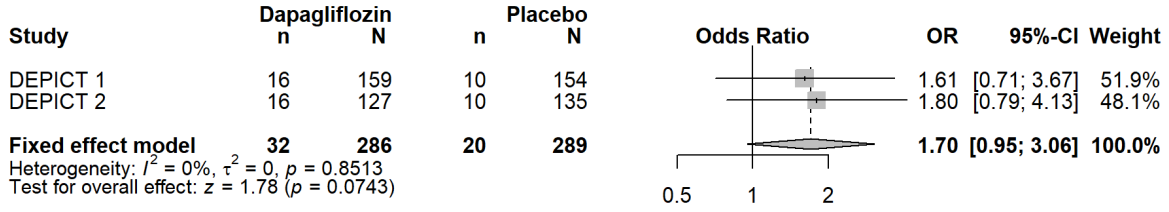

Abbildung 39: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Harnwegsinfektion zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Harnwegsinfektion zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,8513) (Abbildung 39). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,70 [0,95; 3,06]).

Schwerwiegende Harnwegsinfektionen zu Woche 52

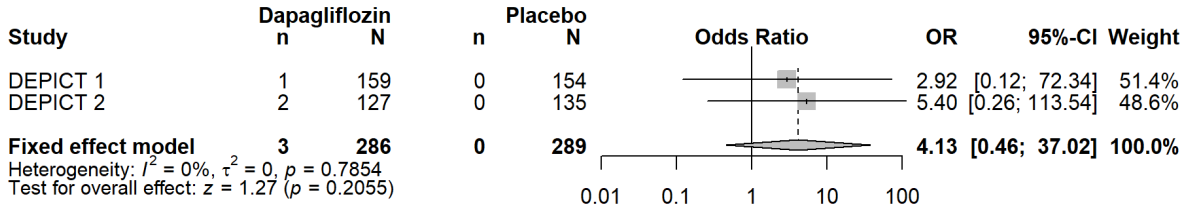

Abbildung 40: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für schwerwiegende Harnwegsinfektionen zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Harnwegsinfektionen zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7854) (Abbildung 40). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 4,13 [0,46; 37,02]).

Abbrüche aufgrund Harnwegsinfektionen zu Woche 52

Aufgrund der geringen Ereigniszahl in den Behandlungsgruppen (mindestens zwei Nullzellen in einer Studie) wurde auf eine Meta-Analyse für den Endpunkt Abbrüche aufgrund Harnwegsinfektionen zu Woche 52 verzichtet.

Eindeutige DKA zu Woche 52

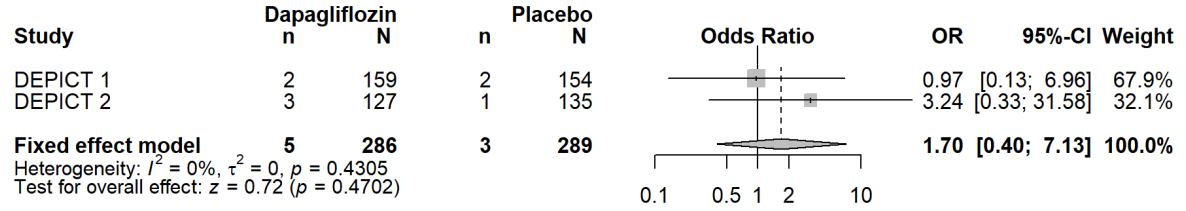

Abbildung 41: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für eindeutige DKA zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt eindeutige DKA zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4305) (Abbildung 41). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen

den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,70 [0,40; 7,13]).

Abbrüche aufgrund DKA zu Woche 52

Aufgrund der geringen Ereigniszahl in den Behandlungsgruppen (mindestens zwei Nullzellen in einer Studie) wurde auf eine Meta-Analyse für den Endpunkt Abbrüche aufgrund DKA zu Woche 52 verzichtet.

Hypoglykämien zu Woche 52

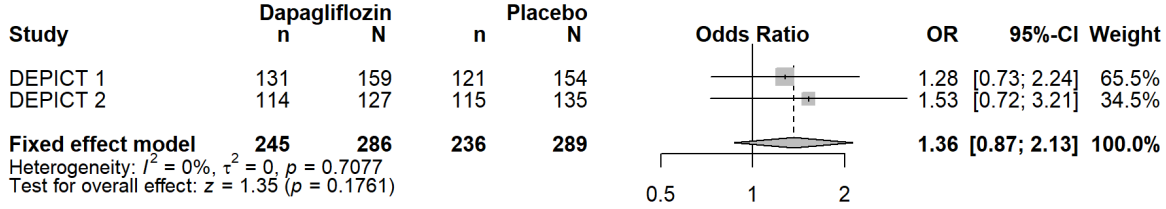

Abbildung 42: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Hypoglykämien zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7077) (Abbildung 42). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,36 [0,87; 2,13]).

Schwere Hypoglykämien zu Woche 52

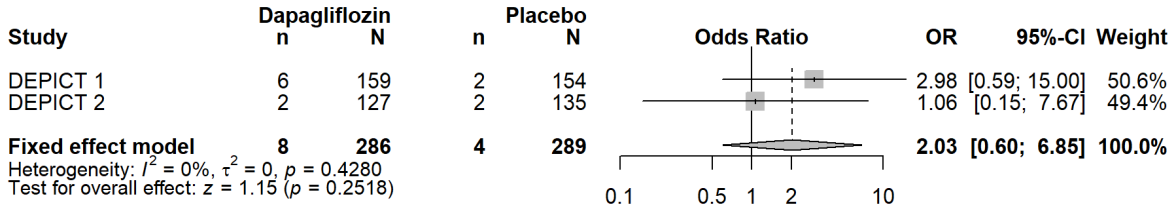

Abbildung 43: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für schwere Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt schwere Hypoglykämien zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4280) (Abbildung 43). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 2,03 [0,60; 6,85]).

Bestätigte symptomatische Hypoglykämien zu Woche 52

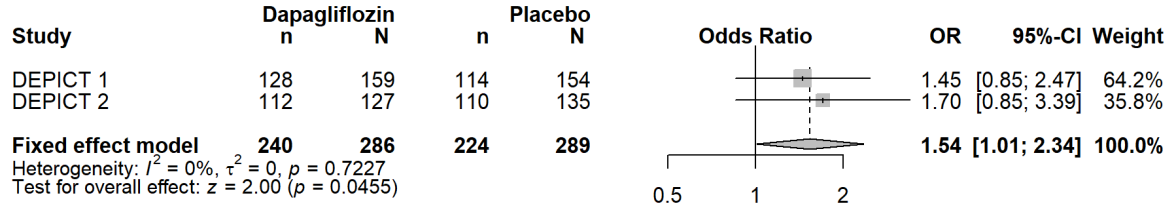

Abbildung 44: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für bestätigte symptomatische Hypoglykämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7227) (Abbildung 44). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zeigt dagegen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 1,54 [1,01; 2,34]).

Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien zu Woche 52

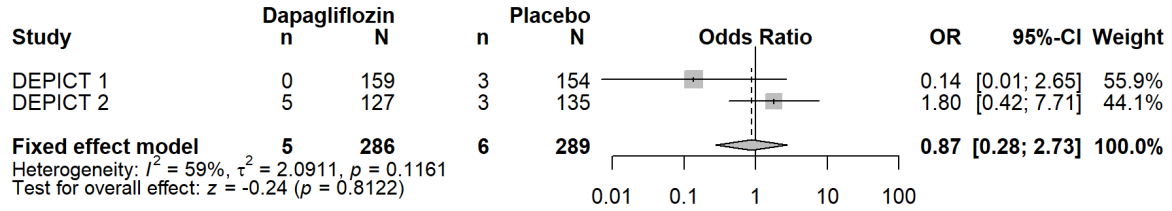

Abbildung 45: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität (I^2=59%, p=0,1161) (Abbildung 45). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,87 [0,28; 2,73]).

Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen zu Woche 52

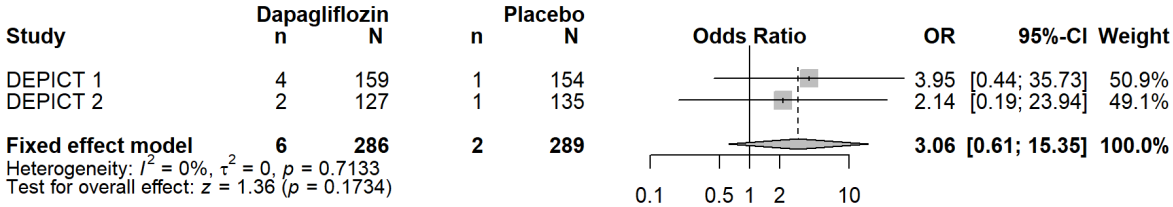

Abbildung 46: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7133) (Abbildung 46). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 3,06 [0,61; 15,35]).

Knochenbrüche zu Woche 52

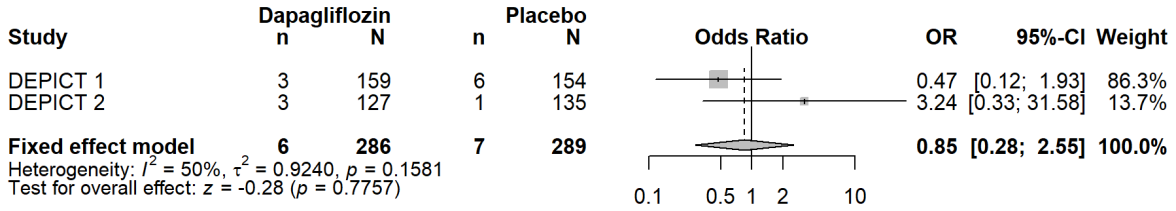

Abbildung 47: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Knochenbrüche zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Knochenbrüche zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität (I^2=50%, p=0,1581) (Abbildung 47). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,85 [0,28; 2,55]).

Hypersensibilität zu Woche 52

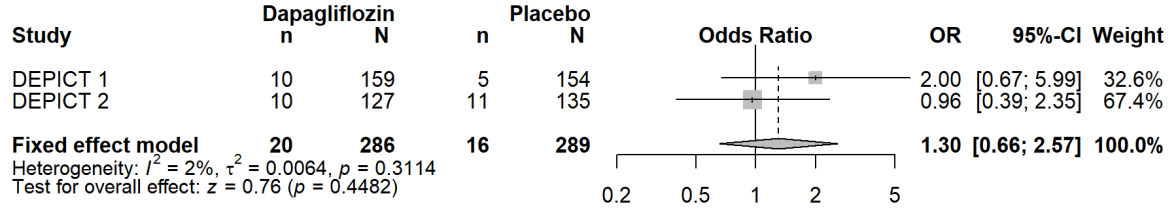

Abbildung 48: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Hypersensibilität zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Hypersensibilität zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=2%, p=0,3114) (Abbildung 48). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,66; 2,57]).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Anzahl an Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**
	n[a]/N[b] (%)	**Ereignis-rate[c]**	**n[a]/N[b] (%)**	**Ereignis-rate[c]**	**Ratenverhältnis [95%-KI][d]**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**		
Anzahl an Hypoglykämien					
DEPICT 1	131/159 (82,4)	2668,69	121/154 (78,6)	3004,49	**0,888 [0,851; 0,928]**
DEPICT 2	114/127 (89,8)	3283,79	115/135 (85,2)	3171,28	1,035 [0,990; 1,083]
Gepoolt	245/286 (85,7)	2937,93	236/289 (81,7)	3081,12	**0,953 [0,924; 0,984]**
Anzahl an schweren Hypoglykämien[e] (G-BA-Klassifikation)					
DEPICT 1	6/159 (3,8)	3,97	2/154 (1,3)	1,45	2,744 [0,554; 13,597]
DEPICT 2	2/127 (1,6)	1,70	2/135 (1,5)	1,70	0,998 [0,141; 7,087]
Gepoolt	8/286 (2,8)	2,97	4/289 (1,4)	1,56	1,903 [0,573; 6,319]
Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation)					
DEPICT 1	128/159 (80,5)	2222,59	114/154 (74,0)	2524,70	**0,880 [0,840; 0,923]**
DEPICT 2	112/127 (88,2)	2730,27	110/135 (81,5)	2555,73	**1,068 [1,016; 1,122]**
Gepoolt	240/286 (83,9)	2444,81	224/289 (77,5)	2538,95	**0,963 [0,930; 0,996]**

a: Anzahl an Patienten mit Ereignis

b: Anzahl an Patienten im SAS

c: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre

d: Das Ratenverhältnis wurde ausschließlich mittels der Anzahl an Ereignissen sowie der Patientenjahre der jeweiligen Behandlungsgruppen berechnet.

e: Symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung ≤70 mg/dL, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagon-Injektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set

Studie DEPICT 1

Für die Anzahl an Hypoglykämien zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,888 [0,851; 0,928]). Für die Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-

Behandlungsgruppe (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,880 [0,840; 0,923]). Lediglich für die Anzahl an schweren Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI]: 2,744 [0,554; 13,597]).

Studie DEPICT 1

In der Studie DEPICT 2 zeigt sich für die Anzahl an Hypoglykämien zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,035 [0,990; 1,083]). Für die Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Behandlungsgruppe (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,068 [1,016; 1,122]). Für die Anzahl an schweren Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,998 [0,141; 7,087]).

Gepoolte Analyse

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für die Anzahl an Hypoglykämien zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,953 [0,924; 0,984]). Für die Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Behandlungsgruppe (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,963 [0,930; 0,996]). Lediglich für die Anzahl an schweren Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,903 [0,573; 6,319]).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI] p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**ARR [95%-KI] p-Wert**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
DEPICT 1	159	90 (56,6)	154	74 (48,1)	1,41 [0,90; 2,20]; 0,1304	1,18 [0,95; 1,46]; 0,1323	0,09 [-0,02; 0,20]; 0,1285
DEPICT 2	127	77 (60,6)	135	79 (58,5)	1,09 [0,67; 1,79]; 0,7279	1,04 [0,85; 1,26]; 0,7277	0,02 [-0,10; 0,14]; 0,7277
Gepoolt	286	167 (58,4)	289	153 (52,9)	1,25 [0,90; 1,73]; 0,1886	1,10 [0,95; 1,28]; 0,1891	0,05 [-0,03; 0,14]; 0,1877

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
PT: Nasopharyngitis							
DEPICT 1	159	0 (0,0)	154	1 (0,6)	0,32 [0,01; 7,94]; 0,4873	0,32 [0,01; 7,87]; 0,4878	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4714
DEPICT 2	127	28 (22,0)	135	35 (25,9)	0,81 [0,46; 1,43]; 0,4632	0,85 [0,55; 1,31]; 0,4641	-0,04 [-0,14; 0,06]; 0,4616
Gepoolt	286	63 (22,0)	289	63 (21,8)	1,01 [0,68; 1,50]; 0,9472	1,01 [0,74; 1,38]; 0,9472	0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9472
PT: Infektion der oberen Atemwege							
DEPICT 1	159	14 (8,8)	154	12 (7,8)	1,14 [0,51; 2,56]; 0,7456	1,13 [0,54; 2,36]; 0,7457	0,01 [-0,05; 0,07]; 0,7452
DEPICT 2	127	18 (14,2)	135	11 (8,1)	1,45 [0,78; 2,70]; 0,2379	1,35 [0,82; 2,24]; 0,2390	0,06 [-0,04; 0,15]; 0,2369
Gepoolt	286	32 (11,2)	289	23 (8,0)	1,46 [0,83; 2,56]; 0,1898	1,41 [0,84; 2,34]; 0,1907	0,03 [-0,02; 0,08]; 0,1876
PT: Harnwegsinfektion							
DEPICT 1	159	15 (9,4)	154	9 (5,8)	1,68 [0,71; 3,96]; 0,2369	1,61 [0,73; 3,58]; 0,2384	0,04 [-0,02; 0,09]; 0,2301
DEPICT 2	127	8 (6,3)	135	10 (7,4)	0,84 [0,32; 2,20]; 0,7233	0,85 [0,35; 2,09]; 0,7234	-0,01 [-0,07; 0,05]; 0,7224
Gepoolt	286	23 (8,0)	289	19 (6,6)	1,24 [0,66; 2,34]; 0,4996	1,22 [0,68; 2,20]; 0,4998	0,01 [-0,03; 0,06]; 0,4990
PT: Gastroenteritis							
DEPICT 1	159	9 (5,7)	154	4 (2,6)	2,25 [0,68; 7,47]; 0,1851	2,18 [0,69; 6,93]; 0,1869	0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1708
DEPICT 2	127	7 (5,5)	135	5 (3,7)	1,52 [0,47; 4,91]; 0,4869	1,49 [0,48; 4,57]; 0,4873	0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4862
Gepoolt	286	16 (5,6)	289	9 (3,1)	1,84 [0,80; 4,24]; 0,1503	1,80 [0,81; 4,00]; 0,1513	0,02 [-0,01; 0,06]; 0,1446

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI] p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**ARR [95%-KI] p-Wert**
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
DEPICT 1	159	36 (22,6)	154	25 (16,2)	1,51 [0,86; 2,66]; 0,1541	1,39 [0,88; 2,21]; 0,1560	0,06 [-0,02; 0,15]; 0,1503
DEPICT 2	127	19 (15,0)	135	28 (20,7)	0,67 [0,35; 1,28]; 0,2247	0,72 [0,42; 1,23]; 0,2268	-0,06 [-0,15; 0,03]; 0,2199
Gepoolt	286	55 (19,2)	289	53 (18,3)	1,06 [0,70; 1,61]; 0,7843	1,05 [0,75; 1,47]; 0,7843	0,01 [-0,05; 0,07]; 0,7843
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
DEPICT 1	159	28 (17,6)	154	16 (10,4)	1,84 [0,95; 3,56]; 0,0689	1,69 [0,96; 3,01]; 0,0710	0,07 [0,00; 0,15]; 0,0638
DEPICT 2	127	38 (29,9)	135	21 (15,6)	**2,32 [1,27; 4,23]; 0,0061**	**1,92 [1,20; 3,09]; 0,0069**	**0,14 [0,04; 0,24]; 0,0050**
Gepoolt	286	66 (23,1)	289	37 (12,8)	**2,04 [1,31; 3,18]; 0,0015**	**1,80 [1,25; 2,60]; 0,0017**	**0,10 [0,04; 0,16]; 0,0012**
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
DEPICT 1	159	18 (11,3)	154	22 (14,3)	0,77 [0,39; 1,49]; 0,4331	0,79 [0,44; 1,42]; 0,4335	-0,03 [-0,10; 0,04]; 0,4324
DEPICT 2	127	19 (15,0)	135	18 (13,3)	1,14 [0,57; 2,29]; 0,7056	1,12 [0,62; 2,04]; 0,7056	0,02 [-0,07; 0,10]; 0,7058
Gepoolt	286	37 (12,9)	289	40 (13,8)	0,93 [0,57; 1,50]; 0,7504	0,93 [0,62; 1,42]; 0,7504	-0,01 [-0,06; 0,05]; 0,7503
PT: Kopfschmerz							
DEPICT 1	159	9 (5,7)	154	10 (6,5)	0,86 [0,34; 2,19]; 0,7578	0,87 [0,36; 2,09]; 0,7578	-0,01 [-0,06; 0,04]; 0,7578
DEPICT 2	127	10 (7,9)	135	7 (5,2)	1,56 [0,58; 4,24]; 0,3805	1,52 [0,60; 3,87]; 0,3812	0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3793
Gepoolt	286	19 (6,6)	289	17 (5,9)	1,14 [0,58; 2,24]; 0,7066	1,13 [0,60; 2,13]; 0,7067	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,7065

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
DEPICT 1	159	18 (11,3)	154	18 (11,7)	0,96 [0,48; 1,93]; 0,9188	0,97 [0,52; 1,79]; 0,9188	0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9189
DEPICT 2	127	16 (12,6)	135	20 (14,8)	0,83 [0,41; 1,68]; 0,6029	0,85 [0,46; 1,57]; 0,6032	-0,02 [-0,11; 0,06]; 0,6016
Gepoolt	286	34 (11,9)	289	38 (13,1)	0,89 [0,54; 1,46]; 0,6480	0,90 [0,59; 1,39]; 0,6481	-0,01 [-0,07; 0,04]; 0,6478
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
DEPICT 1	159	17 (10,7)	154	17 (11,0)	0,96 [0,47; 1,97]; 0,9214	0,97 [0,51; 1,83]; 0,9214	0,00 [-0,07; 0,07]; 0,9214
DEPICT 2	127	16 (12,6)	135	16 (11,9)	1,07 [0,51; 2,25]; 0,8537	1,06 [0,56; 2,03]; 0,8537	0,01 [-0,07; 0,09]; 0,8538
Gepoolt	286	33 (11,5)	289	33 (11,4)	1,01 [0,61; 1,69]; 0,9641	1,01 [0,64; 1,59]; 0,9641	0,00 [-0,05; 0,05]; 0,9641
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
DEPICT 1	159	16 (10,1)	154	14 (9,1)	1,12 [0,53; 2,38]; 0,7703	1,11 [0,56; 2,19]; 0,7704	0,01 [-0,06; 0,07]; 0,7701
DEPICT 2	127	16 (12,6)	135	15 (11,1)	1,15 [0,54; 2,44]; 0,7097	1,13 [0,59; 2,20]; 0,7097	0,01 [-0,06; 0,09]; 0,7099
Gepoolt	286	32 (11,2)	289	29 (10,0)	1,13 [0,66; 1,92]; 0,6533	1,12 [0,69; 1,79]; 0,6534	0,01 [-0,04; 0,06]; 0,6532
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
DEPICT 1	159	16 (10,1)	154	14 (9,1)	1,12 [0,53; 2,38]; 0,7703	1,11 [0,56; 2,19]; 0,7704	0,01 [-0,06; 0,07]; 0,7701
DEPICT 2	127	16 (12,6)	135	11 (8,1)	1,62 [0,72; 3,65]; 0,2397	1,55 [0,75; 3,20]; 0,2410	0,04 [-0,03; 0,12]; 0,2378
Gepoolt	286	32 (11,2)	289	25 (8,7)	1,33 [0,77; 2,31]; 0,3097	1,29 [0,79; 2,13]; 0,3102	0,03 [-0,02; 0,07]; 0,3084

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI] p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**ARR [95%-KI] p-Wert**
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
DEPICT 1	159	11 (6,9)	154	9 (5,8)	1,20 [0,48; 2,98]; 0,6980	1,18 [0,50; 2,78]; 0,6981	0,01 [-0,04; 0,06]; 0,6973
DEPICT 2	127	19 (15,0)	135	9 (6,7)	**2,46 [1,07; 5,67]; 0,0341**	**2,24 [1,05; 4,78]; 0,0359**	**0,08 [0,01; 0,16]; 0,0301**
Gepoolt	286	30 (10,5)	289	18 (6,2)	1,76 [0,96; 3,24]; 0,0676	1,68 [0,96; 2,95]; 0,0686	0,04 [0,00; 0,09]; 0,0643
PT: Pollakisurie							
DEPICT 1	159	6 (3,8)	154	7 (4,5)	0,82 [0,27; 2,51]; 0,7326	0,83 [0,29; 2,41]; 0,7326	-0,01 [-0,05; 0,04]; 0,7325
DEPICT 2	127	13 (10,2)	135	4 (3,0)	**3,73 [1,18; 11,78]; 0,0245**	**3,45 [1,16; 10,32]; 0,0264**	**0,07 [0,01; 0,13]; 0,0175**
Gepoolt	286	19 (6,6)	289	11 (3,8)	1,80 [0,84; 3,85]; 0,1308	1,75 [0,85; 3,60]; 0,1318	0,03 [-0,01; 0,06]; 0,1258
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
DEPICT 1	159	16 (10,1)	154	13 (8,4)	1,21 [0,56; 2,62]; 0,6213	1,19 [0,59; 2,39]; 0,6215	0,02 [-0,05; 0,08]; 0,6203
DEPICT 2	127	4 (3,1)	135	14 (10,4)	**0,28 [0,09; 0,88]; 0,0290**	**0,30 [0,10; 0,90]; 0,0313**	**-0,07 [-0,13; -0,01]; 0,0178**
Gepoolt	286	20 (7,0)	289	27 (9,3)	0,73 [0,40; 1,33]; 0,3054	0,75 [0,43; 1,30]; 0,3060	-0,02 [-0,07; 0,02]; 0,3031
SOC: Untersuchungen							
DEPICT 1	159	12 (7,5)	154	12 (7,8)	0,97 [0,42; 2,22]; 0,9351	0,97 [0,45; 2,09]; 0,9351	0,00 [-0,06; 0,06]; 0,9351
DEPICT 2	127	7 (5,5)	135	14 (10,4)	0,50 [0,20; 1,29]; 0,1541	0,53 [0,22; 1,27]; 0,1565	-0,05 [-0,11; 0,02]; 0,1427
Gepoolt	286	19 (6,6)	289	26 (9,0)	0,72 [0,39; 1,33]; 0,2952	0,74 [0,42; 1,30]; 0,2959	-0,02 [-0,07; 0,02]; 0,2927

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI] p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**ARR [95%-KI] p-Wert**
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
DEPICT 1	159	18 (11,3)	154	4 (2,6)	**4,79 [1,58; 14,49]; 0,0056**	**4,36 [1,51; 12,59]; 0,0065**	**0,09 [0,03; 0,14]; 0,0020**
DEPICT 2	127	6 (4,7)	135	1 (0,7)	6,64 [0,79; 55,98]; 0,0816	6,38 [0,78; 52,24]; 0,0842	**0,04 [0,00; 0,08]; 0,0488**
Gepoolt	286	24 (8,4)	289	5 (1,7)	**5,20 [1,96; 13,84]; 0,0009**	**4,85 [1,88; 12,54]; 0,0011**	**0,07 [0,03; 0,10]; 0,0002**
SOC: Psychiatrische Erkrankungen							
DEPICT 1	159	5 (3,1)	154	7 (4,5)	0,68 [0,21; 2,20]; 0,5210	0,69 [0,22; 2,13]; 0,5213	-0,01 [-0,06; 0,03]; 0,5197
DEPICT 2	127	11 (8,7)	135	5 (3,7)	2,47 [0,83; 7,31]; 0,1035	2,34 [0,84; 6,54]; 0,1056	0,05 [-0,01; 0,11]; 0,0960
Gepoolt	286	16 (5,6)	289	12 (4,2)	1,37 [0,64; 2,95]; 0,4234	1,35 [0,65; 2,80]; 0,4237	0,01 [-0,02; 0,05]; 0,4219
SOC: Augenerkrankungen							
DEPICT 1	159	8 (5,0)	154	6 (3,9)	1,31 [0,44; 3,86]; 0,6280	1,29 [0,46; 3,64]; 0,6282	0,01 [-0,03; 0,06]; 0,6263
DEPICT 2	127	1 (0,8)	135	11 (8,1)	**0,09 [0,01; 0,70]; 0,0218**	**0,10 [0,01; 0,74]; 0,0242**	**-0,07 [-0,12; -0,02]; 0,0030**
Gepoolt	286	9 (3,1)	289	17 (5,9)	0,52 [0,23; 1,19]; 0,1202	0,53 [0,24; 1,18]; 0,1213	-0,03 [-0,06; 0,01]; 0,1131

DEPICT 1: MedDRA Version 20.0
DEPICT 2: MedDRA Version 20.1
Gepoolt: MedDRA Version 20.1
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class

Studie DEPICT 1

In Studie DEPICT 1 waren zu Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisse nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der

Insulin+Dapagliflozin-Gruppe ergibt sich lediglich bezüglich der Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (OR [95%-KI]: 4,79 [1,58; 14,49]).

Der am häufigsten dokumentierte PT war zu Woche 52 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe Harnwegsinfektionen und in der Insulin+Placebo-Gruppe Infektionen der oberen Atemwege. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergibt sich in keinem der betrachteten PT.

Studie DEPICT 2

In der Studie DEPICT 2 waren zu Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisse nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe ergibt sich lediglich bezüglich der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (OR [95%-KI]: 2,32 [1,27; 4,23]) und der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (OR [95%-KI]: 2,46 [1,07; 5,67]). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zeigt sich bezüglich der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (OR [95%-KI]: 0,28 [0,09; 0,88]) und der Augenerkrankungen (OR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 0,70]).

Der am häufigsten dokumentierte PT war zu Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen Nasopharyngitis. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergibt sich lediglich hinsichtlich von Pollakisurie (OR [95%-KI]: 3,73 [1,18; 11,78]) zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Gepoolte Analyse

Innerhalb der gepoolten Analyse zeigen sich zu Woche 52 für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (OR [95%-KI]: 5,20 [1,96; 13,84]) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (OR [95%-KI]: 2,04 [1,31; 3,18]) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Die unter der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts berichteten Ereignisse stellten dabei überwiegend vorübergehende UE mit einem leichten Schweregrad, die nur zu einer geringen Beeinträchtigung der Patienten führten, dar (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-59: UE-Schweregrade der SOC gastrointestinale Ereignisse gesamt und nach PT

	Insulin+Dapagliflozin N=286				Insulin+Placebo N=289			
Schweregrad	**Gesamt**	Leicht	Moderat	Schwer	**Gesamt**	Leicht	Moderat	Schwer
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	**66**	50	15	1	**37**	26	8	3
Erbrechen (PT)[a]	**13**	8	4	1	**8**	4	3	1
Übelkeit (PT)[a]	**12**	9	3	0	**4**	3	1	0
Diarrhö (PT)[a]	**11**	8	3	0	**5**	4	0	1
Gastritis (PT)[a]	**11**	10	1	0	**1**	1	0	0
Zahnschmerzen (PT)[a]	**6**	4	2	0	**3**	2	1	0
Schmerzen im Oberbauch (PT)[a]	**5**	5	0	0	**4**	1	3	0
Dyspepsie (PT)[a]	**4**	4	0	0	**2**	2	0	0
Trockener Mund (PT)[a]	**3**	2	1	0	**1**	1	0	0
Zahn-Karies (PT)[a]	**1**	1	0	0	**3**	3	0	0
Gastroösophagealer Reflux (PT)[a]	**2**	1	1	0	**3**	1	1	1

a: Nur PT mit Ereignissen bei ≥3 Patienten in einer Behandlungsgruppe berichtet
PT. Preferred Term; SOC. System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die restlichen SOC zeigen sich zu Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Der am häufigsten dokumentierte PT war zu Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 Nasopharyngitis. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergibt sich in keinem der betrachteten PT.

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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zu Woche 52

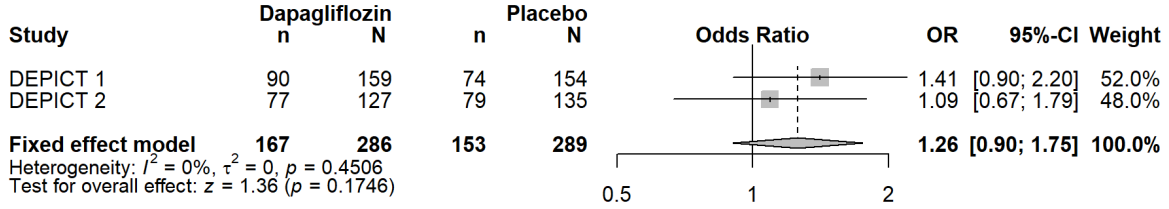

Abbildung 49: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4506) (Abbildung 49). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,26 [0,90; 1,75]).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 52

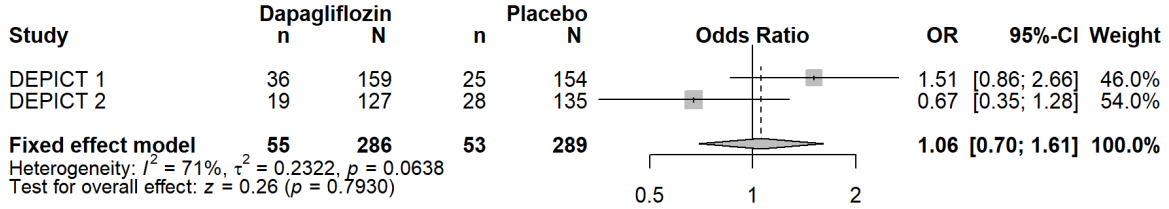

Abbildung 50: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität (I^2=71%, p=0,0638) (Abbildung 50). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,06 [0,70; 1,61]).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 52

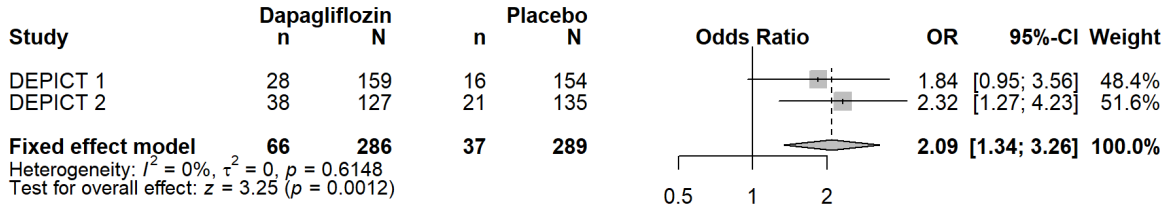

Abbildung 51: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,6148) (Abbildung 51). Die DEPICT 2-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin, die DEPICT 1-Studie zeigt dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,09 [1,34; 3,26]).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 52

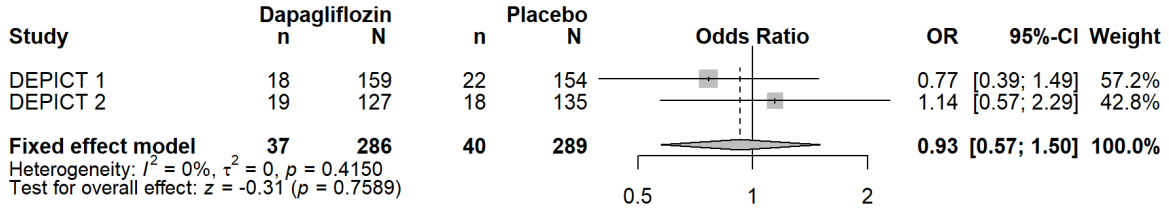

Abbildung 52: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,4150) (Abbildung 52). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,93 [0,57; 1,50]).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) zu Woche 52

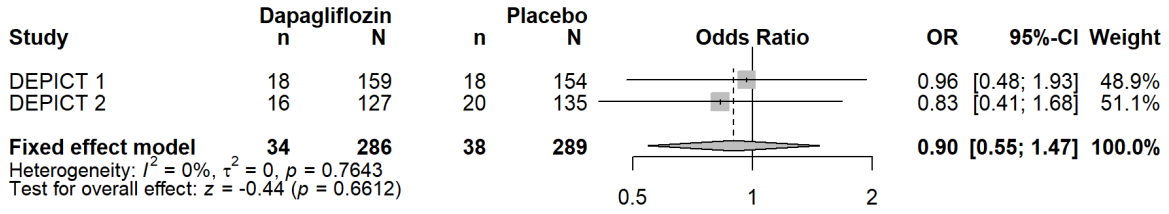

Abbildung 53: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7643) (Abbildung 53). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,90 [0,55; 1,47]).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) zu Woche 52

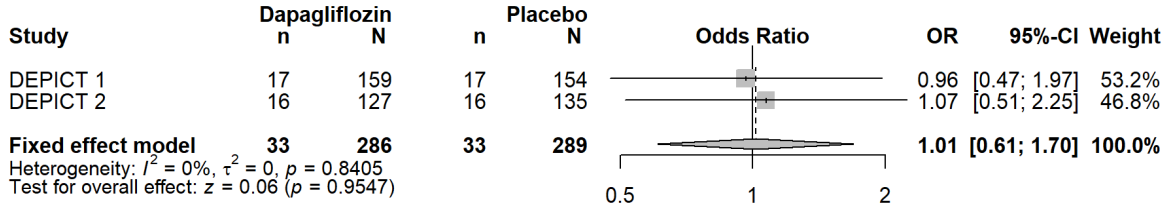

Abbildung 54: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,8405) (Abbildung 54). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,61; 1,70]).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 52

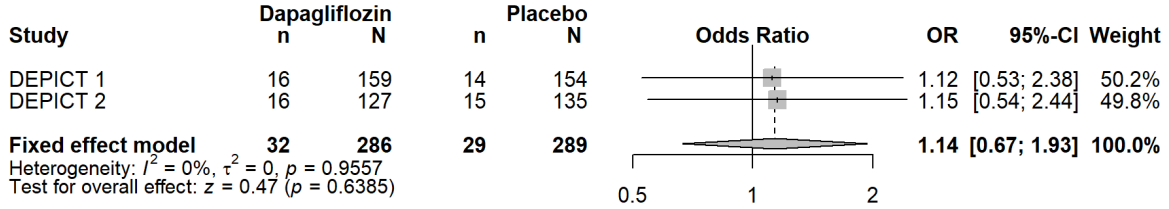

Abbildung 55: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,9557) (Abbildung 55). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,14 [0,67; 1,93]).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) zu Woche 52

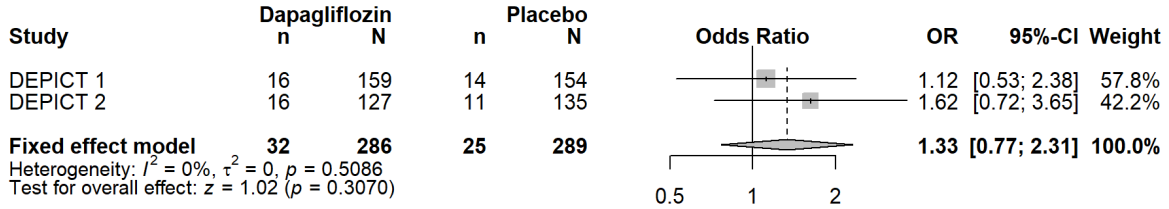

Abbildung 56: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,5086) (Abbildung 56). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,33 [0,77; 2,31]).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zu Woche 52

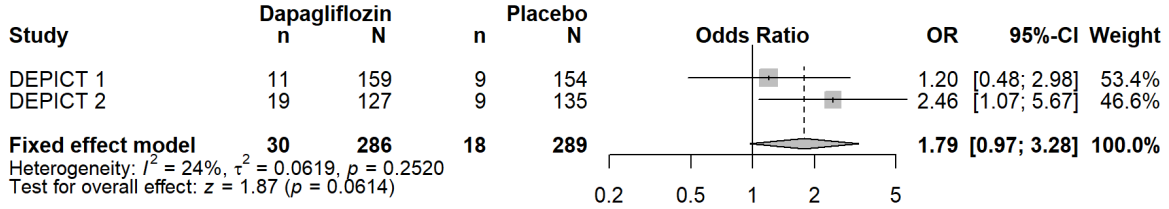

Abbildung 57: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=24%, p=0,2520) (Abbildung 57). Die DEPICT 2-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin, die DEPICT 1-Studie zeigt dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95%-KI]: 1,79 [0,97; 3,28]).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) zu Woche 52

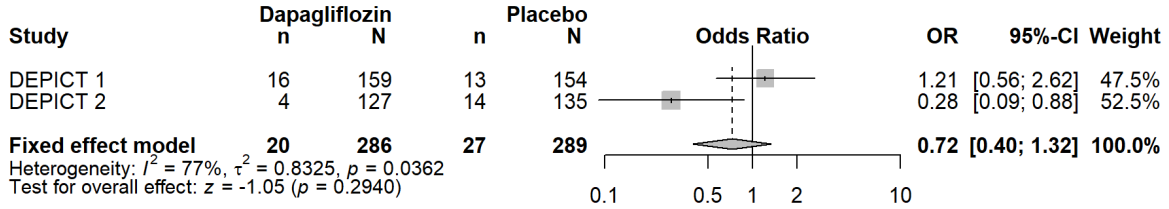

Abbildung 58: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität (I^2=77%, p=0,0362) (Abbildung 58). Die DEPICT 2-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin, die DEPICT 1-Studie zeigt dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95%-KI]: 0,72 [0,40; 1,32]).

Untersuchungen (SOC) zu Woche 52

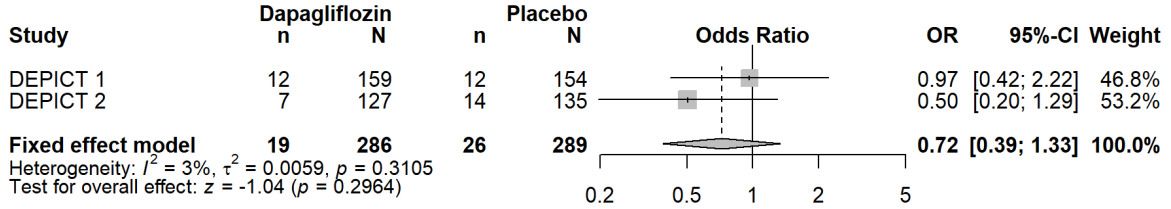

Abbildung 59: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Untersuchungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=3%, p=0,3105) (Abbildung 59). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,72 [0,39; 1,33]).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) zu Woche 52

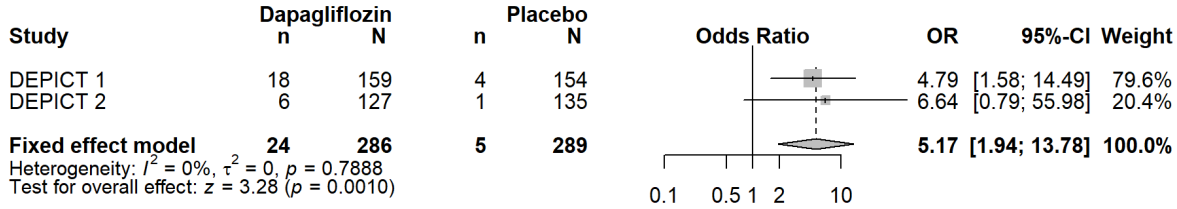

Abbildung 60: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) zu Woche 52 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I^2=0%, p=0,7888) (Abbildung 60). Die DEPICT 1-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin, die DEPICT 2-Studie zeigt dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 5,17 [1,94; 13,78]).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 52

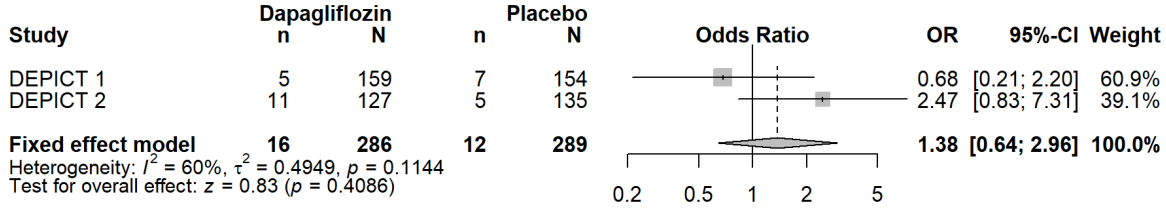

Abbildung 61: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität (I^2=60%, p=0,1144) (Abbildung 61). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,38 [0,64; 2,96]).

Augenerkrankungen (SOC) zu Woche 52

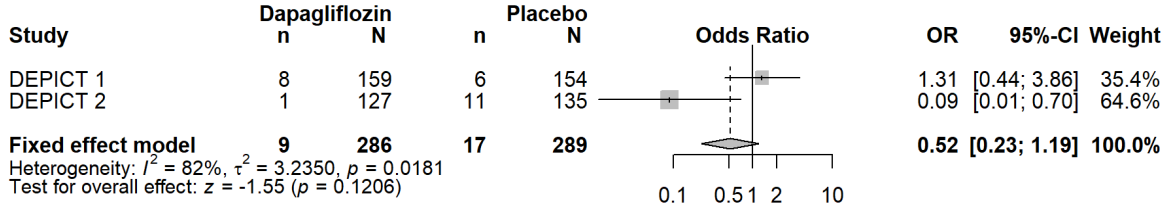

Abbildung 62: Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten für Augenerkrankungen (SOC) zu Woche 52 aus RCT; Insulin+Dapagliflozin versus Insulin+Placebo

Die Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) zu Woche 52 zeigt bei nicht gleichgerichteten Effekten eine erhebliche Heterogenität (I^2=82%, p=0,0181) (Abbildung 62). Die DEPICT 2-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin, die DEPICT 1-Studie zeigt dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95%-KI]: 0,52 [0,23; 1,19]).

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Gemäß IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (IQWiG, 2017). Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte durch Erfassung aller in Tabelle 4-53 dargestellten unerwünschten Ereignissen.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation, 1996) und wird einheitlich dokumentiert. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit 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.

Für die Zielpopulation gemäß Zulassung wurden Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden auf Grundlage der IPD-Meta-Analyse über den gesamten Studienverlauf berechnet. Falls ein Endpunkt nur für eine Studie verfügbar war, so wurde der Interaktionstest auf Basis dieser Studie berechnet.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte nicht. Auch wurden 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 wurden nur für die primäre Analysemethode

präsentiert. Für Sensitivitätsanalysen wie Variation in der Ersetzung fehlender Werte wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Lieferte 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. War der p-Wert <0,05, so wurden unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen angenommen und die Ergebnisse wurden separat berichtet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

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

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation wurden 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 wurden auschließlich zum jeweils letzten vorliegenden Zeitpunkt eines Endpunkts berichtet, da auch der Zusatznutzen nur vom jeweils letzten vorliegenden Zeitpunkt eines Endpunkts abgeleitet wird.

Für die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (<35 Jahre/≥35 Jahre)
- Alter (<50 Jahre/≥50 Jahre)
- Region (Nordamerika/Lateinamerika/Europa/Asien)
- HbA1c-Ausgangswert (<8,0% vs. ≥8,0% bis <9,0% vs. ≥9,0%)
- HbA1c-Ausgangswert (≥7,5% bis <9,0% vs. ≥9,0% bis ≤10,5%)
- Methode der Insulinverabreichung (MDI vs. CSII)
- Gebrauch von CGM (ja vs. nein)

Die Subgruppenanalyse nach den Merkmalen Geschlecht und Alter sind gemäß Dossiervorlage erforderlich und wurden daher für alle Endpunkte der Studien dargestellt. Aufgrund der

geringen Patientenzahlen (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum) wurden keine Subgruppenanalysen nach Zentrum durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse nach Ländern wurde durch eine Subgruppenanalyse nach Region ersetzt, aufgrund der zu geringen Patientenanzahl in manchen Ländern.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Diabeteserkrankung war für die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 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 die DEPICT-Studien wurden ausschließlich Typ-1-Diabetes-Patienten mit absolutem Insulinmangel eingeschlossen, die somit alle dem gleichen Schweregrad zuzuordnen sind.

Eine Subgruppenanalyse nach Insulinart (Humaninsulin versus Insulinanaloga) wurde nicht durchgeführt, da die Art des verwendeten Insulins in den Studien nicht systematisch erfasst wurde. Zudem spielt Humaninsulin heute in der Therapie des Typ-1-Diabetes eine eher untergeordnete Rolle. In der deutschen S3-Leitlinie wird Humaninsulin zwar noch als Behandlungsoption aufgeführt, es wird aber darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Insulinanaloga zu einer im Tagesverlauf gleichmäßigeren Blutglukosesenkung führt und dass bei strengen Therapiezielen der Einsatz von Insulinanaloga mit Vorteilen hinsichtlich HbA1c-Absenkung sowie dem Risiko für Hypoglykämien assoziiert ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Für den primären Endpunkt der Studien (Veränderung des HbA1c zu Woche 24, MMRM) waren Subgruppenanalysen nach Alter (<35 Jahre vs. ≥35 Jahre und <50 Jahre vs. ≥50 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ethnische Herkunft (weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere), Ethnizität (Lateinamerikaner vs. Nicht-Lateinamerikaner), Methode der Insulinverabreichung (MDI vs. CSII), Gebrauch von CGM (ja vs. nein), HbA1c-Ausgangswert (≥7,5% bis <9,0% vs. ≥9,0% bis ≤10,5%) und BMI (≤23 kg/m^2 vs. >23 kg/m^2 bis ≤25 kg/m^2 vs. >25 kg/m^2 bis ≤27 kg/m^2 vs. >27 kg/m^2 bis ≤30 kg/m^2 vs. >30 kg/m^2) präspezifiziert. Zusätzlich war für Studie DEPICT 2 eine weitere Subgruppenanalyse nach Herkunft (Japaner vs. Nicht-Japaner) präspezifiziert.

Die für den primären Endpunkt präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Ethnizität (Lateinamerikaner vs. Nicht-Lateinamerikaner) wurde für die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt aufgrund von einer zu geringen Patientenzahl in der Gruppe der Nicht-Lateinamerikaner in beiden Studien sowie einer zu hohen Anzahl an fehlenden Werten, ob ein Patient lateinamerikanischer Herkunft ist, in beiden Studien (72,2% der Patienten über beide Studienarme in der Studie DEPICT 1 und 60,7% der Patienten in Studie DEPICT 2). Auch auf eine Subgruppenanalyse nach ethnischer Herkunft wird aufgrund der ungleichen Verteilung der Subgruppenkategorien verzichtet. Zudem wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Herkunft (Japaner vs. Nicht-Japaner) verzichtet.

Auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen nach BMI wurde ebenfalls verzichtet, da die Zielpopulation bereits auf einen BMI ≥27kg/m^2 eingegrenzt ist und somit keine weiteren Subgruppenanalysen erforderlich sind.

Die Wahl der Grenzen für die Subgruppenanalysen nach dem HbA1c-Ausgangswert (≥7,5% bis <9,0% vs. ≥9,0% bis ≤10,5% und <8,0% vs. ≥8,0% bis <9,0% vs. ≥9,0%) entsprechen der in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 präspezifizierten Grenzen.

Subgruppenanalysen wurden in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 wie im SAP präspezifiziert nur für die primären Analysen dargestellt. Für Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nur ergänzend zu den primären Analysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse herangezogen wurden.

Allgemein

Im Folgenden werden die p-Werte für die Interaktionstests der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 über den gesamten Studienverlauf mit den oben genannten Subgruppen aufgeführt. Falls sich daraus eine Effektmodifikation (p<0,05) ergibt, werden die entsprechenden Subgruppenergebnisse getrennt nach Studie und Subgruppenkategorie zum jeweils letzten gemessenen Zeitpunkt eines Endpunkts dargestellt.

Subgruppenkategorien, in denen in mindestens einem der Behandlungsarme weniger als zehn Patienten enthalten sind, werden aus dem Interaktionsmodell ausgeschlossen. Die Anzahl der Ereignisse dieser Subgruppenkategorien werden hierbei lediglich zur Vollständigkeit dargestellt. Für binäre Endpunkte, in denen weniger als fünf Ereignisse aufgetreten sind, werden aufgrund zu geringer Aussagekraft keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT

Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für den primären Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes – I

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)				
Veränderung des HbA1c-Wertes (in %)	0,6082	0,8109	0,4661	0,5465
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Tabelle 4-61: p-Werte der Interaktionstests für den primären Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8% / ≥8% - <9% / ≥9%)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)				
Veränderung des HbA1c-Wertes (in %)	0,8481	0,6586	0,7345	0,4331
CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Hinsichtlich der Veränderung des HbA1c-Wertes zeigt sich keine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – I

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)				
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%	0,2122	0,8702	0,1341	0,2520
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Tabelle 4-63: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)				
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%	0,7502	0,9543	0,6997	0,4364
CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zeigt sich keine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.2 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – I

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien				
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien	0,2122	0,8702	0,1341	0,2520

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Anzahl an nicht schweren Hypoglykämien pro Patient, bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%	0,8001	0,5097	0,8310	0,8589
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Tabelle 4-65: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien				
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien	0,7502	0,9543	0,6997	0,4364
Anzahl an nicht schweren Hypoglykämien pro Patient, bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%	0,4915	0,4322	0,4542	0,4554
CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Hinsichtlich der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien zeigt sich keine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.3 Glykämische Variabilität – RCT

Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt glykämische Variabilität – I

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Glykämische Variabilität				
Veränderung des mittleren Blutzuckers (in mg/dL)	0,1813	0,8827	0,6458	0,1468

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden (in mg/dL)	0,0828	**0,0397**	0,8657	0,1045
Veränderung des MAGE (in mg/dL)	0,2555	0,0701	0,7747	0,1008
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt	0,3808	0,6238	0,7971	0,3469
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL liegt	0,4061	0,2764	0,5701	0,2001
MAGE: Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion				

Tabelle 4-67: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt glykämische Variabilität – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Glykämische Variabilität				
Veränderung des mittleren Blutzuckers (in mg/dL)	0,0909	0,1717	0,9292	**0,0173**
Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden (in mg/dL)	0,3112	0,4247	0,8640	**0,0117**
Veränderung des MAGE (in mg/dL)	0,2217	0,3443	0,5825	**0,0452**
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt	0,4408	0,5795	0,9436	**0,0157**
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL liegt	0,4106	0,4357	0,9920	0,3612
CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MAGE: Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion				

Für die Veränderung des mittleren Blutzuckers ergibt sich eine Effektmodifikation durch den Gebrauch von CGM (p=0,0173). Für die Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0397) und CGM (p=0,0117). Für die Veränderung des MAGE (p=0,0452) und die Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt (p=0,0157), zeigt sich ebenfalls eine Effektmodifikation durch den Gebrauch von CGM.

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Veränderung des mittleren Blutzuckers aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen)

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung des mittleren Blutzuckers[c] (in mg/dL)											
Gebrauch von CGM											
DEPICT 1											
Ja	40	196,57 (32,066)	40	182,62 (31,363)	-6,27 (4,3922)	44	192,23 (27,371)	37	186,41 (36,318)	0,91 (4,5517)	-7,18 (6,0861) [-19,17; 4,80]
Nein	100	191,75 (26,659)	90	173,74 (28,151)	-12,22 (2,9891)	95	192,33 (30,774)	88	195,79 (34,240)	10,35 (3,0886)	**-22,58 (3,9935) [-30,44; -14,71]**
DEPICT 2											
Ja	43	188,08 (24,769)	43	176,51 (22,548)	-10,30 (4,0226)	34	187,11 (28,434)	30	186,27 (27,136)	-0,11 (4,7097)	-10,19 (5,8708) [-21,76; 1,38]
Nein	77	193,90 (28,946)	69	175,45 (30,527)	-15,12 (3,2612)	93	191,18 (25,561)	81	193,67 (29,604)	4,09 (2,9984)	**-19,21 (4,0292) [-27,15; -11,27]**
Gepoolt (p*=0,7418)											
Ja	83	192,17 (28,661)	83	179,45 (27,160)	-8,02 (2,9714)	78	189,99 (27,774)	67	186,35 (32,296)	0,30 (3,2807)	**-8,32 (4,2307) [-16,63; -0,01]**
Nein	177	192,69 (27,617)	159	174,48 (29,124)	-13,10 (2,2151)	188	191,76 (28,246)	169	194,77 (32,025)	7,39 (2,1608)	**-20,49 (2,8427) [-26,07; -14,90]**

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					

a: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

b: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie vorhandenem Wert zu Woche 24.

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bezüglich der Veränderung des mittleren Blutzuckers (in mg/dL) ergibt sich eine Effektmodifikation durch den Gebrauch von CGM. In der Studie DEPICT 1 zeigt sich bei den Patienten, die von CGM Gebrauch machen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -7,18 [-19,17; 4,80]), und bei den Patienten, die CGM nicht verwenden, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -22,58 [-30,44; -14,71]).

In der Studie DEPICT 2 zeigt sich ebenfalls für die Patienten, die Gebrauch von CGM machen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -10,19 [-21,76; 1,38]) und bei den Patienten, die CGM nicht verwenden, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -19,21 [-27,15; -11,27]).

Innerhalb der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für den Endpunkt Veränderung des mittleren Blutzuckers zu Woche 24 für beide Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe Dapagliflozin (ja/nein: MWD [95%-KI]: -8,32 [-16,63; -0,01] / -20,49 [-26,07; -14,90]).

Da die Effekte jeweils gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation sowohl in den Einzelstudien als auch in der IPD-Meta-Analyse als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen)

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden[c] (in mg/dL)											
Alter											
DEPICT 1											
<35 Jahre	34	69,70 (11,585)	32	63,88 (13,982)	-3,00 (1,8400)	33	65,96 (15,669)	30	65,43 (14,177)	1,56 (1,8852)	-4,56 (2,5320) [-9,55; 0,42]
≥35 Jahre	106	65,02 (12,395)	98	55,90 (13,523)	-8,03 (1,1160)	106	65,01 (11,494)	95	64,40 (12,652)	0,71 (1,1622)	**-8,74 (1,4237) [-11,55; -5,94]**
DEPICT 2											
<35 Jahre	34	68,15 (14,165)	32	65,91 (13,271)	-1,00 (1,8247)	33	69,02 (13,558)	28	69,61 (13,837)	1,91 (1,9920)	-2,91 (2,5685) [-7,97; 2,15]
≥35 Jahre	86	66,25 (11,871)	80	56,95 (12,417)	-8,28 (1,2930)	94	62,68 (10,441)	83	62,77 (9,265)	-0,78 (1,2665)	**-7,50 (1,5598) [-10,57; -4,43]**
Gepoolt (p*=0,6508)											
<35 Jahre	68	68,93 (12,866)	64	64,89 (13,561)	-1,95 (1,2826)	66	67,49 (14,620)	58	67,45 (14,049)	1,77 (1,3652)	**-3,72 (1,8016) [-7,26; -0,18]**
≥35 Jahre	192	65,57 (12,147)	178	56,37 (13,012)	-7,96 (0,8437)	200	63,92 (11,046)	178	63,64 (11,200)	0,06 (0,8527)	**-8,02 (1,0529) [-10,09; -5,95]**

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Gebrauch von CGM											
DEPICT 1											
Ja	40	66,56 (12,882)	40	60,78 (13,318)	-4,40 (1,5944)	44	65,60 (12,410)	37	61,56 (11,765)	-2,33 (1,6701)	-2,06 (2,2329) [-6,46; 2,33]
Nein	100	65,99 (12,162)	90	56,57 (14,192)	-8,13 (1,0916)	95	65,07 (12,683)	88	65,95 (13,312)	2,02 (1,1233)	**-10,16 (1,4658) [-13,04; -7,27]**
DEPICT 2											
Ja	43	66,92 (11,390)	43	61,02 (12,330)	-5,29 (1,6552)	34	64,27 (11,709)	30	64,68 (8,996)	-0,24 (1,9364)	**-5,06 (2,4187) [-9,82; -0,29]**
Nein	77	66,72 (13,198)	69	58,57 (13,790)	-7,32 (1,3222)	93	64,35 (11,646)	81	64,43 (11,641)	-0,68 (1,2254)	**-6,63 (1,6582) [-9,90; -3,37]**
Gepoolt (p*=0,6237)											
Ja	83	66,75 (12,059)	83	60,90 (12,738)	-4,72 (1,1476)	78	65,02 (12,050)	67	62,96 (10,653)	-1,34 (1,2740)	**-3,38 (1,6454) [-6,61; -0,14]**
Nein	177	66,31 (12,592)	159	57,44 (14,010)	-7,60 (0,8533)	188	64,71 (12,154)	169	65,22 (12,525)	0,79 (0,8332)	**-8,39 (1,1066) [-10,56; -6,21]**

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					

a: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

b: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie vorhandenem Wert zu Woche 24.

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bezüglich der Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden (in mg/dL) ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Alter und den Gebrauch von CGM. In der Studie DEPICT 1 zeigt sich bei den Patienten, die von CGM Gebrauch machen (MWD [95%-KI]: -2,06 [-6,46; 2,33]) und den Patienten <35 Jahre (MWD [95%-KI]: -4,56 [-9,55; 0,42]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den Patienten, die CGM nicht verwenden (MWD [95%-KI]: -10,16 [-13,04; -7,27]) und den Patienten ≥35 Jahre (MWD: -8,74 [95%-KI]: [-11,55; -5,94]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zu Woche 24.

In der Studie DEPICT 2 zeigt sich für Patienten ≥35 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -7,50 [-10,57; -4,43]). Für Patienten <35 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -2,91 [-7,97; 2,15]).

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigen sich zu Woche 24 ebenfalls für alle Subgruppenkategorien der Subgruppen Gebrauch von CGM und Alter (<35/≥35) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Da die Effekte jeweils gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation sowohl in den Einzelstudien als auch in der IPD-Meta-Analyse als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für Veränderung des MAGE aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen)

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung des MAGE[c] (in mg/dL)											
Gebrauch von CGM											
DEPICT 1											
Ja	40	171,54 (32,069)	40	154,65 (30,245)	-12,39 (4,3026)	44	167,37 (29,998)	37	157,81 (30,877)	-5,48 (4,4954)	-6,91 (6,0155) [-18,76; 4,93]
Nein	100	167,51 (30,994)	90	143,67 (33,506)	-21,08 (2,9386)	95	165,17 (32,056)	88	167,83 (34,445)	5,29 (3,0253)	**-26,37 (3,9480) [-34,15; -18,60]**
DEPICT 2											
Ja	43	169,77 (27,687)	43	152,94 (31,673)	-15,25 (4,2849)	34	167,30 (32,422)	30	165,60 (26,191)	-1,33 (5,0267)	**-13,91 (6,2749) [-26,28; -1,55]**
Nein	77	169,54 (31,917)	69	149,44 (34,627)	-17,56 (3,4227)	93	162,70 (29,417)	81	161,22 (29,387)	-3,35 (3,1767)	**-14,22 (4,3142) [-22,72; -5,71]**
Gepoolt (p*=0,2766)											
Ja	83	170,62 (29,708)	83	153,76 (30,816)	-13,52 (3,0243)	78	167,34 (30,871)	67	161,30 (28,925)	-3,69 (3,3562)	**-9,84 (4,3366) [-18,36; -1,32]**
Nein	177	168,39 (31,325)	159	146,17 (34,010)	-19,10 (2,2446)	188	163,95 (30,721)	169	164,66 (32,196)	1,23 (2,1929)	**-20,32 (2,9189) [-26,06; -14,59]**

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					

a: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

b: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie vorhandenem Wert zu Woche 24.

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MAGE: Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bezüglich der Veränderung der MAGE (in mg/dL) ergibt sich eine Effektmodifikation durch den Gebrauch von CGM. In der Studie DEPICT 1 zeigt sich bei den Patienten, die von CGM Gebrauch machen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -6,91 [-18,76; 4,93]), und bei den Patienten, die CGM nicht verwenden, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -26,37 [-34,15; -18,60]).

In der Studie DEPICT 2 zeigt sich für die Patienten, die Gebrauch von CGM machen (MWD [95%-KI]: -13,91 [-26,28; -1,55]) und bei den Patienten, die CGM nicht verwenden (MWD [95%-KI]: -14,22 [-22,72; -5,71]), ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin.

Innerhalb der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für den Endpunkt Veränderung der MAGE (in mg/dL) zu Woche 24 für beide Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe Dapagliflozin (ja/nein: MWD [95%-KI]: -9,84 [-18,36; -1,32] / -20,32 [-26,06; -14,59]).

Da die Effekte jeweils gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation sowohl in den Einzelstudien als auch in der IPD-Meta-Analyse als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen)

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt[c]											
Gebrauch von CGM											
DEPICT 1											
Ja	40	42,31 (13,429)	40	51,09 (14,756)	5,76 (2,0541)	44	44,92 (11,572)	37	48,17 (16,385)	0,80 (2,1278)	4,96 (2,8439) [-0,64; 10,56]
Nein	100	44,30 (11,995)	90	55,13 (14,412)	8,78 (1,4019)	95	44,86 (13,655)	88	43,68 (15,206)	-3,65 (1,4425)	**12,43 (1,8641) [8,76; 16,10]**
DEPICT 2											
Ja	43	45,40 (11,500)	43	52,83 (10,550)	6,34 (1,8394)	34	45,95 (14,036)	30	46,53 (11,734)	-0,39 (2,1579)	**6,72 (2,6846) [1,43; 12,01]**
Nein	77	44,28 (12,896)	69	53,73 (13,818)	8,06 (1,4785)	93	43,88 (12,711)	81	42,78 (13,946)	-2,46 (1,3741)	**10,52 (1,8418) [6,89; 14,14]**
Gepoolt (p*=0,6840)											
Ja	83	43,91 (12,487)	83	51,99 (12,702)	6,02 (1,3717)	78	45,37 (12,628)	67	47,44 (14,409)	0,29 (1,5171)	**5,73 (1,9545) [1,89; 9,57]**
Nein	177	44,29 (12,359)	159	54,52 (14,130)	8,36 (1,0215)	188	44,38 (13,170)	169	43,25 (14,580)	-3,07 (0,9980)	**11,43 (1,3135) [8,85; 14,01]**

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					

a: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

b: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie vorhandenem Wert zu Woche 24.

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bezüglich der Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt, ergibt sich eine Effektmodifikation durch den Gebrauch von CGM. In der Studie DEPICT 1 zeigt sich bei den Patienten, die von CGM Gebrauch machen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 4,96 [-0,64; 10,56]), und bei den Patienten, die CGM nicht verwenden, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: 12,43 [8,76; 16,10]).

In der Studie DEPICT 2 zeigt sich für die Patienten, die Gebrauch von CGM machen (MWD [95%-KI]: 6,72 [1,43; 12,01]), und bei den Patienten, die CGM nicht verwenden (MWD [95%-KI]: 10,52 [6,89; 14,14]), ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin.

Innerhalb der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für den Endpunkt Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt, zu Woche 24 für beide Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe Dapagliflozin (Ja/Nein: MWD [95%-KI]: 5,73 [1,89; 9,57] / 11,43 [8,85; 14,01]).

Da die Effekte jeweils gleichgerichtet sind, wird die Effektmodifikation sowohl in den Einzelstudien als auch in der IPD-Meta-Analyse als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.4 Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien – I

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien				
DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien	0,0963	0,5781	0,8370	0,3169
DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien	0,7840	0,2676	0,0834	0,1246
DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien				
DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien	0,9041	0,9278	0,8466	0,6488
DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien	0,6166	0,6290	0,6057	**0,0178**
CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Hinsichtlich der Wahrnehmung von Hypoglykämien zeigt sich eine Effektmodifikation durch den Gebrauch von CGM (p=0,0178). Für die Wahrnehmung von Hyperglykämien zeigt sich dagegen in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (24 Wochen)

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**					**Vergleichstherapie**					**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					
DTSQs-Domäne – Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien[c]											
Gebrauch von CGM											
DEPICT 1											
Ja	42	2,05 (1,343)	38	1,42 (1,244)	-0,67 (0,2301)	44	2,39 (1,513)	40	1,95 (1,358)	-0,15 (0,2302)	-0,52 (0,3151) [-1,14; 0,10]
Nein	103	1,97 (1,375)	94	1,96 (1,626)	-0,11 (0,1526)	102	1,76 (1,510)	86	1,73 (1,314)	-0,23 (0,1617)	0,11 (0,2070) [-0,29; 0,52]
DEPICT 2											
Ja	45	1,93 (1,250)	39	1,54 (1,315)	-0,43 (0,2178)	30	1,90 (1,470)	26	2,15 (1,255)	0,27 (0,2628)	**-0,69 (0,3259) [-1,34; -0,05]**
Nein	73	1,85 (1,421)	69	1,90 (1,426)	-0,01 (0,1704)	87	2,11 (1,418)	78	1,97 (1,503)	-0,07 (0,1595)	0,05 (0,2143) [-0,37; 0,48]
Gepoolt (p*=0,7075)											
Ja	87	1,99 (1,289)	77	1,48 (1,273)	-0,56 (0,1580)	74	2,19 (1,505)	66	2,03 (1,312)	0,02 (0,1733)	**-0,58 (0,2258) [-1,02; -0,14]**
Nein	176	1,92 (1,392)	163	1,93 (1,540)	-0,07 (0,1144)	189	1,93 (1,475)	164	1,85 (1,408)	-0,13 (0,1135)	0,06 (0,1490) [-0,23; 0,35]

Studie Endpunkt Subgruppe	**Zu bewertendes Arzneimittel**				**Vergleichstherapie**				**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (SD)**	**N[b]**	**Endwert MW (SD)**	**Adjustierte Veränderung MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI];**
24 Wochen	**Insulin+Dapagliflozin**					**Insulin+Placebo**					

a: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie mindestens einer weiteren Post-Baseline-Messung.

b: Anzahl an Patienten im FAS zu Studienbeginn und mit vorhandenem Ausgangswert sowie vorhandenem Wert zu Woche 24.

c: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlung, Ausgangswert, Woche, Stratum, Interaktion aus Woche und Behandlung und Interaktion aus Woche und Ausgangswert als Modellterme. Werte, die mehr als acht Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die gepoolte Analyse wurden zusätzlich zu den genannten Modellparametern die Modellterme Studie, Interaktion aus Behandlung und Studie, Interaktion aus Woche und Studie und Interaktion aus Behandlung, Woche und Studie in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Bezüglich der Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien ergibt sich eine Effektmodifikation durch den Gebrauch von CGM. In der Studie DEPICT 1 zeigt sich bei den Patienten, die von CGM Gebrauch machen (MWD [95%-KI]: -0,52 [-1,14; 0,10]) und bei den Patienten, die CGM nicht verwenden (MWD [95%-KI]: 0,11 [-0,29; 0,52]), kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52.

In der Studie DEPICT 2 zeigt sich für die Patienten, die Gebrauch von CGM machen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,69 [-1,34; -0,05]) und bei den Patienten, die CGM nicht verwenden, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,05 [-0,37; 0,48]).

Innerhalb der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für den Endpunkt Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien zu Woche 52 für die Patienten, die Gebrauch von CGM machen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,58 [-1,02; -0,14]) und bei den Patienten, die CGM nicht verwenden, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,06 [-0,23; 0,35]).

Da sich lediglich in einer der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Effekt zeigt, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.5 Gewichtsveränderung – RCT

Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung – I

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Gewichtsveränderung				
Veränderung des Körpergewichts (in kg) in %	0,1384	0,6448	0,8677	0,6681
Veränderung des BMI (in kg/m^2)	0,0557	0,7552	0,5838	0,4551
BMI: Body Mass Index				

Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Gewichtsveränderung				
Veränderung des Körpergewichts (in kg) in %	0,0792	0,1217	0,2386	0,7306
Veränderung des BMI (in kg/m^2)	0,0815	0,1293	0,1926	0,8758
BMI: Body Mass Index; CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Hinsichtlich der Gewichtsveränderung zeigt sich keine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.6 Insulindosisreduktion – RCT

Da es sich bei dem Endpunkt der Insulindosisreduktion lediglich um einen ergänzenden Endpunkt handelt, wurde auf eine Darstellung der Subgruppen verzichtet.

4.3.1.3.2.7 Therapiezufriedenheit – RCT

Tabelle 4-77: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapiezufriedenheit – I

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Therapiezufriedenheit				
DTSQs-Summenscore	0,4862	0,9531	0,7125	0,9118
DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status				

Tabelle 4-78: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapiezufriedenheit – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Therapiezufriedenheit				
DTSQs-Summenscore	0,5856	0,6638	0,9472	0,6512
CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Hinsichtlich der Therapiezufriedenheit zeigt sich keine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.8 Gesundheitszustand – RCT

Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gesundheitszustand – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht	Alter (<35 / ≥35)	Alter (<50 / ≥50)	Region
Gesundheitszustand				
EQ-VAS	0,3823	0,9259	0,1393	0,3011
EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala				

Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gesundheitszustand – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)	Methode der Insulinverab-reichung	Gebrauch von CGM
Gesundheitszustand				
EQ-VAS	0,3318	0,4703	0,6420	0,2141
CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand basierend auf dem EQ-VAS zeigt sich keine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …			
	Geschlecht	Alter (<35 / ≥35)	Alter (<50 / ≥50)	Region
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
HFS-II Worry Subscale Gesamtscore	0,5674	0,8176	0,1598	0,9455
HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey				

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
HFS-II Worry Subscale Gesamtscore	0,6542	0,9033	0,3992	0,3745
CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey				

Hinsichtlich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem HFS-II Worry Subscale Gesamtscore zeigt sich keine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – I

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE	0,8641	0,7245	0,7939	0,2279
Todesfälle	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Gesamtrate SUE	0,5907	0,3100	0,8336	**0,0226**
Abbrüche der Behandlung aufgrund UE	0,6007	0,2109	0,0916	0,3677
Abbrüche der Behandlung aufgrund SUE	0,8974	0,4875	0,7156	0,8962
Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien	0,9340	0,7069	0,4426	0,9112
Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien (SUE)	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
a:Aufgrund der zu geringen Anzahl an Ereignissen (weniger als fünf Ereignisse über alle Subgruppenkategorien und Behandlungsarme) wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt. NB: Nicht berechnet; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE	0,7662	0,9990	0,5650	0,8630
Todesfälle	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Gesamtrate SUE	0,6544	0,6878	**0,0150**	0,6657
Abbrüche der Behandlung aufgrund UE	0,9437	0,9292	0,0678	0,2757
Abbrüche der Behandlung aufgrund SUE	0,5355	0,5288	0,2965	0,4505
Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien	0,6976	0,6488	0,3731	0,6335
Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Abbrüche der Behandlung aufgrund Hypoglykämien (SUE)	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]

a:Aufgrund der zu geringen Anzahl an Ereignissen (weniger als fünf Ereignisse über alle Subgruppenkategorien und Behandlungsarme) wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; NB: Nicht berechnet; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zeigt sich eine Effektmodifikation für die Gesamtrate SUE durch die Region (p=0,0226) und die Methode der Insulinverabreichung (p=0,0150). Für die restlichen unerwünschten Ereignisse zeigen sich keine Effektmodifikationen durch die Subgruppen.

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate SUE aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]; p-Wert**	**ARR [95%-KI]; p-Wert**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**				
SUE							
Region							
DEPICT 1							
Nord-amerika	51	10 (19,6)	52	2 (3,8)	**6,05 [1,23; 29,77]**	**5,10 [1,17; 22,13]; 0,0297**	**0,16 [0,04; 0,28]; 0,0106**
Latein-amerika	7	1 (14,3)	6	0 (0,0)	NB[b]	2,63 [0,13; 54,64]; 0,5332	0,14 [-0,19; 0,47]; 0,3976
Europa	87	5 (5,7)	94	14 (14,9)	**0,33 [0,11; 0,97]**	0,39 [0,15; 1,03]; 0,0565	**-0,09 [-0,18; 0,00]; 0,0394**
Asien/ Pazifik	14	3 (21,4)	2	0 (0,0)	NB[b]	1,40 [0,09; 20,65]; 0,8064	0,21 [-0,26; 0,69]; 0,3745
DEPICT 2							
Nord-amerika	62	6 (9,7)	57	4 (7,0)	1,47 [0,42; 5,15]	1,38 [0,41; 4,64]; 0,6035	0,03 [-0,07; 0,13]; 0,5987
Latein-amerika	16	3 (18,8)	13	1 (7,7)	2,47 [0,30; 20,44]	2,44 [0,29; 20,75]; 0,4148	0,11 [-0,13; 0,35]; 0,3663
Europa	36	3 (8,3)	49	4 (8,2)	0,93 [0,21; 4,07]	1,02 [0,24; 4,28]; 0,9775	0,00 [-0,12; 0,12]; 0,9775
Asien/ Pazifik	13	1 (7,7)	16	0 (0,0)	3,86 [0,13; 111,11]	3,64 [0,16; 82,62]; 0,4169	0,08 [-0,10; 0,26]; 0,4044

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]; p-Wert**	**ARR [95%-KI]; p-Wert**
Gepoolt p*=0,7003							
Nord-amerika	113	16 (14,2)	109	6 (5,5)	**2,78 [1,09; 7,10]**	**2,57 [1,05; 6,33]; 0,0398**	**0,09 [0,01; 0,16]; 0,0281**
Latein-amerika	23	4 (17,4)	19	1 (5,3)	3,40 [0,45; 25,42]	3,30 [0,40; 27,13]; 0,2658	0,12 [-0,06; 0,31]; 0,1978
Europa	123	8 (6,5)	143	18 (12,6)	0,46 [0,19; 1,11]	0,52 [0,23; 1,15]; 0,1045	-0,06 [-0,13; 0,01]; 0,0870
Asien/ Pazifik	27	4 (14,8)	18	0 (0,0)	6,82 [0,32; 144,58]	6,11 [0,35; 106,97]; 0,2155	0,15 [-0,01; 0,30]; 0,0592
Methode der Insulinverabreichung							
DEPICT 1							
CSII	68	5 (7,4)	65	9 (13,8)	0,46 [0,14; 1,48]	0,53 [0,19; 1,50]; 0,2325	-0,06 [-0,17; 0,04]; 0,2228
MDI	91	14 (15,4)	89	7 (7,9)	2,13 [0,81; 5,58]	1,96 [0,83; 4,62]; 0,1258	0,08 [-0,02; 0,17]; 0,1125
DEPICT 2							
CSII	58	6 (10,3)	56	7 (12,5)	0,85 [0,28; 2,60]	0,83 [0,30; 2,31]; 0,7179	-0,02 [-0,14; 0,10]; 0,7176
MDI	69	7 (10,1)	79	2 (2,5)	4,15 [0,96; 18,00]	4,01 [0,86; 18,65]; 0,0769	0,08 [0,00; 0,16]; 0,0596
Gepoolt p*=0,5367							
CSII	126	11 (8,7)	121	16 (13,2)	0,67 [0,30; 1,48]	0,66 [0,32; 1,36]; 0,2623	-0,04 [-0,12; 0,03]; 0,2584
MDI	160	21 (13,1)	168	9 (5,4)	**2,67 [1,20; 5,92]**	**2,45 [1,16; 5,19]; 0,0192**	**0,08 [0,02; 0,14]; 0,0147**

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Behandlungseffekt		
	N n (%)	N n (%)	OR[a] [95%-KI]	RR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes und Stratum. Falls in den Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse in einer Subgruppe vorliegen, wird der exakte Test nach Fisher verwendet. Falls über alle Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird kein Regressionsmodell berechnet. Für die gepoolte Analyse wurde zusätzlich ein Interaktionsterm aus Studie und Behandlung in das Modell aufgenommen.

b: Kein Effektschätzer berechnet und nicht im Interaktionmodell enthalten, da in mindestens einem Behandlungsarm keine 10 Patienten enthalten sind.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

ARR: Absolute Risikoreduktion; CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MDI: Multiple Daily Injections; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich eine Effektmodifikation für die Region und der Methode der Insulinverabreichung. In der Studie DEPICT 1 zeigt sich für Patienten aus Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 6,05 [1,23; 29,77]) und für Patienten aus Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,33 [0,11; 0,97]). In den beiden Subgruppenkategorien der Methode der Insulinverabreichnung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie DEPICT 2 zeigt sich in keiner der Subgruppenkategorien der Subgruppen Region und Methode der Insulinverabreichung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der IPD-Meta-Analyse zeigt sich für die Patienten aus Nordamerika (OR [95%-KI]: 2,78 [1,09; 7,10]) und Patienten mit MDI als Methode der Insulinverabreichung (OR [95%-KI]: 2,67 [1,20; 5,92]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin. In den restlichen Subgruppenkategorien der Subgruppen Region und Methode der Insulinverabreichung zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – I

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	Geschlecht	**Alter (<35 / ≥35)**	**Alter (<50 / ≥50)**	**Region**
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse				
Lebererkrankungen	**0,0399**	0,3199	0,2114	0,3850
Genitalinfektionen	0,1318	0,8029	0,1934	0,7129
Schwerwiegende Genitalinfektionen	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Abbrüche aufgrund Genitalinfektionen	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Harnwegsinfektion	0,9406	0,4972	0,1208	0,4150
Schwerwiegende Harnwegsinfektionen	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Abbrüche aufgrund Harnwegsinfektionen	0,4683	0,6417	0,0565	0,1597
Eindeutige DKA	0,4424	0,1517	0,2550	0,9312
Abbrüche aufgrund DKA	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Hypoglykämien	0,6228	0,2579	0,3749	0,7677
Schwere Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation)	0,7121	0,5382	0,5562	0,7235
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	0,6159	0,5381	0,4650	0,7356
Hypotonien/Dehydratation /Hypovolämien	0,4909	0,4800	0,9657	0,4348
Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen	0,4511	0,0930	0,9812	0,9188
Knochenbrüche	0,3690	0,1964	**0,0159**	0,3924
Hypersensibilität	0,4324	0,8151	0,2933	0,6429

a:Aufgrund der zu geringen Anzahl an Ereignissen (weniger als fünf Ereignisse über alle Subgruppenkategorien und Behandlungsarme) wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

DKA: Diabetische Ketoazidose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB: Nicht berechnet

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – II

Endpunkt	**p-Wert für Interaktion mit Behandlung und …**			
	HbA1c (<8,0 / ≥8,0 - <9,0 / ≥9,0)	**HbA1c (≥7,5 - <9,0 / ≥9,0 - <10,5)**	**Methode der Insulinverab-reichung**	**Gebrauch von CGM**
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse				
Lebererkrankungen	0,6123	0,6041	0,1081	0,4182
Genitalinfektionen	0,4059	0,4194	0,6397	0,8016
Schwerwiegende Genitalinfektionen	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Abbrüche aufgrund Genitalinfektionen	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Harnwegsinfektion	0,5824	0,6327	0,8100	0,4972
Schwerwiegende Harnwegsinfektionen	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Abbrüche aufgrund Harnwegsinfektionen	0,4918	0,6850	0,1599	0,4944
Eindeutige DKA	0,4877	0,2313	0,2441	0,9726
Abbrüche aufgrund DKA	NB[a]	NB[a]	NB[a]	NB[a]
Hypoglykämien	0,6388	0,6045	0,6339	0,1289
Schwere Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation)	0,4141	0,6694	0,8826	0,7437
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	0,7437	0,7068	0,4829	0,2547
Hypotonien/Dehydratation /Hypovolämien	0,1831	0,0878	0,1806	0,7530
Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen	0,3982	0,3986	0,1595	0,1464
Knochenbrüche	0,5145	0,5650	0,0614	0,4032
Hypersensibilität	0,5581	0,6204	0,6693	0,6724

a:Aufgrund der zu geringen Anzahl an Ereignissen (weniger als fünf Ereignisse über alle Subgruppenkategorien und Behandlungsarme) wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; DKA: Diabetische Ketoazidose; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; NB: Nicht berechnet

Innerhalb der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich für die Lebererkrankungen eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0399). Außerdem ergibt sich für Knochenbrüche eine Effektmodifikation durch das Alter (<50 / ≥50; p=0,0159). Ansonsten ergeben sich für die betrachteten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse keine Effektmodifikationen durch die Subgruppen.

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Lebererkrankungen aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]; p-Wert**	**ARR [95%-KI]; p-Wert**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**				
Lebererkrankungen							
Geschlecht							
DEPICT 1							
Männlich	69	2 (2,9)	82	2 (2,4)	1,05 [0,22; 4,91]	1,19 [0,17; 8,22]; 0,8611	0,00 [-0,05; 0,06]; 0,8619
Weiblich	90	0 (0,0)	72	1 (1,4)	0,36 [0,03; 4,50]	0,27 [0,01; 6,47]; 0,4171	-0,01 [-0,05; 0,02]; 0,4485
DEPICT 2							
Männlich	51	3 (5,9)	62	1 (1,6)	2,73 [0,44; 16,77]	3,65 [0,39; 34,01]; 0,2560	0,04 [-0,03; 0,11]; 0,2437
Weiblich	76	1 (1,3)	73	5 (6,8)	0,22 [0,04; 1,16]	0,19 [0,02; 1,61]; 0,1277	-0,06 [-0,12; 0,01]; 0,0869
Gepoolt p*=0,9805							
Männlich	120	5 (4,2)	144	3 (2,1)	1,73 [0,48; 6,19]	2,00 [0,49; 8,20]; 0,3355	0,02 [-0,02; 0,06]; 0,3388
Weiblich	166	1 (0,6)	145	6 (4,1)	0,20 [0,04; 1,04]	0,15 [0,02; 1,20]; 0,0728	**-0,04 [-0,07; 0,00]; 0,0445**

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes und Stratum. Falls in den Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse in einer Subgruppe vorliegen, wird der exakte Test nach Fisher verwendet. Falls über alle Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird kein Regressionsmodell berechnet. Für die gepoolte Analyse wurde zusätzlich ein Interaktionsterm aus Studie und Behandlung in das Modell aufgenommen.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

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

Hinsichtlich der Lebererkrankungen zeigt sich in der Studie DEPICT 1 zu Woche 52 für weibliche Patienten ein numerischer Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,36 [0,03; 4,50]). Bei den männlichen Patienten zeigt sich dagegen ein

numerischer Nachteil zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 1,05 [0,22; 4,91]). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich jeweils nicht.

In der Studie DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 für die weiblichen Patienten ein numerischer Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,22 [0,04; 1,16]). Bei den männlichen Patienten zeigt sich dagegen ein numerischer Nachteil zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,73 [0,44; 16,77]). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich jeweils nicht.

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 für die weiblichen Patienten ein numerischer Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,20 [0,04; 1,04]). Bei den männlichen Patienten zeigt sich dagegen ein numerischer Nachteil zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 1,73 [0,48; 6,19]). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich jeweils nicht.

Da in beiden Subgruppenkategorien kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt und auch der Gesamtschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt, werden die Effektmodifikationen sowohl in den Einzelstudien als auch in der IPD-Meta-Analyse als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Knochenbrüche aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (52 Wochen)

Studie	**Zu bewertendes Arzneimittel**		**Vergleichstherapie**		**Behandlungseffekt**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR[a] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]; p-Wert**	**ARR [95%-KI]; p-Wert**
52 Wochen	**Insulin+ Dapagliflozin**		**Insulin+ Placebo**				
Knochenbrüche							
Alter							
DEPICT 1							
<50 Jahre	93	0 (0,0)	93	5 (5,4)	**0,09 [0,01; 0,99]**	0,09 [0,01; 1,62]; 0,1028	**-0,05 [-0,10; 0,00]; 0,0339**
≥50 Jahre	66	3 (4,5)	61	1 (1,6)	2,13 [0,35; 12,96]	2,77 [0,30; 25,95]; 0,3714	0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3385

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR[a] [95%-KI]	RR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
DEPICT 2							
<50 Jahre	81	0 (0,0)	80	0 (0,0)	NB[b]	NB	0,00 [-0,02; 0,02]; 1,0000
≥50 Jahre	46	3 (6,5)	55	1 (1,8)	NB[b]	3,59 [0,39; 33,33]; 0,2614	0,05 [-0,03; 0,13]; 0,2469
Gepoolt p*=0,0945							
<50 Jahre	174	0 (0,0)	173	5 (2,9)	0,12 [0,01; 1,45]	0,09 [0,01; 1,62]; 0,1028	-0,03 [-0,06; 0,00]; 0,0371
≥50 Jahre	112	6 (5,4)	116	2 (1,7)	3,76 [0,87; 16,14]	3,11 [0,64; 15,07]; 0,1594	0,04 [-0,01; 0,08]; 0,1376

a: Das OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Adjustierung bezüglich des HbA1c-Ausgangswertes und Stratum. Falls in den Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse in einer Subgruppe vorliegen, wird der exakte Test nach Fisher verwendet. Falls über alle Behandlungsgruppen weniger als fünf Ereignisse vorliegen, wird kein Regressionsmodell berechnet. Für die gepoolte Analyse wurde zusätzlich ein Interaktionsterm aus Studie und Behandlung in das Modell aufgenommen.

b: Aufgrund der zu geringen Anzahl an Ereignissen (weniger als fünf Ereignisse über alle Subgruppenkategorien und Behandlungsarme) wurde keine Subgruppenanalyse in der Studie DEPICT 2 durchgeführt.

*: Der p-Wert für den Interaktionsterm von Behandlung und Studie basiert auf dem durchschnittlichen Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe über den gesamten Studienverlauf.

ARR: Absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Hinsichtlich der Knochenbrüche zeigt sich in der Studie DEPICT 1 zu Woche 52 für Patienten unter 50 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 0,99]). Bei den Patienten ≥50 Jahren zeigt sich dagegen ein numerischer Nachteil zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,13 [0,35; 12,96]).

In der Studie DEPICT 2 wurden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (weniger als fünf Ereignisse über alle Subgruppenkategorien) keine Effektschätzer berechnet.

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 für die Patienten unter 50 Jahren ein numerischer Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,12 [0,01; 1,45]). Bei den Patienten ≥50 Jahren zeigt sich dagegen ein numerischer Nachteil zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 3,76 [0,87; 16,14]). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich jeweils nicht.

Da in beiden Subgruppenkategorien kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt und auch der Gesamtschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt, werden die Effektmodifikationen, sowohl in den Einzelstudien als auch in der IPD-Meta-Analyse, als nicht fazitrelevant eingestuft.

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 wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin eingeschlossen.

Bei den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 handelt es sich jeweils um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin verglichen mit Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin. Die Teilnehmer der Studien waren erwachsene Männer und Frauen mit Typ-1-Diabetes mellitus, die sich seit mindestens 12 Monaten Insulin verabreichten und einen HbA1c-Wert von ≥7,5% und ≤10,5% zu Studienbeginn aufwiesen. Die Patienten wurden randomisiert zu einer der drei Behandlungsgruppen und mit einer individuellen Dosis Insulin und Dapagliflozin (5 mg/Tag) oder einer individuellen Dosis Insulin und Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder einer individuellen Dosis Insulin und Placebo behandelt.

Die Resultate der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte werden im Folgenden zusammenfassend anhand der IPD-Meta-Analyse zu Woche 52 bzw. zu Woche 24 bei Endpunkten, die nicht zu Woche 52 erfasst wurden, dargestellt. Endpunkte, die nur innerhalb einer Studie erfasst wurden, werden anhand dieser Studie zusammengefasst. Der primäre Endpunkt der beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 Änderung des HbA1c-Wertes wird neben den Daten zu Woche 52 entsprechend der Studienmethodik zusätzlich zum Zeitpunkt der prädefinierten konfirmatorischen Analyse zu Woche 24 dargestellt.

Im Folgenden werden der Zulassung entsprechend für beide Studien ausschließlich die Studienarme Insulin+Dapagliflozin (5 mg) und Insulin+Placebo betrachtet. Der Studienarm

Insulin+Dapagliflozin (10 mg) wird im Weiteren nicht berücksichtigt, da die Therapie in diesem Studienarm nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist. Die Zielpopulation für Forxiga® 5 mg im vorliegenden Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation folgendermaßen definiert: Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m^2, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien zu Woche 52 zeigt sich für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Wertes (in %) analog zu den Einzelstudienergebnissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,34 [-0,48; -0,20]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse. Damit übertrifft die Placebo-adjustierte HbA1c-Senkung mit Insulin+Dapagliflozin zu Woche 52 die von der Zulassungsbehörde EMA definierte klinische Relevanzschwelle von 0,3% (European Medicines Agency, 2012; European Medicines Agency, 2018).

In der präspezifizierten konfirmatorischen Analyse zu Woche 24 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,44 [-0,55; -0,32]), der zudem klinisch relevant ist. Hinsichtlich der Patienten mit HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5% ergibt sich analog zu den Einzelstudienergebnissen ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin zu Woche 24 (OR [95%-KI]: 3,76 [2,55; 5,54]) und Woche 52 (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]).

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Für den Endpunkt Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]).

Für die Anzahl an nicht schweren Hypoglykämien pro Patient, bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,29 [0,88; 1,91]).

Glykämische Variabilität

In der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 24 für den Endpunkt Veränderung des mittleren Blutzuckers analog zu den Einzelstudienergebnissen ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -16,80 [-21,47; -12,14]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,73; -0,36]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Auch in der Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers zeigt sich nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -6,89 mg/dL [-8,71; -5,07]) und ein klinisch relevanter Vorteil

(SMD [95%-KI]: -0,58 [-0,77; -0,40]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Für die mittlere Veränderung der MAGE zeigt sich ebenfalls nach Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -17,20 mg/dL [-21,98; -12,42]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,74; -0,37]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 in der IPD-Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 9,69 [7,53; 11,84]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,87]) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Bei der Veränderung der Zeit in Prozent, in der sich der Blutzucker im Bereich ≤70 mg/dL befindet, zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,05 [-0,63; 0,73]).

Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 für die Anzahl an wahrgenommenen Hyperglykämien analog zu den Einzelstudienergebnissen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,21 [-0,45; 0,04]). Bezüglich der Anzahl an wahrgenommenen Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,14 [-0,38; 0,11]).

Gewichtsveränderung

Für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts zeigt sich analog zu den Einzelstudienergebnissen zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -3,89% [-4,67; -3,11]) sowie ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,88 [-1,07; -0,69]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Für den Endpunkt Veränderung des BMI zu Woche 52 zeigt sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -1,28 [-1,55; -1,01]) sowie ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,85 [-1,04; -0,66]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Insulindosisreduktion

In der IPD-Meta-Analyse zeigt sich für den Endpunkt relative Veränderung im Insulingebrauch analog zu den Einzelstudienergebnissen zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -10,28 [-13,07; -7,41]) sowie ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,52 [-0,70; -0,34]) zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe.

Therapiezufriedenheit

In der IPD-Meta-Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich für den Endpunkt Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQs-Summenscore zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der

Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (MWD [95%-KI]: 1,25 [0,39; 2,11]), jedoch kein klinisch relevanter Unterschied (SMD [95%-KI]: 0,22 [0,04; 0,41]).

Gesundheitszustand

Hinsichtlich des Gesundheitszustands basierend auf dem EQ-VAS zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 4,87 [1,70; 8,04]), jedoch kein klinisch relevanter Unterschied (SMD [95%-KI]: 0,24 [0,06; 0,42]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu Woche 52 zeigt sich in der Studie DEPICT 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des HFS-II Worry Subscale Gesamtscore (MWD [95%-KI]: -0,21 [-2,72; 2,30]).

Unerwünschte Ereignisse

In der gepoolten Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zeigt sich zu Woche 52 hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,31 [0,88; 1,96]).

Todesfälle traten in keinem der beiden betrachteten Behandlungsarme auf.

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich zu Woche 52 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,40 [0,79; 2,48]).

Zu Woche 52 zeigt sich in der gepoolten Analyse bei den Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,61; 2,79]) und den Abbrüchen aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95%-KI]: 2,51 [0,84; 7,56]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft worden sind, kamen zu Woche 52 bei fünf Patienten (1,7%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und bei zwei Patienten (0,7%) in der Insulin+Placebo-Gruppe vor (OR [95%-KI]: 2,13 [0,63; 7,23]). Abbrüche der Behandlung aufgrund von Hypoglykämien, traten bei einem Patienten (0,3%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und bei keinem Patienten in der Insulin+Placebo-Gruppe auf.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die Genitalinfektionen in der gepoolten Analyse über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (OR [95%-KI]: 4,13 [2,09; 8,14]). Schwerwiegende Genitalinfektionen wies keiner der Patienten auf. Bei den Abbrüchen aufgrund Genitalinfektionen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Harnwegsinfektionen (OR [95%-KI]: 1,68 [0,94; 3,03]) und Abbrüche aufgrund Harnwegsinfektion (OR [95%-KI]: 1,88 [0,32; 11,01]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52. Hinsichtlich der schwerwiegenden Harnwegsinfektionen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Diabetische Ketoazidosen wiesen fünf Patienten (1,7%) in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe und drei Patienten (1,0%) in der Insulin+Placebo-Gruppe auf. Damit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,38 [0,43; 4,41]). Bei den Abbrüchen aufgrund von diabetischen Ketoazidosen ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich Hypoglykämien wiesen über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe 245 Patienten (85,7%) mindestens ein Ereignis auf, während es in der Insulin+Placebo-Gruppe 236 Patienten (81,7%) waren. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,47 [0,92; 2,37]). Auch bei den schweren Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,72 [0,60; 4,94]). Lediglich hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe (OR [95%-KI]: 1,66 [1,06; 2,59]).

Demgegenüber zeigt sich für die Anzahl an allen erfassten Hypoglykämien zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,953 [0,924; 0,984]). Für die Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Insulin+Dapagliflozin-Behandlungsgruppe (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,963 [0,930; 0,996]). Lediglich für die Anzahl an schweren Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,903 [0,573; 6,319]).

Somit zeigen in der Insulin+Dapagliflozin-Behandlungsgruppe zwar mehr Patienten mindestens eine (bestätigte symptomatische) Hypoglykämie. Die Gesamtanzahl an (bestätigten symptomatischen) Hypoglykämien ist in der Insulin+Placebo-Behandlungsgruppe allerdings, unter Berücksichtigung der Patientenjahre mit Exposition, höher.

Für die restlichen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (Lebererkrankungen, Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien, Knochenbrüche, Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen und Hypersensibilität) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC

Innerhalb der gepoolten Analyse zeigen sich zu Woche 52 für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (OR [95%-KI]: 5,20 [1,96; 13,84]) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (OR [95%-KI]: 2,04 [1,31; 3,18]) statistisch signifikante

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe. Für die restlichen SOC zeigen sich zu Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die unter der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts berichteten Ereignisse stellten dabei überwiegend vorübergehende UE mit einem leichten Schweregrad, die nur zu einer geringen Beeinträchtigung der Patienten führten, dar (Tabelle 4-59).

Der am häufigsten dokumentierte PT war zu Woche 52 in beiden Behandlungsgruppen über die beiden Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 Nasopharyngitis. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergibt sich in keinem der betrachteten PT.

Subgruppenanalysen

Innerhalb der Subgruppenanalysen zeigte sich bei keinem der Endpunkte eine fazitrelevante Effektmodifikation.

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 zwei direkt vergleichende Studien von Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Insulin gegen die vom G-BA vergebene zweckmäßige Vergleichstherapie Insulin vorlagen, wurden 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 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 4-94: 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.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-95: 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 4-96: 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 4-97: 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 4-98: 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf zwei multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien (DEPICT 1 und DEPICT 2), die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber einer Behandlung mit Insulin+Placebo bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus untersuchen. Beide Studien sind direkt vergleichende Studien zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Beide Studien weisen sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und entsprechen aufgrund der hohen Ergebnissicherheit dem höchsten Evidenzgrad (Evidenzstufe Ib). Die Evidenz aus der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ist der Evidenzstufe Ia zuzuordnen. Hervorzuheben sind insbesondere die folgenden Aspekte:

- Die Beobachtungsdauer für beide Studien betrug 52 Wochen und entspricht somit den Empfehlungen der EMA (European Medicines Agency, 2018), wonach sich an die Erhebung des präferierten primären Endpunkts (Veränderung des HbA1c) nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung eine sechsmonatige Nachbeobachtungsphase anschließen sollte, um die Dauerhaftigkeit des Effekts nachzuweisen. Die Langzeitbetrachtung der Studienpopulation erlaubt darüber hinaus auch aussagekräftige Ergebnisse zu seltener auftretenden Ereignissen.

- Entsprechend der Empfehlung der EMA im *Scientific Advice Meeting* wurden die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 als sogenannte Zwillingsstudien konzipiert, die nahezu identischen Protokollen (hinsichtlich Studiendesign und Einschlusskriterien) folgen. Dadurch waren die Ähnlichkeitskriterien für eine meta-analytische Zusammenfassung der Studienresultate und die Annahme eines gemeinsamen Effekts für das statistische Model erfüllt.

- Entsprechend der Empfehlung durch die EMA sollte die Insulinbehandlung in der *Run-in-Phase* und während der Studien optimiert werden, um die bestmögliche glykämische Kontrolle zu erreichen. Das stellt sicher, dass die im Kontrollarm gegebene Intervention nicht als eine "Untertherapie" (Fortführung einer nicht ausreichenden Therapie) zu sehen ist.

- Die in den Studien untersuchten Endpunkte bilden patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet ab. Die Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt.

- Beide Studien waren placebokontrolliert und hatten darüber hinaus bereits im Studienprotokoll zusätzliche Maßnahmen vorgesehen, um eine standardisierte und unverzerrte Bewertung subjektiver Endpunkte durchzuführen: Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde regelmäßig durch ein bezüglich der Behandlungsgruppen verblindetes Gremium überwacht und Ereignisse von speziellem Interesse, wie DKA, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Leberereignisse wurden von verblindeten Adjudizierungskomitees bewertet anhand von Kriterien, die in entsprechenden Manualen im Studienprotokoll vorgegeben waren.

Fazit

Insgesamt können auf Basis zweier RCT mit hoher Ergebnissicherheit, die jeweils einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten und Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten machen, Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin 5 mg gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden, die als **Belege** zu werten sind.

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.

Ziel der Therapie des Typ-1-Diabetes ist es, diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden, eine möglichst hohe Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie zu erreichen und diabetesbedingte mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen zu vermeiden. Als weitere wichtige Ziele gelten, die Akzeptanz für die Erkrankung sowie eine möglichst hohe Zufriedenheit mit dem Therapieregime zu erreichen. Nur bei hoher Therapiezufriedenheit kann eine dauerhaft gute Adhärenz der Patienten an die zum Teil anspruchsvollen Anforderungen der Therapie und damit eine langfristig zufriedenstellende Blutzuckereinstellung und die Vermeidung von diabetischen Spätkomplikationen erreicht werden.

Aktuell erfolgt die medikamentöse Behandlung des Typ-1-Diabetes ausschließlich mit Insulin. Die Insulinbehandlung wurde im Laufe der Zeit immer weiter optimiert, sie hat jedoch auch ihre therapeutischen Grenzen. Die (Insulin-) Therapie soll so gestaltet werden, dass das Risiko für schwere hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen möglichst gering ist, gleichzeitig

aber auch Hypoglykämien möglichst vermieden werden. Weiterhin soll die Gefahr von diabetesbedingten, mit der Hyperglykämie assoziierten Langzeitschäden reduziert werden. Hierzu gehören mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie Retinopathien, Nephropathien und Neuropathien sowie makroangiopathische, z. B. kardiovaskuläre Folgekomplikationen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Um diese Ziele zu erreichen, werden zwischen Arzt und Patient individuelle HbA1c-Therapieziele vereinbart und die Insulindosis entsprechend angepasst. Die HbA1c-Ziele stellen dabei stets einen Kompromiss zwischen dem Risiko von Hypo- und Hyperglykämien dar (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Aufgrund der Gefahr von Hypoglykämien ist eine adäquate Blutzuckereinstellung bei Typ-1-Diabetikern oft schwierig. Bei vielen Patienten werden die individuellen HbA1c-Therapieziele nicht erreicht (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017). Die Insulintherapie stößt hier an ihre Grenzen. Um den HbA1c-Wert weiter zu senken, ohne die Gefahr von Hypoglykämien zu steigern, ist eine Verringerung der Schwankungsbreite des Blutzuckerspiegels erforderlich (Rodbard, 2009; Jangam et al., 2018). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben ist eine Verringerung der Glukoseschwankungen außerdem entscheidend für die Verringerung mikrovaskulärer Komplikationen, kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität sowie für die Verbesserung der Lebensqualität.

Auch die EMA betont in ihrem Bewertungsbericht zur Erweiterung der Indikation von Dapagliflozin auf Typ-1-Diabetes, dass Hypoglykämien, die den Alltag der Patienten beeinträchtigen, aber auch lebensbedrohend sein können, vermieden werden müssen und dass die Vermeidung von Gewichtszunahmen und die Verringerung der Blutzuckerschwankungen von großer Bedeutung sind (European Medicines Agency, 2019).

Es beststeht daher ein erheblicher medizinischer Bedarf nach neuen Therapieoptionen zusätzlich zu Insulin, die die glykämische Variabilität verringern und gleichzeitig den HbA1c-Wert ohne zusätzliche Hypoglykämien stärker senken, als es mit Insulin allein möglich ist. Mit Dapagliflozin 5 mg steht nun das erste OAD aus der Klasse der SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung des Typ-1-Diabetes zur Verfügung, das wie im Folgenden beschrieben diesen therapeutischen Bedarf deckt.

Eine Therapie mit Dapagliflozin 5 mg ist nicht für alle Patienten mit Typ-1-Diabetes gleichermaßen geeignet. Die EMA betont jedoch, dass Dapagliflozin für spezifische Patientengruppen, beispielsweise solche mit starken Blutzuckerschwankungen oder Patienten, bei denen eine Steigerung der Insulindosis vermieden werden soll, eine wertvolle Therapieoption zusätzlich zu Insulin ist (European Medicines Agency, 2019). Daher wurde Dapagliflozin 5 mg lediglich für Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m^2, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, zugelassen, da dieses Patientenkollektiv von einer zusätzlichen Dapagliflozin-Therapie in hohem Maße profitiert.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin 5 mg in Ergänzung zu Insulin zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem

Typ-1-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten mit einem BMI ≥27 kg/m^2, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität.

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die Studien DEPICT 1 (Dandona et al., 2017; AstraZeneca, 2018b; AstraZeneca, 2018a; Dandona et al., 2018) und DEPICT 2 (AstraZeneca, 2018g; AstraZeneca, 2018f; Mathieu et al., 2018) herangezogen. Diese RCT vergleichen Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Insulin versus Insulin+Placebo. Der Zusatznutzen wird in der Regel von den gepoolten Daten zu Woche 52 abgeleitet. Für den HbA1c werden zusätzlich die gepoolten Ergebnisse nach 24 Wochen herangezogen, da als primärer Endpunkt der beiden Studien der HbA1c zu Woche 24 präspezifiziert war. Die Endpunkte zur glykämischen Variabilität wurden nur zu Woche 24 erfasst, daher wird der Zusatznutzen von den gepoolten 24-Wochen-Daten abgeleitet.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Eine adäquate Blutzuckerkontrolle ist ein wichtiges Therapieziel bei Typ-1-Diabetes und die entscheidende Voraussetzung sowohl für die Vermeidung akuter Stoffwechselentgleisungen als auch für die Verhinderung langfristiger Folgekomplikationen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018; European Medicines Agency, 2019). Die Leitlinie empfiehlt individualisierte Therapieziele, nach Möglichkeit aber unter Erreichen eines HbA1c-Wertes von unter 7,5% (≤58 mmol/mol) (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Der diesen Empfehlungen zugrundeliegende Evidenzkörper ist umfassend und beruht auf Studien mit Laufzeiten über mehrere Jahrzehnte (Abschnitt 4.2.5.2). Es ist daher unstrittig, dass eine langfristige Senkung des HbA1c-Wertes zu einer dramatischen Verringerung mikrovaskulärer Folgekomplikationen führt. Zudem gibt es umfassende Hinweise, dass ein erheblicher Anteil der mitunter schwerwiegenden Folgen der hypergklykämischen Episoden, wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Retinopathien, mit großer Wahrscheinlichkeit eine direkte Folge der Glukosetoxizität sind (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Mit Blick auf die Senkung des Risikos mikrovaskulärer Folgeschäden ist es daher in erster Linie entscheidend, dass der Blutzucker langfristig gesenkt wird, unabhängig davon ob ein Absenken des HbA1c-Wertes durch Gabe von Insulin allein oder in Kombination mit Dapagliflozin erreicht wird. Hinzu kommt, dass der vorliegende Evidenzkörper zu Dapagliflozin – sowohl aus klinischen Studien als auch aus mittlerweile mehr als sechs Jahren Anwendung in der Praxis (Typ-2-Diabetes) – keine Anhaltspunkte für etwaige gegenläufige Nebeneffekte hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen liefert, weder für Dapagliflozin selbst noch (insbesondere) für die Kombination von Insulin und Dapagliflozin.

Der G-BA stellt in den tragenden Gründen zur Bewertung von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20.08.2015 fest: „Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellt der HbA1c-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen dar und ist daher patientenrelevant.“ (G-BA, 2015a). Auch das IQWiG betrachtet den HbA1c-Wert bei

Typ-1-Diabetes als valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010; IQWiG, 2015a). Diese gehen mit erheblichen Beeinträchtigungen im Alltagsleben der Patienten einher (beispielsweise infolge diabetischen Fußsyndroms, Polyneuropathien – teilweise mit Schmerzen und/oder Muskelschwund verbunden, Netzhauterkrankung, Wassereinlagerungen, Thrombosen, erhöhter Infektionsanfälligkeit usw.). Sie umfassen in ihrer schwersten Ausprägung Amputationen, Erblindung und Nierenversagen aufgrund diabetischer Nephropathie, welches zu den häufigsten Ursachen für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie zählt (Deutsche Diabetes Gesellschaft & Deutsche Diabetes-Hilfe, 2019), und leisten überdies auch makrovaskulären Komplikationen Vorschub. Daher wird der HbA1c als patientenrelevantes Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen der Endpunktkategorie schwerwiegende Morbidität zugeordnet.

Hinsichtlich der Veränderung des HbA1c-Wertes zeigt sich in der präspezifierten, konfirmatorischen Analyse, d. h. nach 24 Wochen, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,44 [-0,55; -0,32]). Dieser statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil von Insulin+Dapagliflozin wurde während der exploratorischen 28-wöchigen Verlängerungsphase der DEPICT-Studien bis zu Woche 52 aufrechterhalten (MWD [95% KI]: -0,34 [-0,48; -0,20]). Dieser Langzeiteffekt von Insulin+Dapagliflozin auf die glykämische Kontrolle wird auch im Bewertungsbericht der EMA hervorgehoben (European Medicines Agency, 2019). Damit übertrifft die Placebo-adjustierte HbA1c-Senkung mit Insulin+Dapagliflozin sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 die von der Zulassungsbehörde EMA für den HbA1c definierte klinische Relevanzschwelle von 0,3% (European Medicines Agency, 2012; European Medicines Agency, 2018). Die somit nachweislich statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des HbA1c stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine einhergehende Risikoreduktion diabetischer Komplikationen dar.

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zeigt sich sowohl in Woche 24 (OR [95%-KI]: 3,76 [2,55; 5,54]) als auch in Woche 52 (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin.

In der Zusammenschau der beiden Operationalisierungen ergibt sich daraus ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Der Zusatznutzen leitet sich aus der nachgewiesenen Surrogatvalidität des Endpunkts HbA1c für mikrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ab. Allerdings lässt sich aufgrund des Surrogatcharakters der HbA1c-Senkung nicht mit ausreichender Sicherheit festlegen, wie hoch das Ausmaß des nachweislich vorhandenen Zusatznutzens einzustufen ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für diesen Endpunkt daher nicht quantifizierbar.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Die Vermeidung von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Hypoglykämien beeinträchtigen erheblich das Wohlbefinden, die

Produktivität und die Lebensqualität der Betroffenen (Davis et al., 2005). Außerdem können sie das Erreichen der individuellen HbA1c-Zielwerte erschweren oder verhindern. Hypoglykämien können Veränderungen im EKG 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). Hypoglykämien treten bei Typ-1-Diabetes deutlich häufiger auf als bei Typ 2 (Khunti et al., 2016).

Zur Interpretation von Hypoglykämien müssen diese immer gemeinsam mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung betrachtet werden. Andernfalls könnte eine niedrigere Hypoglykämierate auch lediglich durch eine geringere Blutzuckersenkung und nicht durch einen substanzspezifischen Effekt zustandekommen (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010). Auch in seinem Abschlussbericht zur kontinuierlichen Glukosemessung schließt das IQWiG den Endpunkt „gemeinsame Betrachtung des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, und des HbA1c-Werts“ in seine Bewertung ein. Dazu führt das Institut aus: „Eine Interpretation des HbA1c-Werts beim Diabetes mellitus Typ 1 ist sinnvoll unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien“ (IQWiG, 2015b).

Gleichzeitig ist der HbA1c-Wert bei Typ-1-Diabetes ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010; IQWiG, 2015a; IQWiG, 2015b). Da diese unter anderem Amputationen, Erblindung und Nierenversagen umfassen können, wird der HbA1c der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet. Schwere Hypoglykämien werden der Endpunktkategorie schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]). Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome bei gleichzeitiger weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Allerdings lässt sich aufgrund des Surrogatcharakters der HbA1c-Senkung nicht mit ausreichender Sicherheit festlegen, wie hoch das Ausmaß des nachweislich vorhandenen Zusatznutzens einzustufen ist. Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Hinsichtlich der Anzahl an nicht schweren Hypoglykämien bei Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Glykämische Variabilität

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben liegt der Schluss nahe, dass eine Verringerung der Glukoseschwankungen vorteilhaft für die Verringerung mikrovaskulärer Komplikationen, kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität ist. Darüber hinaus bewirkt eine Verringerung der Glukoseschwankungen eine Verbesserung der Lebensqualität. Alle Maßnahmen, die zu einer Senkung der Variabilität des Blutzuckerwertes und einer Erhöhung der Zeit im Zielbereich (Time in Range) und somit zu weniger Glukosewerten im hypo- bzw.

hyperglykämischen Bereich führen, stellen für den Patienten eine zusätzliche, und gleichzeitig auch subjektiv wahrgenommene erhöhte Sicherheit dar, die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert ist. Die Stabilisierung der Blutzuckereinstellung bedeutet für den Patienten eine Bestätigung und damit eine positive Rückmeldung auf seine Bemühungen. Sie erhöht die Therapiezufriedenheit, festigt die Adhärenz und unterstützt somit wichtige Therapieziele.

Die Endpunkte zur glykämischen Variabilität wurden nur nach 24 Wochen erfasst.

Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels

Der mittlere Blutzuckerspiegel stellt einen Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar (Kilpatrick et al., 2008). Da der mittlere Blutzuckerspiegel mit dem HbA1c-Wert korreliert, gelten die Ausführungen zum HbA1c entsprechend. Kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sind potenziell lebensbedrohlich und stellen eine schwere Belastung für den Patienten dar. Die Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels wird daher der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -16,80 [-21,47; -12,14]) und einen klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,73; -0,36]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

Standardabweichung des mittleren Blutzuckers

Eine Verringerung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers bedeutet für den Patienten eine Reduktion von Blutzuckerspitzen im hyperglykämischen Bereich und damit auch weniger Zeit im hyperglykämischen Bereich insgesamt. Dies führt insgesamt zu einer dauerhaft geringeren Glukosetoxizität. Eine Verringerung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers hat auch eine Reduktion des Risikos für wiederkehrende Hypoglykämien zur Folge (Kilpatrick et al., 2007b). Die Standardabweichung des mittleren Blutzuckers wird der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -6,89 [-8,71; -5,07]) und einen klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,58 [-0,77; -0,40]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

MAGE

Die MAGE erfasst die mittlere Amplitude der Glukoseexkursionen, d. h. der Glukoseschwankungen sowohl nach oben als auch nach unten, und gibt somit die glykämische Variabilität wieder, welche wie im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben einen großen Einfluss auf mikrovaskuläre Komplikationen, Lebensqualität, kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität hat. Die MAGE wird der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -17,20 [-21,98; -12,42]) und einen klinisch relevanten Vorteil

(SMD [95%-KI]: -0,55 [-0,74; -0,37]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

Zeit mit Blutzuckerspiegel im Zielbereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL

Die reduzierte Schwankungsbreite der Glukosewerte, insbesondere die Zunahme der Zeit im Zielbereich, stellt für den Nutzer eine zusätzliche subjektive Sicherheit dar, die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Die Zeit im Zielbereich wird der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: 9,69 [7,53; 11,84]) und einen klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,87]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar.

In einer kürzlich veröffentlichten Auswertung der DCCT-Studie, welche Daten zu 1.440 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren einschloss, konnte eine starke Korrelation zwischen der Zeit im Zielbereich und dem Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen nachgewiesen werden. So zeigte sich für eine Verringerung der Zeit im Zielbereich um 10 Prozentpunkte eine Erhöhung des Risikos für Retinopathien um 64% und des Risikos für Mikroalbuminurie um 40% (Beck et al., 2019). Da in den DEPICT-Studien die Verbesserung der Zeit im Zielbereich bei etwa 10 Prozentpunkten liegt, kann durch die Behandlung mit Dapagliflozin eine Verringerung des diabetesbedingten Risikos für Retinopathien und Mikroalbuminurie in entsprechender Größenordnung erwartet werden.

Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich ≤70 mg/dL

Hinsichtlich der Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich ≤70 mg/dL zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtfazit zur glykämischen Variabilität

In der Zusammenschau der Operationalisierungen ergibt sich aufgrund statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteile bei der Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels, der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers, der MAGE und der Zeit im Zielbereich für die glykämische Variabilität ein Beleg für einen Zusatznutzen. Allerdings lässt sich aufgrund des Surrogatcharakters der genannten Operationalisierungen nicht mit ausreichender Sicherheit festlegen, wie hoch das Ausmaß des nachweislich vorhandenen Zusatznutzens einzustufen ist. Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien

Hinsichtlich der Häufigkeit wahrgenommener Hyperglykämien sowie der Häufigkeit wahrgenommener Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gewichtsveränderung

Die intensivierte Insulintherapie führt zur Zunahme des metabolischen Syndroms und der Adipositas (Kilpatrick et al., 2007a; Chillaron et al., 2014). Diese haben mikro- und makrovaskuläre Komplikationen und eine erhöhte Mortalität zur Folge (Thorn et al., 2005; Chillaron et al., 2014). Mikrovaskuläre Komplikationen können unter anderem zu Amputationen, Erblindung und Nierenversagen führen, makrovaskuläre Komplikationen umfassen unter anderem potenziell lebensbedrohliche Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Gewichtsveränderung wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende Symptome zugeordnet. Auch die Langzeit-Nachbeobachtung der DCCT-Studie zeigt langfristig ein erhöhtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit stärkerer Gewichtszunahme (Purnell et al., 2017).

Die Zielpopulation für Dapagliflozin 5 mg bei Typ-1-Diabetes umfasst Patienten mit einem BMI ≥27 kg/m^2, d. h. alle Patienten sind übergewichtig oder adipös. Diese Patienten profitieren in besonderem Maße von einer Gewichtsreduktion. Auch die EMA sieht eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen oder adipösen Patienten, anders als bei Normalgewichtigen, als vorteilhaft an und sieht als wichtigsten Nutzen von Insulin+Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes den kombinierten Effekt auf glykämische Kontrolle, Gewicht und Blutdruck (European Medicines Agency, 2019).

Hinsichtlich der Veränderung des BMI zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]:-1,28 [-1,55; -1,01]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]:-0,85 [-1,04; -0,66]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Für die Veränderung des Körpergewichts in % zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -3,89 [-4,67; -3,11]) und ein klinisch relevanter Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,88 [-1,07; -0,69]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Dies stellt eine Abschwächung nicht schwerwiegender Symptome dar. Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Insulindosisreduktion

Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigt für die Insulindosisreduktion ein statistisch signifikantes Ergebnis (MWD [95%-KI]: -10,28 [-13,07; -7,41]) und einen klinisch relevanten Vorteil (SMD [95%-KI]: -0,52 [-0,70; -0,34]) zugunsten von Insulin+Dapagliflozin. Die Insulindosisreduktion wird im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend dargestellt und kein Zusatznutzen davon abgeleitet.

Therapiezufriedenheit

Nach Angaben des IQWiG kann die Angabe der Patientenzufriedenheit ergänzend zur Bestimmung patientenrelevanter Zielgrößen herangezogen werden, sofern dabei auch gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden (IQWiG, 2017).

Gerade die Therapie des Typ-1-Diabetes verlangt ein hohes Maß an Compliance, Eigenverantwortung und Verständnis der Erkrankung. Der Akzeptanz der Behandlung ist demnach ein deutlich höherer Stellenwert zuzusprechen als bei der Therapie vieler anderer

Erkrankungen und die Therapiezufriedenheit daher als patientenrelevant anzusehen (Speight et al., 2009).

Die Therapiezufriedenheit wurde anhand des DTSQ erfasst. Der DTSQ gliedert sich in acht 7-stufige Items und umfasst eine Skala von 0–36 Punkten, wobei höhere Werte eine höhere Therapiezufriedenheit anzeigen. Die Therapiezufriedenheit wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende Symptome zugeordnet.

Hinsichtlich der Veränderung des DTSQs-Summenscores zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 1,25 [0,39; 2,11]). Das Ergebnis ist allerdings nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,22 [0,04; 0,41]). Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der EQ-5D ist ein häufig in Studien zum Typ-1-Diabetes eingesetztes Messinstrument und wird von verschiedenen HTA-Behörden (wie dem NICE) als präferiertes Messinstrument angesehen (Smith-Palmer et al., 2016). Auch der G-BA hat die VAS des EQ-5D in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren (u. a. für Typ-2-Diabetes) bereits zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2015b; G-BA, 2016c; G-BA, 2016b; G-BA, 2016a).

Hinsichtlich der Veränderung des EQ-VAS zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 4,87 [1,70; 8,04]). Das Ergebnis ist allerdings nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,24 [0,06; 0,42]). Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Vermeiden von diabetesbedingten Minderungen der Lebensqualität ist eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung von Typ-1-Diabetes-Patienten (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG (IQWiG, 2017) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde im vorliegenden Dossier der krankheitsspezifische Fragebogen HFS-II Worry Subscale herangezogen Der Fragebogen wurde in seiner ersten Variante ursprünglich für Patienten mit Typ-1-Diabetes entwickelt und besteht aus zwei Subskalen zur Angst vor Hypoglykämien („worries“) und zum Vermeidungsverhalten („behavior“). Die überarbeitete Version HFS-II ist entsprechend aufgebaut und wurde für beide Subskalen als valide eingestuft (Gonder-Frederick et al., 2011). Eine Validierung der deutschen Fassung des Fragebogens liegt vor (Schipfer et al., 2016).

Der HFS-II Worry Subscale wurde nur in der Studie DEPICT 2 berichtet. Nach 52 Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (GCP; 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 (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, 2017).

Dapagliflozin 5 mg wurde für die Teilpopulation der Typ-1-Diabetes-Patienten mit dem bestmöglichen Wirkungsprofil bei adäquatem Nebenwirkungsprofil zugelassen.

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Todesfälle, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die Behandlungsabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien, die Behandlungsabbrüche aufgrund von Hypoglykämien und die Behandlungsabbrüche aufgrund von Hypoglykämien (SUE) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und häufige UE nach SOC

Hinsichtlich der **schweren Hypoglykämien** zeigen sich weder beim OR noch beim Ratenverhältnis statistisch signifikante Unterschiede.

Bei den **bestätigten symptomatischen** Hypoglykämien zeigt sich beim OR ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 1,66 [1,06; 2,59]). Die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Die Untergrenze des Konfidenzintervalls liegt nahe an der 1. Aufgrund des geringfügigen Effekts wird das Ergebnis daher nicht als patientenrelevant erachtet. Folglich wird kein Vor- oder Nachteil abgeleitet. Diese Einschätzung wird bestätigt durch die ergänzende Betrachtung des Ratenverhältnisses. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,963 [0,930; 0,996]).

Für die **Anzahl an Hypoglykämien** insgesamt zeigt sich beim OR kein statistisch signifikanter Unterschied, das Ratenverhältnis zeigt auch hier einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,953 [0,924; 0,984]).

In der **Gesamtschau der Hypoglykämien** in der Betrachtung als *unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse* wird daher kein Vor- oder Nachteil abgeleitet. Hierbei ist bemerkenswert, dass Dapagliflozin eine statistisch signifikante Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ermöglicht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1), ohne dass dies mit einer Erhöhung des Hypoglykämierisikos einhergeht.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin hinsichtlich der **Genitalinfektionen** (OR [95%-KI]: 4,13 [2,09; 8,14]). Keine der Genitalinfektionen wurde als SUE eingestuft. Behandlungsabbrüche aufgrund von Genitalinfektionen waren sehr selten: Nur drei Patienten im Insulin+Dapagliflozin-Arm brachen die Therapie ab. Die Genitalinfektionen sind in der **SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** enthalten. Hier zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 5,20 [1,96; 13,84]).

Genitalinfektionen sind ein bekannter Klasseneffekt von SGLT-2-Inhibitoren. Genitalinfektionen unter Dapagliflozin-Behandlung waren in der Regel mild bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung. In den meisten Fällen sprachen die Patienten auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie gut an (AstraZeneca GmbH, 2019). Es wird auch ein Zusammenhang mit der persönlichen Hygiene und die mögliche Vermeidung durch bessere diesbezügliche Aufklärung in den Diabetespraxen diskutiert (G-BA, 2018).

Für die Genitalinfektionen in Verbindung mit der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ergibt sich ein **geringfügiger Nachteil** für Insulin+Dapagliflozin.

Hinsichtlich der **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 2,04 [1,31; 3,18]). Diese wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Bei den gastrointestinalen UE handelt es sich in beiden Behandlungsgruppen in der weit überwiegenden Zahl der Fälle um vorübergehende UE mit einem leichten Schweregrad, die nur zu einer geringen Beeinträchtigung der Patienten führten (Tabelle 4-59). In der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe hatten bei 50 von 66 Patienten (75,8%) die UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts einen leichten und lediglich bei 15 Patienten (22,7%) einen moderaten Schweregrad. In der Insulin+Placebo-Gruppe wurde der Schweregrad bei 26 von 37 Patienten (70,3%) mit leicht und bei 8 Patienten (21,6%) mit moderat eingestuft. Gastrointestinale UE mit dem Schweregrad schwer waren in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe numerisch seltener als in der Insulin+Placebo-Gruppe (1 vs. 3 Patienten mit Ereignis). Lediglich 1 Patient im Insulin+Dapagliflozin-Arm brach die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen ab. Die Ereignisse verteilen sich ohne offensichtliches Muster auf verschiedene PT. Jeder einzelne PT dieser SOC wies zu wenige Ereignisse auf, um als relevante Nebenwirkung in der Fachinformation berücksichtigt zu werden (AstraZeneca GmbH, 2019). Weitergehende Analysen im Rahmen des Zulassungsverfahrens zeigen, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten von diabetischen Ketoazidosen standen (European Medicines Agency, 2019).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich somit ein **geringfügiger Nachteil** für die Therapie mit Insulin+Dapagliflozin.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden **eindeutige DKA** herangezogen, da bei diesen die Diagnose durch den Adjudizierungsprozess als gesichert gelten kann, sowie die Ketoazidosen,

die zum Therapieabbruch führten. Da von einer weitgehenden Überschneidung dieser beiden Operationalisierungen ausgegangen werden kann, wird der Zusatznutzen von beiden gemeinsam abgeleitet.

Hinsichtlich der **eindeutigen DKA** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 1,38 [0,43; 4,41]). Hinsichtlich der **DKA, die zum Behandlungsabbruch führten,** zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Für die DKA wird daher **kein Vor- oder Nachteil** abgeleitet.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Tabelle 4-99: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	DEPICT 1 und DEPICT 2 (gepoolt) Insulin+Dapagliflozin vs. Insulin+Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle		
24 Wochen		Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	MWD: -0,44 [-0,55; -0,32]	
Sensitivitätsanalysen zum Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	Repeated-Measurements-Analyse ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind: MWD: -0,47 [-0,59; -0,35] Repeated-Measurements-Analyse, ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung: MWD: -0,42 [-0,54; -0,30]	
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%	OR: 3,76 [2,55; 5,54]	
52 Wochen		
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	MWD: -0,34 [-0,48; -0,20]	
Sensitivitätsanalysen zum Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	Repeated-Measurements-Analyse ausgenommen Werte, die nach einer 25%igen Auftitrierung erzielt worden sind: MWD: -0,40 [-0,55; -0,25] Repeated-Measurements-Analyse, ungeachtet eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung: MWD: -0,33 [-0,47; -0,19]	
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5%	OR: 2,81 [1,91; 4,15]	
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (52 Wochen)		
Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämien	OR: 2,81 [1,91; 4,15]	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	**DEPICT 1 und DEPICT 2 (gepoolt)** **Insulin+Dapagliflozin vs. Insulin+Placebo** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Glykämische Variabilität (24 Wochen)		
Veränderung des mittleren Blutzuckers (in mg/dL)	MWD: -16,80 [-21,47; -12,14]; <0,0001 SMD: -0,55 [-0,73; -0,36]	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden (in mg/dL)	MWD: -6,89 [-8,71; -5,07]; <0,0001 SMD: -0,58 [-0,77; -0,40]	
Veränderung der MAGE (in mg/dL)	MWD: -17,20 [-21,98; -12,42]; <0,0001 SMD: -0,55 [-0,74; -0,37]	
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt	MWD: 9,69 [7,53; 11,84]; <0,0001 SMD: 0,68 [0,50; 0,87]	
Gewichtsveränderung (52 Wochen)		
Veränderung des Körpergewichts (in kg) in %	MWD: -3,89 [-4,67; -3,11] SMD: -0,88 [-1,07; -0,69]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des BMI (in kg/m^2)	MWD: -1,28 [-1,55; -1,01] SMD: -0,85 [-1,04; -0,66]	
Therapiezufriedenheit (52 Wochen)		
DTSQs-Summenscore	MWD: 1,25 [0,39; 2,11] SMD: 0,22 [0,04; 0,41]	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitszustand (52 Wochen)		
EQ-VAS	MWD: 4,87 [1,70; 8,04] SMD: 0,24 [0,06; 0,42]	Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	DEPICT 1 und DEPICT 2 (gepoolt) Insulin+Dapagliflozin vs. Insulin+Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse (52 Wochen)		
Gesamtrate UE	OR: 1,31 [0,88; 1,96]	Kein Vor- oder Nachteil
Gesamtrate SUE	OR: 1,40 [0,79; 2,48]	
Abbrüche der Behandlung aufgrund UE	OR: 1,30 [0,61; 2,79]	
UE von speziellem Interesse und häufige UE nach SOC		
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	OR: 1,66 [1,06; 2,59]	Kein Vor- oder Nachteil
Genitalinfektionen	OR: 4,13 [2,09; 8,14]	Geringfügiger Nachteil[a]
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	OR: 5,20 [1,96; 13,84]; 0,0009	
SOC: Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	OR: 2,04 [1,31; 3,18]; 0,0015	Geringfügiger Nachteil
Eindeutige DKA	*I+D: 5/286 (1,7%)* *I+P: 3/289 (1,0%)* OR: 1,38 [0,43; 4,41]	Kein Vor- oder Nachteil

a: Aufgrund von Doppelzählungen wird ein gemeinsamer Zusatznutzen abgeleitet.

DKA: Diabetische Ketoazidose; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; EQ-VAS: Euro Quality of Life – visuelle Analogskala; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; I+D: Insulin+Dapagliflozin; I+P: Insulin+Placebo; KI: Konfidenzintervall; MAGE; Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die Blutzuckerkontrolle – und die damit assoziierte Vermeidung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (beispielsweise Retinopathien bis hin zur Erblindung; Nephropathien mit Ödemen, erhöhtem Thrombose- und Infektionsrisiko, bis hin zum Nierenversagen; Neuropathien, bis hin zum diabetischen Fuß und zu Amputationen) und schwerer Hypoglykämien sowie auch die positive Beeinflussung des makrovaskulären Risikos – ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen und für den Endpunkt Gewichtsveränderung ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Die erfolgreiche Blutzuckerkontrolle stellt ein zentrales Therapieziel in der Behandlung des Typ-1-Diabetes dar.

Der Zusatznutzen leitet sich in erster Linie aus der nachgewiesenen Surrogatvalidität des Endpunkts HbA1c im Hinblick auf die Vermeidung von mikrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ab. Allerdings lässt sich anhand des Ausmaßes der verbesserten HbA1c-Senkung wegen des Surrogatcharakters dieses Endpunkts das Ausmaß des Zusatznutzens nicht mit ausreichender Sicherheit einstufen. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für diesen Endpunkt daher nicht quantifizierbar. Eine Verringerung der glykämischen Variabilität wirkt der Glukosetoxizität entgegen und die gesteigerte Stabilität der

Blutzuckereinstellung ist bedeutsam in der Vermeidung von mikrovaskulären Folgekomplikationen. Zudem legen aktuelle Studien auch einen potenziellen positiven Einfluss auf makrovaskuläre Folgekomplikationen nahe. Die reduzierte Schwankungsbreite der Glukosewerte (Abnahme der Variabilität, Zunahme der Zeit im Zielbereich [Time in Range]), mit weniger Glukosewerten im hyperglykämen Bereich stellen für den Nutzer eine zusätzliche subjektive Sicherheit dar, die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert sind.

Dem steht ein geringfügiger Nachteil bei den Genitalinfektionen und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts entgegen. In der Zusammenschau aller Endpunkte ergibt sich ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Basierend auf den Studienergebnissen der DEPICT-Studien ist Dapagliflozin 5 mg als erstes zugelassenes OAD in der Behandlung des Typ-1-Diabetes als wertvolle neue Therapieoption für Patienten mit einem BMI ≥27 kg/m^2, deren Blutzucker bisher nicht zufriedenstellend eingestellt werden konnte, zu bewerten. Durch die verbesserte Blutzuckerkontrolle gegenüber einer reinen Insulintherapie sowie durch die gleichzeitige Verringerung der glykämischen Variabilität durch Dapagliflozin kann der Blutzuckerspiegel gegenüber einer reinen Insulinbehandlung weiter gesenkt werden, ohne die Gefahr von schweren Hypoglykämien zu erhöhen. Beim Typ-1-Diabetes ist insbesondere die Senkung des HbA1c als valides Surrogat für die Vermeidung bzw. Hinauszögerung von mikrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung anzusehen. Darüber hinaus wird auch der insulinbedingten Gewichtserhöhung entgegengewirkt. Die Verringerung der glykämischen Variabilität führt zudem zu einer dauerhaft verringerten Glukosetoxizität. In der Gesamtschau überwiegen somit die zahlreichen Nutzenaspekte von Dapagliflozin 5 mg in dieser spezifischen Zielpopulation deutlich.

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 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus und einem BMI ≥27 kg/m^2, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

---

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Surrogatvalidität für die Endpunkte *Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)* und *glykämische Variabilität*

Für die aktuelle Nutzenbewertung sind die patientenrelevanten Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität bzw. Mortalität und mikro- bzw. makroangiopathische Folgekomplikationen 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 zu beurteilen. Um valide Aussagen bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität bzw. Mortalität und mikro- bzw. makroangiopathische Folgekomplikationen zu erlauben, erscheint eine Beobachtungsdauer von 24 bzw. 52 Wochen jedoch zu kurz. Die Validität des Endpunkts *Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)* begründet sich wie in Abschnitt 4.2.5.2 sowie im Folgenden dargestellt.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Ein längerfristig erhöhter Blutzuckerspiegel birgt die Gefahr von Langzeitschäden. Hierzu gehören mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie Retinopathien, Nephropathien, Neuropathien sowie makroangiopathische, z. B. kardiovaskuläre Folgekomplikationen. Als Richtwert für das individuelle HbA1c-Therapieziel gibt die deutsche Leitlinie einen Wert von unter 7,5% an, bei niedrigem intrinsischem Hypoglykämierisiko können auch Werte unter 6,5% angestrebt werden. Die Leitlinie führt aus, dass Typ-1-Diabetes-Patienten, die einen HbA1c-Wert von <7% (<53 mmol/mol) aufweisen, nicht rauchen und keine diabetische Nephropathie haben, vermutlich kein oder ein allenfalls gering gesteigertes kardiovaskuläres Risiko tragen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Daten des schwedischen Diabetesregisters zeigen, dass bei HbA1c-Werten über 9,7% das relative Mortalitätsrisiko gegenüber Nicht-Diabetikern auf das mehr als das 8,5-fache erhöht ist (Lind et al., 2014). Für diese HbA1c-Werte fanden Lind et al. zudem ein 10,46-fach erhöhtes Risiko, an den Folgen einer kardiovaskulär bedingten Erkrankung zu sterben. In Übereinstimmung damit ergab eine jüngere auf ebendiesem Register basierende Analyse für Patienten mit HbA1c-Werten von 7,0–7,8% ein 3,1-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu gesunden Menschen an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung (Myokardinfarkt oder koronare Herzkrankheit) zu versterben. Für Patienten mit HbA1c-Werten von 9,7% oder höher wurde dagegen ein um das 10,8-fache erhöhtes Risiko ermittelt (Matuleviciene-Anangen et al., 2017). Die Autoren führen aus, dass kardiovaskuläre Erkrankungen – in erster Linie koronare Herzkrankheiten – die häufigste Todesursache bei Patienten mit Typ-1-Diabetes darstellen. Eine ebenfalls auf dem schwedischen Diabetesregister basierende Untersuchung an über 32.000 Patienten zeigt, dass eine Erhöhung des HbA1c um einen Prozentpunkt eine Erhöhung der Sterberate um 22% zur Folge hat (Rawshani et al., 2019).

Die DCCT-Studie, eine große klinische Studie, die die Auswirkungen intensivierter Therapie im Vergleich zu konventioneller Therapie auf die langfristigen Folgekomplikationen des Typ-1-Diabetes untersucht, zeigt ein Ansteigen des Retinopathierisikos bei steigendem HbA1c-Wert (Diabetes Control Complications Trial Research Group et al., 1993). Dabei ergab sich durch eine intensivierte Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie ein Absenken des HbA1c-Wertes um durchschnittlich etwas unter 2% ab Monat 6 über die Studiendauer (Schätzwert über den Studienverlauf). Gemessen ab fünf Jahren nach Studienbeginn stellte sich

in der Gruppe mit intensivierter Therapie eine 50% geringere Inzidenzrate der Retinopathie ein als in der Vergleichsgruppe, und innerhalb eines mittleren Zeitraums von sechs Jahren wurde mit intensivierter Therapie eine Reduktion des Retinopathierisikos um 76% erreicht. Die Autoren stellten eine in hohem Maße signifikante Korrelation zwischen dem Fortschreiten der Retinopathie und höheren HbA1c-Werten fest. Eine entsprechende Korrelation fand sich auch für weitere typische Folgeerscheinungen des Typ-1-Diabetes. So konnte durch die Intensivtherapie das Risiko für Nephropathien (Mikroalbuminurien) um 34% sowie jenes für Neuropathien um 69% gesenkt werden. Nierenversagen aufgrund diabetischer Nephropathie zählt zu den häufigsten Ursachen für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Deutsche Diabetes Gesellschaft & Deutsche Diabetes-Hilfe, 2019).

Neuere Auswertungen der Daten aus der DCCT-Studie anhand korrigierter statistischer Verfahren kamen später zum Schluss, dass sich die Unterschiede im Risiko für das Auftreten von Retinopathien fast ausschließlich in den Unterschieden im HbA1c begründen und bei vergleichbaren HbA1c-Spiegeln kaum ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bestand (Lachin et al., 2008). Dies legt nahe, dass der Surrogatcharakter zwischen dem HbA1c-Wert und dem Auftreten oder Fortschreiten von mikrovaskulären Folgekomplikationen noch ausgeprägter ist als von den Autoren ursprünglich angenommen.

Auch die Langzeit-Nachbeobachtung der Patienten der DCCT-Studie (EDIC) zeigt die Korrelation zwischen HbA1c und sowohl mikrovaskulären Folgekomplikationen (Oduneye, 2002; Jeffcoate, 2004; Lachin et al., 2008) als auch der Gesamtmortalität (Orchard et al., 2015; Diabetes Control Complications Trial Study Research Group, 2016). Entsprechend zeigen die Ergebnisse bei intensiviert behandelten Patienten eine Verminderung mikrovaskulärer Folgeschäden wie Retinopathie- und Albuminurierisiko, eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen sowie eine Senkung der Gesamtsterblichkeit (Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Research Group et al., 2015; Orchard et al., 2015; Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Study Research Group, 2016).

Grundsätzlich wurde die Surrogatvalidität des HbA1c-Wertes sowie die Patientenrelevanz des Endpunkts in zurückliegenden Beschlüssen im Anwendungsgebiet Typ-1-Diabetes bereits durch das IQWiG und den G-BA gewürdigt. So heißt es in den Tragenden Gründen zur Bewertung von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20.08.2015: „Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellt der HbA1c-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen dar und ist daher patientenrelevant.“ (G-BA, 2015a). Im Einklang mit der oben ausgeführten Evidenzlage nahm der G-BA in diesem Verfahren im Übrigen bereits selbst auch schon einen Transfer der für die Therapie mit Humaninsulin vorliegenden Evidenz zur Patientenrelevanz des HbA1c aus der DCCT-Studie auf die Therapie mit Insulinanaloga vor.

Das IQWiG hatte zudem auch bereits in seinen früheren Abschlussberichten zu kurzwirksamen bzw. langwirksamen Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetes (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010) festgestellt, dass bei Patienten mit Typ-1-Diabetes der HbA1c-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstellt.

Glykämische Variabilität

Eine hohe glykämische Variabilität stellt einen entscheidenden Risikofaktor für das Auftreten von schweren Folgekomplikation bei Typ-1-Diabetes-Patienten dar. Wie unten ausgeführt, zählen zu den möglichen Folgen auch kardiovaskuläre Schädigungen. Ursächlich für das Auftreten solcher Folgeschäden könnte hierbei ein auf zellulärer Ebene herrschender oxidativer Stress venöser Endothelzellen sein (Hirsch, 2015). Die Autoren berichten hierbei über Untersuchungen, nach denen sowohl hyperglykämische Blutzuckerspitzen als auch hypoglykämische Phasen zu einer Ausschüttung von Markern von oxidativem Stress bzw. dem Auftreten von reaktiven Sauerstoffspezies oder proinflammatorischen Zytokinen führen können (Risso et al., 2001; Quagliaro et al., 2003; Hirsch, 2015). Weiterhin wurden Hinweise eines schädigenden Einflusses einer hohen glykämischen Variabilität auf die Entstehung mikrovaskulärer Komplikationen berichtet. So hatten Patienten mit mikrovaskulären Komplikationen auch bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des HbA1c) eine signifikant höhere glykämische Variabilität (gemessen anhand der CGM) als Patienten, welche keine mikrovaskulären Komplikationen erlitten hatten (Soupal et al., 2014). Wiederum andere Studien berichten einen Zusammenhang zwischen glykämischer Variabilität (gemessen anhand der Standardabweichung der gemessenen Glukosewerte) und dem Auftreten von peripherer Neuropathie (Bragd et al., 2008).

Im Zusammenhang mit der Entwicklung neuartiger Insulinarten gibt auch die EMA an, dass Endpunkte zur glykämischen Variabilität im Verbund mit der Erhebung des HbA1c-Wertes oder anderer relevanter klinischer Parameter als patientenrelevant erachtet werden (European Medicines Agency, 2018). Da auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Rationale abzuleiten ist, dass ausschließlich spezifische Maßnahmen zur Senkung der glykämischen Variabilität einen Einfluss auf die daraus resultierenden positiven Effekte haben, ist diese Aussage aus Sicht von AstraZeneca auf die Entwicklung anderer Wirkstoffklassen übertragbar.

Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels

Eine Auswertung der DCCT-Studie ergab, dass der mittlere Blutzuckerspiegel einen verlässlichen Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt (Kilpatrick et al., 2008). Dabei hat eine Erhöhung des mittleren Blutzuckerspiegels um 1 mg/dL einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos um 11% zur Folge. Der Endpunkt *Änderung des mittleren Blutzuckerspiegels* ist daher als Surrogat für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu bewerten.

Standardabweichung des mittleren Blutzuckers

Eine weitere Auswertung der DCCT-Studie ergab, dass eine Verringerung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers eine Reduktion des Risikos für wiederkehrende Hypoglykämien darstellt (Kilpatrick et al., 2007b). Eine Verringerung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers bedeutet für den Patienten auch eine Reduktion von Blutzuckerspitzen in den hyperglykämischen Bereich und damit auch weniger Zeit im hyperglykämischen Bereich insgesamt. Der Endpunkt war operationalisiert als absolute Änderung der Standardabweichung verfügbarer Messungen des mittleren Blutzuckers von Studienbeginn bis Woche 24.

Der Endpunkt *Standardabweichung des mittleren Blutzuckers* ist daher als Surrogat für das Auftreten wiederkehrender Hypoglykämien und für die Hyperglykämiewahrnehmung zu bewerten.

Zeit mit Blutzuckerspiegel im Zielbereich zwischen >70 mg/dL und ≤180 mg/dL

Der Konsensusbericht eines Steering Committees aus mehreren amerikanischen Fachgesellschaften definiert die Zeit im Zielbereich als prozentualen Anteil der Zeit, in dem der Blutzucker zwischen 70 und 180 mg/dL liegt, und empfiehlt die Verwendung dieses Endpunkts in der Entwicklung und Bewertung von Therapien des Typ-1-Diabetes (Agiostratidou et al., 2017).

Die reduzierte Schwankungsbreite der Glukosewerte, insbesondere die Zunahme der Zeit im Zielbereich, stellt für den Nutzer eine zusätzliche subjektive Sicherheit dar, die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert ist (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Das sich daraus ergebende Gefühl der Sicherheit wird durch den Patienten direkt wahrgenommen, der Endpunkt ist somit in hohem Maße patientenrelevant. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt daher für Patienten mit kontinuierlicher Glukosemessung, die Zeit im Zielbereich als eigenständigen Parameter der Stoffwechselkontrolle zu erfassen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

In einer kürzlich veröffentlichten Auswertung der DCCT-Studie, welche Daten zu 1.440 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren einschloss, konnte eine starke Korrelation zwischen der Zeit im Zielbereich und dem Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen nachgewiesen werden. So zeigte sich für eine Verringerung der Zeit im Zielbereich um 10 Prozentpunkte eine Erhöhung des Risikos für Retinopathien um 64% und des Risikos für Mikroalbuminurie um 40%. Die Autoren folgern aus diesen Ergebnissen, dass dieser Parameter als wichtigster Endpunkt neben dem HbA1c in klinischen Studien erhoben werden sollte (Beck et al., 2019).

Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich ≤70 mg/dL

Der Schwellenwert von 70 mg/dL war in den SAP der Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 zur Bestätigung symptomatischer Hypoglykämien präspezifiziert (AstraZeneca, 2018c; AstraZeneca, 2018d) und wird hierfür auch von IQWiG und G-BA herangezogen (G-BA, 2015a; IQWiG, 2015a). Demzufolge ist auch die Zeit, die der Patient unterhalb dieses Schwellenwertes zubringt, patientenrelevant, da in dieser Zeit jederzeit die Gefahr einer symptomatischen, im ungünstigsten Fall sogar einer schweren Hypoglykämie besteht. Der Endpunkt *Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich ≤70 mg/dL* ist daher als Surrogat für das Auftreten von symptomatischen Hypoglykämien zu bewerten.

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
MB102229 (DEPICT 1)	A Multicentre, Randomised, 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	**Studienberichte** (AstraZeneca, 2018b; AstraZeneca, 2018a) **Registereinträge** Clinicaltrials.gov [NCT02268214] (ClinicalTrials.gov, 2018) ICTRP [DRKS00009951] (ICTRP, 2019) [NCT02268214] (ICTRP, 2018b) EU-CTR [2013-004674-97] (EU-CTR, 0000b) PharmNet.Bund [2013-004674-97] (PharmNet.Bund, 0000a) **Publikationen** (Dandona et al., 2017; Dandona et al., 2018)
MB102230 (DEPICT 2)	A Multicentre, Randomised, 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	**Studienberichte** (AstraZeneca, 2018g; AstraZeneca, 2018f) **Registereinträge** Clinicaltrials.gov [NCT02460978] (ClinicalTrials.gov, 2019) ICTRP [NCT02460978] (ICTRP, 2018a) EU-CTR [2014-004599-49] (EU-CTR, 0000a) PharmNet.Bund [2014-004599-49] (PharmNet.Bund, 0000b) **Publikation** (Mathieu et al., 2018)

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. Agiostratidou, G., Anhalt, H., Ball, D., Blonde, L., Gourgari, E., Harriman, K. N., et al 2017. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*, 40(12), 1622-30. Epub 2017/11/23.
2. AstraZeneca. 2018a. MB102229 Week 52 CSR - A Multicentre, Randomised, 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. Report for the 52-Week Long-Term Treatment Period.
3. AstraZeneca. 2018b. MB102229 Week 24 CSR - A Multicentre, Randomised, 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. Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period.
4. AstraZeneca. 2018c. MB102229 SAP - A Multicentre, Randomised, 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. Statistical Anlalysis Plan.
5. AstraZeneca. 2018d. MB102230 SAP - A Multicentre, Randomised, 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. Statistical Analysis Plan.
6. AstraZeneca. 2018e. Diabetic Ketoacidosis (DKA) Adjudication Committee Charter.
7. AstraZeneca. 2018f. MB102230 Week 52 CSR - A Multicentre, Randomised, 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. Report for the 52-Week Long-Term Treatment Period.
8. AstraZeneca. 2018g. MB102230 Week 24 CSR - A Multicentre, Randomised, 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. Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period.
9. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Forxiga, Stand: März 2019.
10. Beck, R. W., Bergenstal, R. M., Riddlesworth, T. D., Kollman, C., Li, Z., Brown, A. S., et al 2019. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*, 42(3), 400-5. Epub 2018/10/26.
11. Bender, R., Friede, T., Koch, A., Kuss, O., Schlattmann, P., Schwarzer, G., et al 2018. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. *Res Synth Methods*. Epub 2018/03/06.
12. Bradley, C. 1994. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. *Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice, Harwood Academic Publishers*.
13. Bragd, J., Adamson, U., Backlund, L. B., Lins, P. E., Moberg, E. & Oskarsson, P. 2008. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab*, 34(6 Pt 1), 612-6. Epub 2008/10/01.
14. Bursell, S. E., Clermont, A. C., Kinsley, B. T., Simonson, D. C., Aiello, L. M. & Wolpert, H. A. 1996. Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent

diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 37(5), 886-97. Epub 1996/04/01.

15. Cardoso, C. R. L., Leite, N. C., Moram, C. B. M. & Salles, G. F. 2018. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol,* 17(1), 33. Epub 2018/02/27.
16. Chillaron, J. J., Flores Le-Roux, J. A., Benaiges, D. & Pedro-Botet, J. 2014. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism,* 63(2), 181-7. Epub 2013/11/28.
17. ClinicalTrials.gov. 2018. NCT02268214 - Titel: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268214 [Zugriff am: 26.02.2019]
18. ClinicalTrials.gov. 2019. NCT02460978 - Titel: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460978 [Zugriff am: 26.02.2019]
19. Conway, B., Miller, R. G., Costacou, T., Fried, L., Kelsey, S., Evans, R. W., et al 2010. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med,* 27(4), 398-404. Epub 2010/06/12.
20. Dandona, P., Mathieu, C., Phillip, M., Hansen, L., Griffen, S. C., Tschope, D., et al 2017. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol,* 5(11), 864-76. Epub 2017/09/19.
21. Dandona, P., Mathieu, C., Phillip, M., Hansen, L., Tschope, D., Thoren, F., et al 2018. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: The DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care,* 41(12), 2552-9.
22. 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.
23. Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2018. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf [Zugriff am: 28.06.2018]
24. Deutsche Diabetes Gesellschaft & Deutsche Diabetes-Hilfe. 2019. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf [Zugriff am: 08.04.2019]
25. Diabetes Control Complications Trial Research Group, Nathan, D. M., Genuth, S., Lachin, J., Cleary, P., Crofford, O., et al 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med,* 329(14), 977-86. Epub 1993/09/30.
26. Diabetes Control Complications Trial Study Research Group 2016. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care,* 39(8), 1378-83. Epub 2016/07/15.
27. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Research Group, Nathan, D. M., Zinman, B., Cleary, P. A., Backlund, J. Y., Genuth, S., et al 2009. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after

30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*, 169(14), 1307-16. Epub 2009/07/29.

28. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Research Group, Lachin, J. M., White, N. H., Hainsworth, D. P., Sun, W., Cleary, P. A., et al 2015. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*, 64(2), 631-42. Epub 2014/09/11.
29. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Study Research Group 2016. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*, 39(5), 686-93. Epub 2016/02/11.
30. EU-CTR. 0000a. 2014-004599-49 - Titel: 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004599-49/SE [Zugriff am: 26.02.2019]
31. EU-CTR. 0000b. 2013-004674-97 - Titel: 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004674-97/SE [Zugriff am: 26.02.2019]
32. European Medicines Agency. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf [Zugriff am: 04.03.2019]
33. European Medicines Agency. 2018. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (Draft). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/02/WC500243464.pdf [Zugriff am: 13.07.2018]
34. European Medicines Agency. 2019. CHMP extension of indication variation assessment report.
35. Evans, J. M., Newton, R. W., Ruta, D. A., MacDonald, T. M. & Morris, A. D. 2000. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 17(6), 478-80. Epub 2000/09/07.
36. Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, S132-7.
37. 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 – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3319/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_TrG.pdf [Zugriff am: 21.11.2017]
38. 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: 16.07.2015]

39. 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 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf [Zugriff am: 23.12.2016]
40. G-BA. 2016b. 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf [Zugriff am: 18.10.2018]
41. G-BA. 2016c. 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 - Trametinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf [Zugriff am: 18.10.2018]
42. G-BA. 2018. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Dapagliflozin + Dapagliflozin/Metformin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-338/2018_05_08_Wortprotokoll_Dapagliflozin_D-335.pdf [Zugriff am: 07.06.2018]
43. G-BA. 2019. Information über eine Veränderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2015-B-056. Dapagliflozin als Zusatztherapie zur Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus.
44. G-BA (Löbker). 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2015-B056 am 29. Juni 2015.
45. Gonder-Frederick, L. A., Schmidt, K. M., Vajda, K. A., Greear, M. L., Singh, H., Shepard, J. A., et al 2011. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-ii for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care,* 34(4), 801-6. Epub 2011/02/25.
46. 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.
47. Hirsch, I. B. 2015. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care,* 38(8), 1610-4. Epub 2015/07/25.
48. ICTRP. 2018a. NCT02460978 - Titel: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460978 [Zugriff am: 26.02.2019]
49. ICTRP. 2018b. NCT02268214 - Titel: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268214 [Zugriff am: 26.02.2019]
50. ICTRP. 2019. DRKS00009951 - Titel: 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. Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009951 [Zugriff am: 26.02.2019]

51. 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: 13.09.2018]
52. IQWiG. 2007. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-02-kurzwirksame-insulinanaloga-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-1.1195.html [Zugriff am: 08.02.2018]
53. IQWiG. 2010. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-01-langwirksame-insulinanaloga-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-1.1197.html [Zugriff am: 08.02.2018]
54. IQWiG. 2015a. Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf [Zugriff am: 21.11.2017]
55. IQWiG. 2015b. Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus - Abschlussbericht. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/d-projekte/d12-01-kontinuierliche-interstitielle-glukosemessung-cgm-mit-real-time-messgeraeten-bei-insulinpflichtigem-diabetes-mellitus.3258.html [Zugriff am: 10.09.2018]
56. IQWiG. 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff am: 18.07.2017]
57. Jangam, S. R., Hayter, G. & Dunn, T. C. 2018. Individuals with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Trade Increased Hyperglycemia for Decreased Hypoglycemia When Glycemic Variability is not Improved. *Diabetes Ther*, 9(1), 395-402. Epub 2017/11/23.
58. Jeffcoate, S. L. 2004. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med*, 21(7), 657-65. Epub 2004/06/24.
59. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2017. Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 1 - Qualitätszielerreichung 2016. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/DMP_Diabetes1_Ergebnisse_QS.pdf [Zugriff am: 13.09.2018]
60. Khaw, K. T., Wareham, N., Bingham, S., Luben, R., Welch, A. & Day, N. 2004. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*, 141(6), 413-20. Epub 2004/09/24.
61. Khunti, K., Alsifri, S., Aronson, R., Cigrovski Berkovic, M., Enters-Weijnen, C., Forsen, T., et al 2016. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab*, 18(9), 907-15. Epub 2016/05/11.

62. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S. & Atkin, S. L. 2007a. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 30(3), 707-12. Epub 2007/03/01.
63. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., Goode, K. & Atkin, S. L. 2007b. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 50(12), 2553-61. Epub 2007/09/21.
64. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S. & Atkin, S. L. 2008. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 365-71. Epub 2007/11/28.
65. Klemp, K., Larsen, M., Sander, B., Vaag, A., Brockhoff, P. B. & Lund-Andersen, H. 2004. Effect of short-term hyperglycemia on multifocal electroretinogram in diabetic patients without retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(10), 3812-9. Epub 2004/09/29.
66. KV Rheinland-Pfalz. 2008. Indikationsspezifischer Bericht zum Diabetes mellitus Typ 1 für die Gemeinsame Einrichtung. Verfügbar unter: https://www.kv-rlp.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Mitglieder/DMP/DMP_Diabetes_mellitus_Typ_1/GE-Berichte_Diabetes_mellitus_1/DMP_DM1_GE-Bericht_01012008_bis_30062008.pdf [Zugriff am: 13.09.2018]
67. Lachin, J. M., Genuth, S., Nathan, D. M., Zinman, B., Rutledge, B. N. & Group, D. E. R. 2008. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes*, 57(4), 995-1001. Epub 2008/01/29.
68. Leighton, E., Sainsbury, C. A. & Jones, G. C. 2017. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*, 8(3), 475-87. Epub 2017/05/10.
69. Levitan, E. B., Song, Y., Ford, E. S. & Liu, S. 2004. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*, 164(19), 2147-55. Epub 2004/10/27.
70. Lind, M., Svensson, A. M., Kosiborod, M., Gudbjornsdottir, S., Pivodic, A., Wedel, H., et al 2014. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 371(21), 1972-82. Epub 2014/11/20.
71. Mathieu, C., Dandona, P., Gillard, P., Senior, P., Hasslacher, C., Araki, E., et al 2018. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 41(9), 1938-46. Epub 2018/07/22.
72. Matuleviciene-Anangen, V., Rosengren, A., Svensson, A. M., Pivodic, A., Gudbjornsdottir, S., Wedel, H., et al 2017. Glycaemic control and excess risk of major coronary events in persons with type 1 diabetes. *Heart*, 103(21), 1687-95. Epub 2017/07/16.
73. NICE. 2018. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/resources/type-1-diabetes-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-1837276469701 [Zugriff am: 14.08.2018]
74. Oduneye, F. 2002. Insulin pumps, conventional and instensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus. *STEER*, 2(4), 1-8.
75. Orchard, T. J., Nathan, D. M., Zinman, B., Cleary, P., Brillon, D., Backlund, J. Y., et al 2015. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*, 313(1), 45-53. Epub 2015/01/07.
76. PharmNet.Bund. 0000a. 2013-004674-97 - Titel: 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. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=19&docId=7&_changebranch=true [Zugriff am: 26.02.2019]

77. PharmNet.Bund. 0000b. 2014-004599-49 - Titel: 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. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=19&docId=4&_changebranch=true [Zugriff am: 26.02.2019]
78. Purnell, J. Q., Hokanson, J. E., Marcovina, S. M., Steffes, M. W., Cleary, P. A. & Brunzell, J. D. 1998. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA,* 280(2), 140-6. Epub 1998/07/21.
79. Purnell, J. Q., Braffett, B. H., Zinman, B., Gubitosi-Klug, R. A., Sivitz, W., Bantle, J. P., et al 2017. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care,* 40(12), 1756-62. Epub 2017/11/16.
80. Quagliaro, L., Piconi, L., Assaloni, R., Martinelli, L., Motz, E. & Ceriello, A. 2003. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes,* 52(11), 2795-804. Epub 2003/10/28.
81. Rawshani, A., Rawshani, A., Sattar, N., Franzen, S., McGuire, D. K., Eliasson, B., et al 2019. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes. *Circulation*. Epub 2019/02/26.
82. Ridderstrale, M., Gudbjornsdottir, S., Eliasson, B., Nilsson, P. M., Cederholm, J. & Steering Committee of the Swedish National Diabetes, R. 2006. Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register. *J Intern Med,* 259(3), 314-22. Epub 2006/02/16.
83. Risso, A., Mercuri, F., Quagliaro, L., Damante, G. & Ceriello, A. 2001. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 281(5), E924-30. Epub 2001/10/12.
84. Rodbard, D. 2009. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther,* 11(9), 551-65. Epub 2009/09/22.
85. Saisho, Y. 2018. Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in Diabetes Care: Importance of Patient-Reported Outcomes. *Int J Environ Res Public Health,* 15(5). Epub 2018/05/12.
86. Schipfer, M., Ehrmann, D., Hermanns, N., Kulzer, B. & Haak, T. 2016. Evaluation des Fragebogens zu Unterzuckerungen bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes (HFS). *Diabetologie und Stoffwechsel,* 11(S 01), P130.
87. Schwarzer, G. 2015. meta: General Package for Meta-Analysis - R package version 4.9-2. Verfügbar unter: https://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html [Zugriff am: 13.07.2018]
88. Smith-Palmer, J., Bae, J. P., Boye, K. S., Norrbacka, K., Hunt, B. & Valentine, W. J. 2016. Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: a systematic literature

review of utilities for adults with type 1 diabetes. *Clinicoecon Outcomes Res,* 8, 559-71. Epub 2016/10/28.

89. Soupal, J., Skrha, J., Jr., Fajmon, M., Horova, E., Mraz, M., Skrha, J., et al 2014. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther,* 16(4), 198-203. Epub 2014/01/10.
90. Speight, J., Reaney, M. D. & Barnard, K. D. 2009. Not all roads lead to Rome-a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet Med,* 26(4), 315-27. Epub 2009/04/25.
91. 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.
92. Thorn, L. M., Forsblom, C., Fagerudd, J., Thomas, M. C., Pettersson-Fernholm, K., Saraheimo, M., et al 2005. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care,* 28(8), 2019-24. Epub 2005/07/27.
93. Tiedeman, J. S., Kirk, S. E., Srinivas, S. & Beach, J. M. 1998. Retinal oxygen consumption during hyperglycemia in patients with diabetes without retinopathy. *Ophthalmology,* 105(1), 31-6. Epub 1998/01/27.
94. van der Linde, K., Lux, G., Walendzik, A., Matusiewicz, D., Noweski, M. & Wasem, J. 2014. Geschlechtsspezifische Prävalenzen des Diabetes mellitus in Deutschland. *Gesundheitswesen,* 76(A225).
95. Vanstone, M., Rewegan, A., Brundisini, F., Dejean, D. & Giacomini, M. 2015. Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser,* 15(17), 1-29. Epub 2015/12/10.
96. Walker, G. S., Cunningham, S. G., Sainsbury, C. A. R. & Jones, G. C. 2017. HbA1c variability is associated with increased mortality and earlier hospital admission in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med,* 34(11), 1541-5. Epub 2017/08/24.
97. Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie. *Diabetes-Congress-Report vom 11.1.2010.*
98. 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[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	14.02.2019
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1991 bis Dezember 2018
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	**Suchbegriff**	**Ergebnisse**
1	exp Diabetes Mellitus/ or diabet*.mp.	65609
2	iddm.mp.	547
3	1 or 2	65636
4	dapagliflozin*.mp.	536
5	bms-512148.mp.	7
6	bms 512148.mp.	7
7	bms512148.mp.	0
8	(forxiga* or farxiga*).mp.	8
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	539
10	3 and 9	498

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	14.02.2019
Zeitsegment	1947 bis 13.02.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	exp diabetes mellitus/ or diabet*.mp.	1086513
2	iddm.mp.	7996
3	1 or 2	1086660
4	exp dapagliflozin/ or dapagliflozin*.mp.	2660
5	(forxiga* or farxiga*).mp.	152
6	bms-512148.mp.	38
7	bms 512148.mp.	38
8	bms512148.mp.	2
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	2667
10	3 and 9	2475
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1651020
12	10 and 11	1048

Datenbankname	Database(s): Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	14.02.2019
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	Ergebnisse
1	exp Diabetes Mellitus/ or diabet*.mp.	636095
2	iddm.mp.	6814
3	1 or 2	636176
4	dapagliflozin*.mp.	770
5	bms-512148.mp.	7
6	bms 512148.mp.	7
7	bms512148.mp.	2
8	(forxiga* or farxiga*).mp.	25
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	773
10	3 and 9	706
11	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	859142
12	10 and 11	275

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	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	13.02.2019
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	133

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.02.2019
Suchstrategie	Diabetes AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	77

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	13.02.2019
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga) [Intervention] AND ALL [Recruitment status] AND ALL [Phases]
Treffer	293

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	13.02.2019
Suchstrategie	Suche 1

	?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	22	

Suche 2

	?Forxiga?	Active substance
ODER	?Forxiga?	Product name/code
ODER	?Forxiga?	Textfelder
ODER	?Farxiga?	Active substance
ODER	?Farxiga?	Product name/code
ODER	?Farxiga?	Textfelder
AND	(Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]	
Treffer	9	

Treffer	31, ohne Duplikate 22 (Suche 2 ergab keine zusätzlichen 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	Sato et al. 2018. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovascular diabetology, 17:6 https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658)	Falsche Patientenpopulation

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 4-6**
clinicaltrials.gov	133	131 (Position 1-131)	2
EU-CTR	77	75 (Position 132-206)	2
ICTRP	293	290 (Position 207-496)	3
PharmNet.Bund	22	20 (Position 497-516)	2
Summe	Σ=525	Σ=516	Σ=9

#	**Studien nummer**	**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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162305	Falsche Patientenpopulation
(2)	NCT00263276	A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263276	Falsche Patientenpopulation
(3)	NCT00357370	A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370	Falsche Patientenpopulation
(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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528372	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528879	Falsche Patientenpopulation
(6)	NCT00643851	An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643851	Falsche Patientenpopulation
(7)	NCT00660907	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660907	Falsche Patientenpopulation
(8)	NCT00663260	Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663260	Falsche Patientenpopulation
(9)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673231	Falsche Patientenpopulation
(10)	NCT00680745	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680745	Falsche Patientenpopulation
(11)	NCT00683878	Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683878	Falsche Patientenpopulation
(12)	NCT00736879	Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736879	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(13)	NCT00831779	Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831779	Falsche Patientenpopulation
(14)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	Falsche Patientenpopulation
(15)	NCT00859898	Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859898	Falsche Patientenpopulation
(16)	NCT00972244	Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972244	Falsche Patientenpopulation
(17)	NCT00976495	Effects of Dapagliflozin on Kidney Function (Glomerular Filtration Rate) in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976495	Falsche Patientenpopulation
(18)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Falsche Patientenpopulation
(19)	NCT01031680	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031680	Falsche Patientenpopulation
(20)	NCT01042977	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042977	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(21)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095653	Falsche Patientenpopulation
(22)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095666	Falsche Patientenpopulation
(23)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137474	Falsche Patientenpopulation
(24)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195662	Falsche Patientenpopulation
(25)	NCT01217892	Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217892	Falsche Patientenpopulation
(26)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257412	Falsche Patientenpopulation
(27)	NCT01294423	Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294423	Falsche Patientenpopulation
(28)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294436	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(29)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392677	Falsche Patientenpopulation
(30)	NCT01498185	BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498185	Studiendauer zu kurz
(31)	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007	Falsche Patientenpopulation
(32)	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059	Falsche Patientenpopulation
(33)	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320	Falsche Patientenpopulation
(34)	NCT01730534	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730534	Falsche Patientenpopulation
(35)	NCT02096705	Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096705	Falsche Patientenpopulation
(36)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157298	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(37)	NCT02211742	Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211742	Studiendauer zu kurz
(38)	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. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229396	Falsche Patientenpopulation
(39)	NCT02235298	Dapagliflozin Effects on Epicardial Fat. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02235298	Falsche Patientenpopulation
(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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279407	Falsche Patientenpopulation
(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. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Falsche Patientenpopulation
(42)	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081	Falsche Patientenpopulation
(43)	NCT02313220	Exploratory Study to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Exenatide Combined on Body Weight. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313220	Falsche Patientenpopulation
(44)	NCT02327039	The Effects of Dapagliflozin on HDL Particles Subtypes and Reverse Cholesterol Transport in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327039	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(45)	NCT02338193	Dapagliflozin and Metformin,Alone and in Combination, in Overweight/Obese Prior GDM Women. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338193	Falsche Patientenpopulation
(46)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	Falsche Patientenpopulation
(47)	NCT02372955	Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372955	Falsche Patientenpopulation
(48)	NCT02383238	Effect of Dapagliflozin on Microvascular and Macrovascular Circulation and Total Body Sodium Content. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383238	Falsche Patientenpopulation
(49)	NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397421	Falsche Patientenpopulation
(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. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413398	Falsche Patientenpopulation
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612	Falsche Patientenpopulation
(52)	NCT02426541	Effects of Dapagliflozin 10 mg on Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426541	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(53)	NCT02429258	Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429258	Falsche Patientenpopulation
(54)	NCT02433678	An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433678	Falsche Patientenpopulation
(55)	NCT02459353	Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02459353	Falsche Patientenpopulation
(56)	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404	Falsche Patientenpopulation
(57)	NCT02475070	Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475070	Falsche Patientenpopulation
(58)	NCT02501616	Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501616	Falsche Patientenpopulation
(59)	NCT02518945	Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518945	Falsche Intervention
(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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(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. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	Falsche Patientenpopulation
(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. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935	Falsche Patientenpopulation
(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. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874	Falsche Patientenpopulation
(64)	NCT02558270	Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558270	Falsche Patientenpopulation
(65)	NCT02561130	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561130	Falsche Patientenpopulation
(66)	NCT02564926	Foxiga Korea Local Phase 4 Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564926	Falsche Patientenpopulation
(67)	NCT02577159	Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577159	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582814	Falsche Vergleichstherapie
(69)	NCT02592421	SGLT2 Inhibition and Stimulation of Endogenous Glucose Production: Protocol 2. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592421	Falsche Patientenpopulation
(70)	NCT02597049	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049	Falsche Patientenpopulation
(71)	NCT02608905	Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608905	Falsche Patientenpopulation
(72)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088	Falsche Patientenpopulation
(73)	NCT02616666	A Pragmatic Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness Between Dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes Patients (DECIDE Study). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616666	Falsche Patientenpopulation
(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. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094	Falsche Patientenpopulation
(75)	NCT02682563	Renoprotective Effects of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682563	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(76)	NCT02695810	The PRE-D Trial: Effect of Dapagliflozin, Metformin and Physical Activity in Pre-diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695810	Falsche Patientenpopulation
(77)	NCT02700334	Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700334	Falsche Patientenpopulation
(78)	NCT02719132	Effect of DapagliFLOzin on Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes in a Real Clinical PrActice. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719132	Falsche Patientenpopulation
(79)	NCT02719756	Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719756	Falsche Patientenpopulation
(80)	NCT02725593	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725593	Falsche Patientenpopulation
(81)	NCT02751398	Impact of Dapagliflozin on DIAstolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751398	Falsche Patientenpopulation
(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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765204	Falsche Patientenpopulation
(83)	NCT02777073	Effects of Single Doses of Liraglutide and Dapagliflozin on Hyperglycemia and Ketogenesis in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777073	Studiendauer zu kurz

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(84)	NCT02796170	Inhibition of Urinary Angiotensinogen and the Reduction of Blood Pressure by SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796170	Falsche Patientenpopulation
(85)	NCT02798757	Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using 1HNMR Spectroscopy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798757	Falsche Patientenpopulation
(86)	NCT02811484	Efficacy of Exenatide-LAR and Dapagliflozin in Overweight/Obese, Insulin Treated Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811484	Falsche Patientenpopulation
(87)	NCT02887677	Effects of Dapagliflozin on Central Hemodynamics and Urine Albumin Excretion in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887677	Falsche Patientenpopulation
(88)	NCT02911792	Effect of Farxiga on Renal Function and Size in Type 2 Diabetic Patients With Hyperfiltration. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911792	Falsche Patientenpopulation
(89)	NCT02914691	Effects of Dapagliflozin Treatment on Urinary Proteomic Patterns in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914691	Falsche Patientenpopulation
(90)	NCT02919059	Study to Asses the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919059	Falsche Patientenpopulation
(91)	NCT02919345	Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919345	Falsche Patientenpopulation
(92)	NCT02925559	Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925559	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(93)	NCT02946632	Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	Falsche Patientenpopulation
(94)	NCT02956811	Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956811	Falsche Patientenpopulation
(95)	NCT02962492	An Investigation Into the Effect of Dapagliflozin on Ketogenesis in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962492	Studiendauer zu kurz
(96)	NCT02965443	Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965443	Falsche Patientenpopulation
(97)	NCT02973477	Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973477	Falsche Patientenpopulation
(98)	NCT02981069	Effect of GLP-1 Receptor Agonist, Exenatide on Glucosuria Induced Elevation in ENDOGENOUS GLUCOSE PRODUCTION (EGP). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981069	Falsche Patientenpopulation
(99)	NCT02981966	Effect of Dapagliflozin on Hepatic and Renal Glucose Metabolism Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981966	Falsche Patientenpopulation
(100)	NCT02984644	Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984644	Falsche Patientenpopulation
(101)	NCT03006471	Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006471	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(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. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007329	Falsche Patientenpopulation
(103)	NCT03074630	Dapagliflozin and Cholesterol Metabolism in Type 2 Diabetes (DM2). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074630	Falsche Patientenpopulation
(104)	NCT03089333	Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089333	Falsche Patientenpopulation
(105)	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. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152084	Falsche Patientenpopulation
(106)	NCT03168295	PROTOCOL 3: Role of the Renal Nerves in the Increase in EGP in Response to Glucosuria. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168295	Falsche Patientenpopulation
(107)	NCT03178591	Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178591	Falsche Patientenpopulation
(108)	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. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199053	Falsche Patientenpopulation
(109)	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. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202563	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(110)	NCT03269058	Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269058	Falsche Patientenpopulation
(111)	NCT03313752	Effects of SGLT2 Inhibition on Myocardial Insulin Sensitivity. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313752	Falsche Patientenpopulation
(112)	NCT03331289	Can Exenatide Prevent the Increase in EGP in Response to Dapagliflozin-induced Increase in Glucosuria. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331289	Falsche Patientenpopulation
(113)	NCT03338855	Effects of 5 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients on How the Hormone Insulin Acts on Sugar Uptake in Muscles. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338855	Falsche Patientenpopulation
(114)	NCT03344341	A Phase IV Study in Drug-Naive Patients With T2DM in China. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344341	Falsche Patientenpopulation
(115)	NCT03361098	DECREASE: Dapagliflozin Plus Exenatide on Central REgulation of Appetite in diabeteS typE 2. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361098	Falsche Patientenpopulation
(116)	NCT03377335	Dapagliflozin, Cardio-Metabolic Risk Factors and Type-2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377335	Falsche Patientenpopulation
(117)	NCT03387683	A Clinical Study to Investigate the Effects of Dapagliflozin on Heart Work, Heart Nutrient Uptake, and Heart Muscle Efficiency in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387683	Falsche Patientenpopulation
(118)	NCT03398577	Effects of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398577	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(119)	NCT03419624	The Potential of Dapagliflozin Plus Exenatide in Obese Insulin-resistant Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419624	Falsche Patientenpopulation
(120)	NCT03423355	Dapagliflozin Effect on Erythropoiesis and Physical Fitness. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423355	Falsche Patientenpopulation
(121)	NCT03444584	Study of MEDI0382 in Combination With Dapagliflozin and Metformin in Overweight/Obese Subject With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444584	Falsche Patientenpopulation
(122)	NCT03537131	Dapagliflozin During Exercise for the PrevenTion of Hypoglycaemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537131	Studiendauer zu kurz
(123)	NCT03556033	Effect of Dapagliflozin on IAH in T1DM. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556033	Studiendauer zu kurz
(124)	NCT03592667	Dapagliflozin on Blood Pressure Variability and Ambulatory Arterial Stiffness Index in Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03592667	Falsche Patientenpopulation
(125)	NCT03608358	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Asian T2DM Subjects With Inadequate Glycemic Control on Metformin/Saxagliptin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608358	Falsche Patientenpopulation
(126)	NCT03658031	Effect of Dapagliflozin on the Progression From Prediabetes to T2DM in Subjects With Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658031	Falsche Patientenpopulation
(127)	NCT03660683	Effect of Saxagliptin and Dapagliflozin on Endothelial Progenitor Cell in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660683	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(128)	NCT03700801	Study of Efficacy, Weight Control, and Safety in Newly-diagnosed Type 2 Diabetes With Different Antidiabetic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700801	Falsche Patientenpopulation
(129)	NCT03721874	Effects of 2 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Subjects With an Impaired Glucose Homeostasis on Nocturnal Substrate Oxidation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721874	Falsche Patientenpopulation
(130)	NCT03782259	Effects of SGLT-2 Inhibition on Myocardial Fibrosis and Inflammation as Assessed by Cardiac MRI in Patients With DM2. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782259	Falsche Patientenpopulation
(131)	NCT03804411	Prognostic Predictors of Response to Hypoglycemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804411	Falsche Patientenpopulation
EUCTR			
(132)	2007-005220-33	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33	Falsche Patientenpopulation
(133)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27	Falsche Patientenpopulation
(134)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(135)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001921-33	Falsche Patientenpopulation
(136)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93	Falsche Patientenpopulation
(137)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	Falsche Patientenpopulation
(138)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39	Falsche Patientenpopulation
(139)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	Falsche Patientenpopulation
(140)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(141)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Falsche Patientenpopulation
(142)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37	Falsche Patientenpopulation
(143)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019797-32	Falsche Patientenpopulation
(144)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019798-13	Falsche Patientenpopulation
(145)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26	Falsche Patientenpopulation
(146)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(147)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20	Falsche Patientenpopulation
(148)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18	Falsche Patientenpopulation
(149)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28	Falsche Patientenpopulation
(150)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35	Falsche Patientenpopulation
(151)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004042-42	Falsche Patientenpopulation
(152)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004169-14	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(153)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000157-37	Falsche Patientenpopulation
(154)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Falsche Patientenpopulation
(155)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001441-24	Keine Ergebnisse verfügbar
(156)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002370-36	Falsche Patientenpopulation
(157)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42	Falsche Patientenpopulation
(158)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003432-39	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(159)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003503-29	Falsche Patientenpopulation
(160)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003638-26	Falsche Patientenpopulation
(161)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18	Falsche Patientenpopulation
(162)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39	Falsche Patientenpopulation
(163)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005377-36	Falsche Patientenpopulation
(164)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(165)	2015-000335-32	Effects of dapagliflozin treatment on urinary proteomic patterns in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000335-32	Falsche Patientenpopulation
(166)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000804-24	Falsche Patientenpopulation
(167)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001334-21	Falsche Patientenpopulation
(168)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001552-30	Falsche Patientenpopulation
(169)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001596-48	Falsche Patientenpopulation
(170)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(171)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001873-42	Falsche Patientenpopulation
(172)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002094-38	Studiendauer zu kurz
(173)	2015-002376-24	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 ... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24	Falsche Patientenpopulation
(174)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Falsche Patientenpopulation
(175)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002676-24	Falsche Patientenpopulation
(176)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002963-40	Keine RCT

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(177)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24	Falsche Patientenpopulation
(178)	2015-003873-13	Evaluation of the tubular effects of dapagliflozin using 1HNMR spectroscopy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003873-13	Falsche Patientenpopulation
(179)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27	Falsche Patientenpopulation
(180)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	Falsche Patientenpopulation
(181)	2015-005034-21	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005034-21	Falsche Patientenpopulation
(182)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005041-31	Falsche Patientenpopulation
(183)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(184)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005242-60	Falsche Patientenpopulation
(185)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005288-17	Falsche Patientenpopulation
(186)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005406-11	Falsche Patientenpopulation
(187)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005549-30	Falsche Patientenpopulation
(188)	2015-005740-34	Effectiveness of Dapagliflozin + Saxagliptin to revert from a standard basalbolus insulin treatment (BBIT) regimen to a basal supported oral therapy (BOT) in patients with Type 2 Diabetes – a rando.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005740-34	Falsche Patientenpopulation
(189)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000574-38	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(190)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001237-27	Falsche Patientenpopulation
(191)	2016-001417-24	POSTPRANDIAL LIPEMIA, INFLAMMATION, AND VASCULAR FUNCTION IN DIABETES MODULATED BY SGLT2 INHIBITION. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001417-24	Falsche Patientenpopulation
(192)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002961-79	Falsche Patientenpopulation
(193)	2016-003614-27	Study on the effect of dapagliflozin on myocardial insulin sensitivity and perfusion (DapaHeart). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003614-27	Falsche Patientenpopulation
(194)	2016-003738-25	A 28-week, multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the potential of Dapagliflozin plus Exenatide in combination with high-dose intensive insulin therapy compared.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003738-25	Falsche Patientenpopulation
(195)	2016-003991-27	MAAST: A Double-blind, Randomized, Phase IV, Mechanistic, Placebo-controlled, Cross-over, Single-center Study to Evaluate the Effects of 5 Weeks Dapagliflozin Treatment on Insulin Sensitivity in Sk.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003991-27	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(196)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000841-28	Falsche Patientenpopulation
(197)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001090-16	Falsche Patientenpopulation
(198)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001454-33	Falsche Patientenpopulation
(199)	2017-002125-38	Effect of dapagliflozin on nighttime blood pressure in type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002125-38	Falsche Patientenpopulation
(200)	2017-002817-78	An Exploratory Phase 2a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI0382 versus Placebo in Overweight/Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002817-78	Falsche Patientenpopulation
(201)	2017-003820-58	A double-blind, randomized, parallel group, phase IV study to investigate the effects of DAPAgliflozin on CARDiac substrate uptake, myocardial efficiency and myocardial contractile work in type 2 d.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003820-58	Falsche Patientenpopulation
(202)	2017-003911-21	Dapagliflozin during exercise for the prevention of hypoglycaemia in Type 1 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003911-21	Falsche Intervention

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(203)	2017-004709-42	An open-label randomised cross-over study to evaluate the albuminuria lowering effect of dapagliflozin, exenatide and their combination in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004709-42	Falsche Patientenpopulation
(204)	2017-005136-41	SGLT-2 Inhibition and Cardiovascular Disease. Metabolomics Study of Potential Factors Involved in Cardioprotection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005136-41	Falsche Patientenpopulation
(205)	2018-001569-17	Effect of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001569-17	Falsche Intervention
(206)	2018-002614-12	Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO2 in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002614-12	Falsche Patientenpopulation
ICTRP			
(207)	ACTRN12616000833460	Real life assessment of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000833460	Falsche Patientenpopulation
(208)	ACTRN12617000789369	Triple therapy for new onset Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000789369	Falsche Patientenpopulation
(209)	ACTRN12618001981213	Exercise effects of Dapagliflozin in type II diabetes and heart failure. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001981213	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(210)	ChiCTR1800014499	The observation of clinical changes in refractory patients with type 2 diabetes before and after using dapagliflozin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014499	Falsche Patientenpopulation
(211)	ChiCTR1800015072	Clinical effect of Andatang on uric acid metabolism and renal tubular function in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015072	Falsche Patientenpopulation
(212)	ChiCTR1800015822	Effects of dapagliflozin combined with intensive insulin therapy on beta cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015822	Falsche Patientenpopulation
(213)	ChiCTR1800015830	The effect of dapagliflozin on blood uric acid in diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015830	Falsche Patientenpopulation
(214)	ChiCTR1800016123	Effect of metformin combined with dapagliflozin or saxagliptin on short-term insulin intensive in patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016123	Falsche Patientenpopulation
(215)	ChiCTR1800016902	A randomized controlled study of metformin combined with insulin add different mechanismsoral hypoglycenmic drugs in type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016902	Falsche Patientenpopulation
(216)	ChiCTR1800017885	Multicenter prospective cohort study of efficacy, weight control, and safety in newly-diagnosed type 2 diabetes: Triple Combination Therapy using Metformin, Saxagliptin plus Dapagliflozin Versus Premixed Insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017885	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(217)	ChiCTR1800018292	Study for the effect of dapagliflozin combined with insulin pump in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018292	Falsche Patientenpopulation
(218)	ChiCTR1800019332	Effects of Dapagliflozin on blood glucose and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019332	Falsche Patientenpopulation
(219)	ChiCTR1800019724	Efficacy and safety of dapagliflozin and acarbose in type 1 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019724	Falsche Vergleichstherapie
(220)	ChiCTR1800019864	Efficacy of dapagliflozin versus liraglutide in overweight and obese patients with inadequately controlled type 2 diabetes with insulin therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019864	Falsche Patientenpopulation
(221)	ChiCTR1900020955	A randomized controlled study for dapagliflozin reversed left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020955	Falsche Patientenpopulation
(222)	CTRI/2008/091/000186	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Thiazolidinedione Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000186	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(223)	CTRI/2009/091/000100	A Multicenter, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in Combination with Metformin as Initial Therapy as Compared with Dapagliflozin 10 mg and Metformin Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000100	Falsche Patientenpopulation
(224)	CTRI/2009/091/000174	A Multicenter, Randomized,Placebo Controlled,Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000174	Falsche Patientenpopulation
(225)	CTRI/2010/091/000429	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000429	Falsche Patientenpopulation
(226)	CTRI/2010/091/000430	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. The purpose of this clinical research study is to learn if BMS-512148 (Dapagliflozin) can help reduce the blood sugar levels in Asian patients with Type 2 Diabetes who are not well controlled on metformin alone. The safety of this treatment will also be studied. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000430	Falsche Patientenpopulation
(227)	CTRI/2010/091/002828	A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequately Controlled Hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002828	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(228)	CTRI/2011/09/001983	The purpose of this study is to learn if BMS-512148 (dapagliflozin),after 12 wks,can improve (decrease) blood pressure in patients with Type 2 diabetes mellitus with uncontrolled hypertension who are on an Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or an Angiotensin Receptor Blocker (ARB). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/001983	Falsche Patientenpopulation
(229)	CTRI/2014/08/004872	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58) in Type II diabetes patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004872	Falsche Patientenpopulation
(230)	CTRI/2015/07/005987	Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who have Inadequate Glycaemic Control with Diet and Exercise alone.The Efficacy and safety of Dapagliflozin will be evaluated. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005987	Falsche Patientenpopulation
(231)	CTRI/2017/07/009121	A clinical trial to study effect of a remogliflozin etabonate in the treatment of diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009121	Falsche Patientenpopulation
(232)	CTRI/2018/03/012561	Effect of Oral Hypoglycemics in Combination. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012561	Falsche Patientenpopulation
(233)	DRKS00009949	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009949	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(234)	EUCTR2007-005220-33-GB	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005220-33-GB	Falsche Patientenpopulation
(235)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005931-27-HU	Falsche Patientenpopulation
(236)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007540-10-FI	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(237)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001921-33-ES	Falsche Patientenpopulation
(238)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004913-93-SE	Falsche Patientenpopulation
(239)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(240)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010221-39-NL	Falsche Patientenpopulation
(241)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	Falsche Patientenpopulation
(242)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019511-37-SK	Falsche Patientenpopulation
(243)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002231-26-DE	Falsche Patientenpopulation
(244)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004042-42-GB	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(245)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004169-14-DE	Falsche Patientenpopulation
(246)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000157-37-NL	Falsche Patientenpopulation
(247)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003552-31-DE	Studiendauer zu kurz
(248)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003638-26-SE	Falsche Patientenpopulation
(249)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003721-18-CZ	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(250)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003788-39-DE	Falsche Patientenpopulation
(251)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005377-36-FI	Falsche Patientenpopulation
(252)	EUCTR2014-005525-13-LT	Sitagliptin vs. Dapagliflozin As Add-on to Metformin in Subjects with Mild Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT	Falsche Patientenpopulation
(253)	EUCTR2015-000335-32-DK	Effects of dapagliflozin treatment on urinary proteomic patterns in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000335-32-DK	Falsche Patientenpopulation
(254)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001334-21-SE	Falsche Patientenpopulation
(255)	EUCTR2015-001552-30-DK	Effects of glucose-lowering interventions in pre-diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001552-30-DK	Falsche Patientenpopulation
(256)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001873-42-GB	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(257)	EUCTR2015-002094-38-GB	The Effect of a SGLT2 inhibitor on glucose and ketone production following insulin wirhdrawal. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002094-38-GB	Studiendauer zu kurz
(258)	EUCTR2015-002376-24-CZ	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptinin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-CZ	Falsche Patientenpopulation
(259)	EUCTR2015-002376-24-DE	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptinin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE	Falsche Patientenpopulation
(260)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Falsche Patientenpopulation
(261)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002676-24-ES	Falsche Patientenpopulation
(262)	EUCTR2015-002963-40-ES	Impact of treatment with Dapagliflozin in type 1 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002963-40-ES	Keine RCT

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(263)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003818-24-NL	Falsche Patientenpopulation
(264)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003873-13-GR	Falsche Patientenpopulation
(265)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004637-27-AT	Falsche Patientenpopulation
(266)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	Falsche Patientenpopulation
(267)	EUCTR2015-005034-21-FR	N/A. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005034-21-FR	Falsche Patientenpopulation
(268)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005042-66-FI	Falsche Patientenpopulation
(269)	EUCTR2015-005242-60-GB	RESILIENT. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005242-60-GB	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(270)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005288-17-GR	Falsche Patientenpopulation
(271)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE	Falsche Patientenpopulation
(272)	EUCTR2015-005740-34-DE	Effectiveness of Dapagliflozin + Saxagliptin to revert from a standard basalbolus insulin treatment (BBIT) regimen to a basal supported oral therapy (BOT) in patients with Type 2 Diabetes – a randomised double-blinded study – a randomised double-blinded study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005740-34-DE	Falsche Patientenpopulation
(273)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000574-38-AT	Falsche Patientenpopulation
(274)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001237-27-ES	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(275)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002961-79-NL	Falsche Patientenpopulation
(276)	EUCTR2016-003738-25-DE	A 28-week, multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the potential of Dapagliflozin plus Exenatide in combination with high-dose intensive insulin therapy compared to Placebo in obese insulin-resistant patients with Type 2 Diabetes mellitus (Proof-of-concept study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003738-25-DE	Falsche Patientenpopulation
(277)	EUCTR2016-003991-27-NL	Effects of 5 weeks treatment with dapagliflozin in type 2 diabetes patients on how the hormone insulin acts on sugar uptake in muscles. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003991-27-NL	Falsche Patientenpopulation
(278)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000841-28-NL	Falsche Patientenpopulation
(279)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001454-33-ES	Falsche Patientenpopulation
(280)	EUCTR2017-002125-38-ES	Effect of dapagliflozin on nighttime blood pressure in type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002125-38-ES	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(281)	EUCTR2017-002817-78-HU	A study to look at how safe, well tolerated, and what effect on the body and on blood glucose, different doses of study drug MEDI0382 has in patients who are obese and overweight and have high blood sugar (type 2 diabetes) currently treated with dapagliflozin and metformin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002817-78-HU	Falsche Patientenpopulation
(282)	EUCTR2017-004709-42-NL	Study to evaluate the effect of dapagliflozin, exenatide and their combination on the loss of protein in urine in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004709-42-NL	Falsche Patientenpopulation
(283)	EUCTR2018-001569-17-NL	To investigate whether treatment with the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin improves the perception of hypoglycemia in people with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001569-17-NL	Falsche Intervention
(284)	ISRCTN14818531	Dapagliflozin energy balance in type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14818531	Falsche Patientenpopulation
(285)	ISRCTN52028580	RESILIENT. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52028580	Falsche Patientenpopulation
(286)	JPRN-JapicCTI-090911	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 2 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090911	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(287)	JPRN-JapicCTI-101033	An Open-label, Multi-centre, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Voglibose (0.2mg Tid) on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single Oral Administration of Dapagliflozin (10mg) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101033	Falsche Patientenpopulation
(288)	JPRN-JapicCTI-111471	A 24-week Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111471	Falsche Patientenpopulation
(289)	JPRN-JapicCTI-111475	A Long Term Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy or Combination Therapies With Anti-diabetic Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111475	Falsche Patientenpopulation
(290)	JPRN-JapicCTI-142588	A 16-week Multicenter, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled 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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142588	Falsche Patientenpopulation
(291)	JPRN-JapicCTI-163130	DELIGHT. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163130	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(292)	JPRN-JapicCTI-163161	A Clinical Pharmacology and Long Term Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163161	Studiendauer zu kurz
(293)	JPRN-JapicCTI-163162	A Clinical Pharmacology and Long Term Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163162	Falsche Vergleichstherapie
(294)	JPRN-UMIN000014922	Effect of Dapagliflozin in patients with type 2 daibetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014922	Falsche Patientenpopulation
(295)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	Falsche Patientenpopulation
(296)	JPRN-UMIN000015203	Effect of dapagliflozin on blood pressure, cardiac function, visceral fat in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015203	Falsche Patientenpopulation
(297)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015369	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(298)	JPRN-UMIN000015876	Open prospective randomized controlled trials on efficacy of dapagliflozin and low carbohydrate diet on glycemic and lipid control. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015876	Falsche Patientenpopulation
(299)	JPRN-UMIN000016306	The efficacy and safety of SGLT2 inhibitor for non alcholic fatty liver disease in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016306	Falsche Patientenpopulation
(300)	JPRN-UMIN000016921	Efficacy of SGLT2 inhibitors on bone mineral density in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016921	Falsche Patientenpopulation
(301)	JPRN-UMIN000017974	The open-label study of the impact of dapagliflozin to the visceral fat for diabetes patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017974	Falsche Patientenpopulation
(302)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018592	Falsche Patientenpopulation
(303)	JPRN-UMIN000018754	Dapagliflozin effectiveness on the vascular endothelial function and glycemic control in T2D with moderately inadequate glycemic control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018754	Falsche Patientenpopulation
(304)	JPRN-UMIN000018871	Effects of Dapagliflozin on Hyperlipidemia, Glycemic Control and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018871	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(305)	JPRN-UMIN000018930	Yokohama Add-on Inhibitory efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018930	Falsche Patientenpopulation
(306)	JPRN-UMIN000018997	The Sodium glucose transporter 2 inhibitor with acute insulin treatment for controlling severe hyperglycemia in patients with type 2 Diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018997	Falsche Patientenpopulation
(307)	JPRN-UMIN000019192	Investigation of the Effect of Dapagliflozin on Body Composition and Diet in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019192	Falsche Patientenpopulation
(308)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019457	Falsche Patientenpopulation
(309)	JPRN-UMIN000020141	Defining a novel law of glucose homeostasis under SGLT-2 inhibitor usage by mathematical model approch. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020141	Keine RCT
(310)	JPRN-UMIN000020185	Effects of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes [Diamond study-4]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020185	Falsche Patientenpopulation
(311)	JPRN-UMIN000020239	Effects of Dapagliflozin on Body Weight in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. SUMS-ADDIT-2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020239	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(312)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020263	Falsche Patientenpopulation
(313)	JPRN-UMIN000020984	The clinical study to explore the effects of SGLT2-inhibitors or DPP-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020984	Falsche Patientenpopulation
(314)	JPRN-UMIN000021177	Renin Observed with Added Dapagliflozin - an Evaluation under Unexceptional RAS Inhibitor Administration. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021177	Falsche Patientenpopulation
(315)	JPRN-UMIN000021262	A Multicenter Parallel-group Study for Effect of Dapagliflozin on Dietary Behavior of Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021262	Falsche Patientenpopulation
(316)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021291	Falsche Patientenpopulation
(317)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021479	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(318)	JPRN-UMIN000021584	Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor on metabolic parameters in patients with diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021584	Falsche Patientenpopulation
(319)	JPRN-UMIN000021954	Examination of the efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021954	Falsche Patientenpopulation
(320)	JPRN-UMIN000022561	Investigation of the visceral fat and adipocytokine by SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes millitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022561	Falsche Patientenpopulation
(321)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022661	Falsche Patientenpopulation
(322)	JPRN-UMIN000022804	The efficacy of SGLT2 inhibitor switching from thiazolidine about body weight and metabolic-related factors in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022804	Falsche Patientenpopulation
(323)	JPRN-UMIN000024427	Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427	Falsche Patientenpopulation
(324)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024580	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(325)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024821	Falsche Patientenpopulation
(326)	JPRN-UMIN000024822	Effect of SGLT2 inhibitor on energy metabolism in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024822	Falsche Patientenpopulation
(327)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025102	Falsche Patientenpopulation
(328)	JPRN-UMIN000025536	Evaluation of appropriate nutrient intake for patients treated with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025536	Keine RCT
(329)	JPRN-UMIN000025771	Effects of Long-term Dapagliflozin Treatment on Hemorheology, Leukocyte Activation and Oxidative Stress. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025771	Falsche Patientenpopulation
(330)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026335	Falsche Patientenpopulation
(331)	JPRN-UMIN000026442	Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(332)	JPRN-UMIN000028014	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (DIVERSITY-CVR study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028014	Falsche Patientenpopulation
(333)	JPRN-UMIN000028153	Clinical data over 24 months with dapagliflozin treatment for type 2 diabetes patients in our hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028153	Falsche Patientenpopulation
(334)	JPRN-UMIN000028438	Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438	Falsche Patientenpopulation
(335)	JPRN-UMIN000029205	Effects of Dapagliflozin, a SGLT2 inhibitor, on Body Composition in Japanese Type 2 Diabetes Patients without severe Obesity. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029205	Falsche Patientenpopulation
(336)	JPRN-UMIN000029550	The mechanism of the preventive effect on nocturnal hypoglycemia by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029550	Falsche Patientenpopulation
(337)	JPRN-UMIN000029640	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (sub study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029640	Falsche Patientenpopulation
(338)	JPRN-UMIN000030498	Effect of Dapagliflozin (Forxiga) on hepatic lipid content and microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030498	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(339)	JPRN-UMIN000030514	The Japanese T2D study for evaluating Benefits Of a New first-line therapy with Dapagliflozin in consideration of improving QOL (J-BOND study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030514	Falsche Patientenpopulation
(340)	JPRN-UMIN000030548	Comparison of Dapagliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Active-Controlled Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030548	Falsche Patientenpopulation
(341)	JPRN-UMIN000032220	Effect of dapagliflozin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032220	Falsche Patientenpopulation
(342)	JPRN-UMIN000032705	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of dapagliflozin and sitagliptin on glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032705	Falsche Patientenpopulation
(343)	NCT00162305	A Phase IIA Study of BMS-512148 to Assess Safety, Exposure, and Biological Effects in Stable Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162305	Falsche Patientenpopulation
(344)	NCT00263276	A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00263276	Falsche Patientenpopulation
(345)	NCT00357370	A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357370	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(346)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528372	Falsche Patientenpopulation
(347)	NCT00528879	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528879	Falsche Patientenpopulation
(348)	NCT00538174	Phase I Multiple-Ascending Dose (Japan). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00538174	Falsche Patientenpopulation
(349)	NCT00554450	Renal Impairment in Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00554450	Falsche Patientenpopulation
(350)	NCT00562250	Pharmacokinetic Drug Interaction Study With Dapagliflozin and Glimepiride in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562250	Falsche Patientenpopulation
(351)	NCT00643851	An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643851	Falsche Patientenpopulation
(352)	NCT00660907	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660907	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(353)	NCT00663260	Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663260	Falsche Patientenpopulation
(354)	NCT00673231	Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673231	Falsche Patientenpopulation
(355)	NCT00680745	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00680745	Falsche Patientenpopulation
(356)	NCT00683878	Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683878	Falsche Patientenpopulation
(357)	NCT00726505	Renal Mechanism of Action/Splay vs. TmG. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726505	Falsche Patientenpopulation
(358)	NCT00736879	Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736879	Falsche Patientenpopulation
(359)	NCT00831779	Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00831779	Falsche Patientenpopulation
(360)	NCT00839683	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Valsartan or Simvastatin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00839683	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(361)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	Falsche Patientenpopulation
(362)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	Falsche Patientenpopulation
(363)	NCT00859898	Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00859898	Falsche Patientenpopulation
(364)	NCT00904176	Study of the Effect of Dapagliflozin on the Pharmacokinetics of Warfarin or Digoxin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00904176	Falsche Patientenpopulation
(365)	NCT00908271	Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00908271	Falsche Patientenpopulation
(366)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00930865	Falsche Patientenpopulation
(367)	NCT00972244	Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972244	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(368)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	Falsche Patientenpopulation
(369)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01002807	Falsche Patientenpopulation
(370)	NCT01031680	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01031680	Falsche Patientenpopulation
(371)	NCT01042977	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042977	Falsche Patientenpopulation
(372)	NCT01055652	Drug-drug Interaction Study of Dapagliflozin With Voglibose in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055652	Falsche Patientenpopulation
(373)	NCT01068756	Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068756	Falsche Patientenpopulation
(374)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095653	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(375)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095666	Falsche Patientenpopulation
(376)	NCT01135446	Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Ultra Low Doses of Dapagliflozin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135446	Falsche Patientenpopulation
(377)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137474	Falsche Patientenpopulation
(378)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165268	Falsche Patientenpopulation
(379)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195662	Falsche Patientenpopulation
(380)	NCT01217892	Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217892	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(381)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257412	Falsche Patientenpopulation
(382)	NCT01294423	Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294423	Falsche Patientenpopulation
(383)	NCT01294436	Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294436	Falsche Patientenpopulation
(384)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392677	Falsche Patientenpopulation
(385)	NCT01498185	BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498185	Studiendauer zu kurz
(386)	NCT01525238	PK Study of Dapagliflozin in Pediatric Subjects With T2DM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525238	Falsche Patientenpopulation
(387)	NCT01535677	To Compare the Similarity of a Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet With the Two Drugs Administered Separately. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535677	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(388)	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606007	Falsche Patientenpopulation
(389)	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619059	Falsche Patientenpopulation
(390)	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646320	Falsche Patientenpopulation
(391)	NCT01662999	Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662999	Falsche Patientenpopulation
(392)	NCT01730534	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730534	Falsche Patientenpopulation
(393)	NCT01944618	forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01944618	Falsche Patientenpopulation
(394)	NCT02060201	Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060201	Falsche Patientenpopulation
(395)	NCT02096705	Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096705	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(396)	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. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157298	Falsche Patientenpopulation
(397)	NCT02223065	Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223065	Falsche Patientenpopulation
(398)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229396	Falsche Patientenpopulation
(399)	NCT02235298	Dapagliflozin Effects on Epicardial Fat. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235298	Falsche Patientenpopulation
(400)	NCT02279407	A Study to Investigate Effects of Omega-3 Carboxylic Acids and Dapagliflozin on Liver Fat Content in Diabetic Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02279407	Falsche Patientenpopulation
(401)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(402)	NCT02325206	Phase 1 Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of DAPAglifozin in Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02325206	Studiendauer zu kurz
(403)	NCT02327039	The Effects of Dapagliflozin on HDL Particles Subtypes and Reverse Cholesterol Transport in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327039	Falsche Patientenpopulation
(404)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	Falsche Patientenpopulation
(405)	NCT02372955	Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372955	Falsche Patientenpopulation
(406)	NCT02383238	Effect of Dapagliflozin on Microvascular and Macrovascular Circulation and Total Body Sodium Content. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02383238	Falsche Patientenpopulation
(407)	NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397421	Falsche Patientenpopulation
(408)	NCT02413398	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413398	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(409)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419612	Falsche Patientenpopulation
(410)	NCT02420392	Effects of Dapagliflozin on the Incretin Sensitivity of the Pancreatic Beta Cell. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420392	Keine RCT
(411)	NCT02429258	Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429258	Falsche Patientenpopulation
(412)	NCT02433678	An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02433678	Falsche Patientenpopulation
(413)	NCT02459353	Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02459353	Falsche Patientenpopulation
(414)	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471404	Falsche Patientenpopulation
(415)	NCT02475070	Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475070	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(416)	NCT02501616	Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501616	Falsche Patientenpopulation
(417)	NCT02518945	Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02518945	Falsche Intervention
(418)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	Falsche Patientenpopulation
(419)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	Falsche Patientenpopulation
(420)	NCT02558270	Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558270	Falsche Patientenpopulation
(421)	NCT02561130	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561130	Falsche Patientenpopulation
(422)	NCT02564926	Foxiga Korea Local Phase 4 Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564926	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(423)	NCT02577159	Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577159	Falsche Patientenpopulation
(424)	NCT02582814	The Safety and Efficacy of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582814	Falsche Vergleichstherapie
(425)	NCT02582840	The PK and PD of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582840	Studiendauer zu kurz
(426)	NCT02592421	SGLT2 Inhibition and Stimulation of Endogenous Glucose Production: Protocol 2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592421	Falsche Patientenpopulation
(427)	NCT02608905	Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608905	Falsche Patientenpopulation
(428)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610088	Falsche Patientenpopulation
(429)	NCT02613897	ESR-15-11293 - Saxa/Dapa, Safety and Efficacy Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613897	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(430)	NCT02616666	A Pragmatic Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness Between Dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes Patients (DECIDE Study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616666	Falsche Patientenpopulation
(431)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681094	Falsche Patientenpopulation
(432)	NCT02700334	Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700334	Falsche Patientenpopulation
(433)	NCT02719132	Effect of DapagliFLOzin on Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes in a Real Clinical PrActice. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719132	Falsche Patientenpopulation
(434)	NCT02719756	Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719756	Falsche Patientenpopulation
(435)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722239	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(436)	NCT02725593	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725593	Falsche Patientenpopulation
(437)	NCT02751398	Impact of Dapagliflozin on DIAstolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751398	Falsche Patientenpopulation
(438)	NCT02777073	Effects of Single Doses of Liraglutide and Dapagliflozin on Hyperglycemia and Ketogenesis in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777073	Studiendauer zu kurz
(439)	NCT02796170	Inhibition of Urinary Angiotensinogen and the Reduction of Blood Pressure by SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02796170	Falsche Patientenpopulation
(440)	NCT02798757	Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using 1HNMR Spectroscopy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798757	Falsche Patientenpopulation
(441)	NCT02811484	Efficacy of Exenatide-LAR and Dapagliflozin in Overweight/Obese, Insulin Treated Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811484	Falsche Patientenpopulation
(442)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879409	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(443)	NCT02887677	Effects of Dapagliflozin on Central Hemodynamics and Urine Albumin Excretion in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887677	Falsche Patientenpopulation
(444)	NCT02911792	Effect of Farxiga on Renal Function and Size in Type 2 Diabetic Patients With Hyperfiltration. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02911792	Falsche Patientenpopulation
(445)	NCT02914691	Effects of Dapagliflozin Treatment on Urinary Proteomic Patterns in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914691	Falsche Patientenpopulation
(446)	NCT02919059	Study to Asses the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919059	Falsche Patientenpopulation
(447)	NCT02919345	Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919345	Falsche Patientenpopulation
(448)	NCT02925559	Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925559	Falsche Patientenpopulation
(449)	NCT02956811	Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956811	Falsche Patientenpopulation
(450)	NCT02965443	Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965443	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(451)	NCT02969798	Pre-diabetes in Subject With Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969798	Falsche Patientenpopulation
(452)	NCT02973477	Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973477	Falsche Patientenpopulation
(453)	NCT02981069	Effect of GLP-1 Receptor Agonist, Exenatide on Glucosuria Induced Elevation in ENDOGENOUS GLUCOSE PRODUCTION (EGP). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981069	Falsche Patientenpopulation
(454)	NCT02981966	Effect of Dapagliflozin on Hepatic and Renal Glucose Metabolism Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981966	Falsche Patientenpopulation
(455)	NCT02984644	Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984644	Falsche Patientenpopulation
(456)	NCT02987738	Pilot Study to Explore the Efficacy of DAPAglifozin as add-on to Closed-loop Control in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987738	Studiendauer zu kurz
(457)	NCT03006471	Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006471	Falsche Patientenpopulation
(458)	NCT03074630	Dapagliflozin and Cholesterol Metabolism in Type 2 Diabetes (DM2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074630	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(459)	NCT03089333	Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089333	Falsche Patientenpopulation
(460)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138356	Falsche Patientenpopulation
(461)	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152084	Falsche Patientenpopulation
(462)	NCT03168295	PROTOCOL 3: Role of the Renal Nerves in the Increase in EGP in Response to Glucosuria. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03168295	Falsche Patientenpopulation
(463)	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: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169959	Falsche Patientenpopulation
(464)	NCT03178591	Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178591	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(465)	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199053	Falsche Patientenpopulation
(466)	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. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202563	Falsche Patientenpopulation
(467)	NCT03249506	Cardiovascular Outcomes in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249506	Falsche Patientenpopulation
(468)	NCT03269058	Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269058	Falsche Patientenpopulation
(469)	NCT03313752	Effects of SGLT2 Inhibition on Myocardial Insulin Sensitivity. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313752	Falsche Patientenpopulation
(470)	NCT03331289	Can Exenatide Prevent the Increase in EGP in Response to Dapagliflozin-induced Increase in Glucosuria. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331289	Falsche Patientenpopulation
(471)	NCT03338855	Effects of 5 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients on How the Hormone Insulin Acts on Sugar Uptake in Muscles. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338855	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(472)	NCT03344341	A Phase IV Study in Drug-Naive Patients With T2DM in China. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344341	Falsche Patientenpopulation
(473)	NCT03361098	DECREASE: Dapagliflozin Plus Exenatide on Central REgulation of Appetite in diabeteS typE 2. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361098	Falsche Patientenpopulation
(474)	NCT03377335	Dapagliflozin, Cardio-Metabolic Risk Factors and Type-2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377335	Falsche Patientenpopulation
(475)	NCT03387683	A Clinical Study to Investigate the Effects of Dapagliflozin on Heart Work, Heart Nutrient Uptake, and Heart Muscle Efficiency in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387683	Falsche Patientenpopulation
(476)	NCT03398577	Effects of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398577	Falsche Patientenpopulation
(477)	NCT03407196	Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients, a Retrospective Cohort Study From Turkey. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407196	Keine RCT
(478)	NCT03419624	The Potential of Dapagliflozin Plus Exenatide in Obese Insulin-resistant Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419624	Falsche Patientenpopulation
(479)	NCT03423355	Dapagliflozin Effect on Erythropoiesis and Physical Fitness. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03423355	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(480)	NCT03492580	A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492580	Falsche Patientenpopulation
(481)	NCT03537131	Dapagliflozin During Exercise for the PrevenTion of Hypoglycaemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03537131	Studiendauer zu kurz
(482)	NCT03556033	Effect of Dapagliflozin on IAH in T1DM. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556033	Studiendauer zu kurz
(483)	NCT03565458	Gemigliptin, Dapagliflozin, Empagliflozin DDI Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565458	Falsche Patientenpopulation
(484)	NCT03608358	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Asian T2DM Subjects With Inadequate Glycemic Control on Metformin/Saxagliptin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608358	Falsche Patientenpopulation
(485)	NCT03658031	Effect of Dapagliflozin on the Progression From Prediabetes to T2DM in Subjects With Myocardial Infarction. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03658031	Falsche Patientenpopulation
(486)	NCT03660683	Effect of Saxagliptin and Dapagliflozin on Endothelial Progenitor Cell in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660683	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(487)	NCT03704818	Dapagliflozin Effects on Hypoglycemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704818	Studiendauer zu kurz
(488)	NCT03748810	Head-to-head Comparison of Empagliflozin and Dapagliflozin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748810	Keine RCT
(489)	NCT03766724	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug-Drug Interaction of Evogliptin and Empagliflozin or Dapagliflozin in Healthy Male Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766724	Falsche Patientenpopulation
(490)	NTR4439	IMPROVE. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4439	Falsche Patientenpopulation
(491)	NTR6066	Dapagliflozin on cholesterol metabolism in DM2: dissecting its effect on dyslipidemia by using stable isotope based cholesterol and glucose fluxes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6066	Falsche Patientenpopulation
(492)	NTR6651	Postprandial effects of dapagliflozin on lipemia and inflammation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6651	Falsche Patientenpopulation
(493)	NTR6839	An open-label randomised cross-over study to evaluate the albuminuria lowering effect of dapagliflozin, exenatide and their combination in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6839	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(494)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15	Falsche Patientenpopulation
(495)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170511001	Falsche Patientenpopulation
(496)	TCTR20180713001	Effect of SGLT-2 inhibitor to Proximal Tubular Function and Injury in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.02.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180713001	Falsche Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
(497)	2007-005220-33	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(498)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(499)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(500)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(501)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(502)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(503)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(504)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(505)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(506)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(507)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(508)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(509)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(510)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(511)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(512)	2015-002376-24	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(513)	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: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(514)	2016-003738-25	A 28-week, multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the potential of Dapagliflozin plus Exenatide in combination with high-dose intensive insulin therapy compared to Placebo in obese insulin-resistant patients with Type 2 Diabetes mellitus (Proof-of-concept study) - Eine 28-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit von Dapagliflozin und Exenatid in Kombination mit einer hoch-dosierten intensivierten Insulintherapie im Vergleich zu Placebo bei adipösen insulin-resistenten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation
(515)	2016-003897-41	Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of WorseningHeart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic HeartFailure with Reduced Ejection Fraction. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation

#	Studien nummer	Quelle	Ausschlussgrund
(516)	2017-002817-78	An Exploratory Phase 2a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI0382 versus Placebo in Overweight/Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Dapagliflozin and Metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.02.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Patientenpopulation

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 4-101 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 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DEPICT 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DEPICT 1 (MB102229) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Insulin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, Parallel-Design, doppelblind, placebokontrolliert, Phase-III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 3 (08.05.2015):** • Entfernung des Ausschlusskriteriums, dass der HbA1c nicht mehr als 0,5% während der Lead-in-Periode fallen darf • Kriterien zum Monitoring und zu Patienten mit erhöhten Leberwerten, die die Studie abbrechen, wurden mit den Kriterien der hepatischen Beurteilung abgestimmt • Hinzufügung eines einmaligen wiederholbaren HbA1c-Tests für Patienten zur ersten Visite, falls das Testergebnis innerhalb ±0,2% der Cut-Off-Werte liegt • Es wurde klargestellt, dass ein Patient, der mit T2DM fehldiagnostiziert wurde, verfügbar bleibt, falls dieser positiv auf Antikörper von GAD65, Phosphatase IA-2/IA2β oder Zink-Transporter 8 getestet wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ein neues Ausschlusskriterium wurde hinzugefügt: Der Gebrauch von GLP-1-Analoga innerhalb eines Monats (falls ein- oder zweimal täglich eingenommen) oder zwei Monate (falls wöchentlich eingenommen) • Ausgeweiteter Ausschluss der Patienten, die Metformin und/oder Thiazolidindione innerhalb 2 Monate vor dem Screening, mit den Patienten, die ein beliebiges Insulin sensitives Mittel zu sich nehmen **Amendment 5 (18.05.2016):** • Anzahl der zu randomisierenden Patienten wurde um 55 erhöht, aufgrund eines Randomisierungsfehlers • Die zu berechnenden ITT-Analysen und Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt wurden hinzugefügt • Die Single-Step-Dunnet-Prozedur wurde mit der Dunnet-Tamhane-Step-up-Prozedur ausgetauscht, für eine erhöhte Power
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:**
		• Unterschriebene Einverständniserklärung
		• Männer und Frauen mit Alter ≥18 und ≤75 Jahren
		• Diagnose einer T1DM mit zentraler Laboruntersuchung von C-Peptid <0,7 ng/mL (oder <0,23 nmol/L)
		• Gebrauch von Insulin seit mindestens 12 Monaten vor dem Screening
		  ○ Methode der Insulinverabreichung (MDI oder CSII) muss seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening unverändert sein
		  ○ Patienten müssen eine gesamte Insulindosis von ≥0,3 IU/kg/Tag aufweisen seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening
		  ○ Falls der Patient mittels MDI Insulin verabreicht, muss dieser mindestens 3 Injektionen pro Tag erhalten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• HbA1C-Eignungskriterien enthalten:
		  ○ Screening: HbA1C ≥7,7% und ≤11,0% gemessen durch das Zentrallabor
		  ○ Eine Woche vor der ersten Visite: HbA1c ≥7,5% und ≤10,5% gemessen durch das Zentrallabor
		• BMI ≥18,5 kg/m^2
		• Frauen im gebärfähigem Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest innerhalb 24 Stunden vor dem Start der Vergabe des Arzneimittels vorzeigen
		• Männer und Frauen im gebärfähigem Alter müssen zustimmen den Anweisungen zu den Methoden der Schwangerschaftsverhütung gemäß Studie zu befolgen
		• Der Patient war zuvor noch nicht angemeldet für die Studie
		
		Ausschlusskriterien:
		• Ausschlusskriterien bezüglich der medizinischen Vergangenheit:
		  ○ Vorhergehende T2DM; MODY, Pankreasoperation, chronische Pankreatitis oder andere pankreatische Erkrankungen, die zu einer Verringerung der β-Zell-Kapazitäten führen könnten
		  ○ Vorhergehende Diabetes-Ketoazidose, die einen medizinischen Eingriff erfordert innerhalb eines Monats vor dem Screening
		  ○ Vorhergehende Krankenhausaufnahme zur glykämischen Kontrolle (entweder Hyperglykämie oder Hypoglykämie) innerhalb eines Monats vor dem Screening
		  ○ Häufige Episoden von schweren Hypoglykämien, definiert als mehr als eine Episode, die ärztliche Betreuung, Notfallversorgung und/oder Glukagon-Therapie benötigt, verabreicht durch eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dritte Person innerhalb eines Monats vor dem Screening ○ Symptome eines schlecht kontrollierten Diabetes, welche die Teilnahme an dieser Studie ausschließt, einschließlich (aber nicht begrenzt) ausgeprägter Polyurie und Polydipsie mit mehr als 10%igem Gewichtsverlust innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening, oder anderen Anzeichen und Symptomen ○ Vorgeschichte einer Addison-Krankheit oder chronischer Nebenniereninsuffizienz ○ Vorgeschichte einer Diabetes insipidus ○ Vorhergehende bariatrische Operation oder Magenband innerhalb 12 Monate vor dem Screening ○ Der Patient ist derzeit alkohol- oder drogenabhängig oder war dies innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Visite • Verbotene Medikationen ○ Vorheriger Gebrauch von Dapagliflozin und/oder eines anderen SGLT-2-Inhibitors ○ Gebrauch von GLP-1-Analoga innerhalb der folgenden Zeitspannen vor dem Screening ▪ 1 Monat für tägliche oder zweimal tägliche Verabreichung ▪ 2 Monate für wöchentliche Verabreichung ○ Gebrauch von Insulin sensitiven Mitteln, wie Metformin und/oder Thiazolidindione, innerhalb zwei Monate vor dem Screening ○ Ersatz oder chronische systemische Kortikosteroid-Therapie, definiert als eine Dosis von systemischem Kortikosteroid, die >4 Wochen innerhalb der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten 3 Monate vor der ersten Visite eingenommen wurde ○ Verabreichung eines beliebigen anderen Prüfpräparats innerhalb 30 Tage vor dem Screening • Begleiterkrankungen: ○ Einer der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb 6 Monate vor dem Screening ▪ Herzinfarkt ▪ Herzchirurgie oder Revaskularisation ▪ Instabile Angina ▪ Instabile Herzinsuffizienz ▪ Instabile Herzinsuffizienz nach New York Heart Association Klassifizierung III oder IV ▪ Vorübergehende Durchblutungsstörung oder signifikante zerebrovaskuläre Erkrankung ▪ Instabile oder zuvor nicht diagnostizierte Arrhythmie ○ Vorhergehende instabile oder rapid fortschreitende Nierenerkrankung, angeborene renale Glukosurie oder Nierentransplantat ○ Signifikante Lebererkrankungen, einschließlich (aber nicht begrenzt) chronische aktive Hepatitis und/oder schwere hepatische Insuffizienzen ○ Hämatologische und onkologische Erkrankungen: ▪ Vorhergehende Hämoglobinopathien, mit der Ausnahme von Sichelzellanlagen, unbedeutender Thalassämie oder chronischer oder rezidivierender Hämolyse ▪ Bekannte Immunschwäche, einschließlich (aber nicht begrenzt) Patienten, die sich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Organtransplantation unterzogen oder HIV-positiv sind ▪ Blutspenden, Bluttransfusionen oder Teilnahme an einer klinischen Studie, die >400 mL Blut benötigte, innerhalb der letzten 8 Wochen vor dem Screening ▪ Bösartiger Tumor innerhalb 5 Jahre vor dem Screening ▪ Vorhergehender Blasenkrebs ▪ Vorhergehende Strahlentherapie am Unterleib oder Becken zu jeglicher Zeit • Laborbefunde: o AST >3x ULN o ALT >3x ULN o Serum TB >2x ULN, außer ausschließlich durch Gilbert-Syndrom ausgelöst o CrCl <60 mL/min o Hämoglobin ≤11,0 g/dL für Männer; Hämoglobin ≤10,0 g/dL für Frauen o Positiv getestet auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Anti-Hepatitis-C-Virus Antikörper o Abnormales freies T4 • Weitere Ausschlusskriterien: o Allergien oder Kontraindikation zu den Inhaltsstoffen von Dapagliflozin oder Insulin o Schwangere oder stillende Frauen o Patienten, die zwangsweise festgenommen werden zur Behandlung wegen einer psychiatrischen oder körperlichen Erkrankung o Patienten, die an einem kommerziellen Gewichtsabnahme-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Programm oder intensivem Trainingsprogramm teilnehmen ○ Jegliche instabile endokrine, psychiatrische oder rheumatische Erkrankung, beurteilt durch den Prüfarzt ○ Patienten mit Volumendepletion. Patienten mit Gefährdung für Volumendepletion aufgrund von Begleitumständen ○ Der Patient ist, nach Meinung des Prüfarztes, unfähig dem Studienprotokoll zu folgen oder ist nicht fähig sich eine subkutane Insulin-Injektion selbst zu verabreichen oder eine Insulinpumpe handzuhaben oder besitzt einen schweren medizinischen oder psychologischen Zustand, der die Interpretation der Wirksamkeit oder Sicherheit der Daten beeinflussen könnte ○ Der Patient ist ein teilnehmender Prüfarzt, Studienkoordinator, Angestellter eines Prüfarztes oder direktes Familienmitglied eines beliebigen Vorhergenannten ○ Angestellte von Bristol-Myers Squibb oder AstraZeneca ○ Jegliche klinische Kondition oder klinisch signifikante Abnormalität, in einem beliebigem Laborwert
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 95 Zentren in 17 Ländern (Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Rumänien, Schweden, Spanien, UK, Ungarn, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1. Dapagliflozin 5 mg (oral, einmal täglich) +Insulin 2. Dapagliflozin 10 mg (oral, einmal täglich) +Insulin 3. Placebo (oral, einmal täglich) +Insulin Dauer der Behandlung: 52 Wochen +4 Wochen Follow-up
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	**Primärer Endpunkt:** Untersuchung der Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis zu Woche 24 bei doppelblinder Behandlung mit 5 mg oder 10 mg Dapagliflozin plus regulierbarem Insulin vs. Placebo plus regulierbarem Insulin **Sekundäre Endpunkte:** <u>Wirksamkeit:</u> Sechs sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit erhalten besondere Berücksichtigung in dieser Studie, zusätzlich zum primären Endpunkt: • Prozentuale Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in der täglichen Gesamtdosis von Insulin • Prozentuale Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im Körpergewicht • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im mittlerem Blutzucker, gemessen durch regelmäßige Glukosemessungen (CGM) • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in der MAGE des mittleren Blutzuckers • Prozentuale Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im mittlerem Blutzucker, gemessen durch CGM, welcher im Intervall >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt • Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Reduktion erreichen von Studienbeginn zu Woche 24 ≥0,5% ohne schwere hypoglykämische Ereignisse <u>Sicherheit:</u> • Anteil an Patienten mit einem hypoglykämischen Ereignis und die Häufigkeit und Schwere der hypoglykämischen Ereignisse • Beurteilung der Sicherheit und Toleranz durch Bewertung der unerwünschten Ereignisse, Vitalparameter, diabetischen Ketoazidose-Ereignisse, Befunde aus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ärztlichen Untersuchungen, EKG und Laborparametern <u>Weitere/Exploratorische Endpunkte:</u> • Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Reduktion erreichen von Studienbeginn zu Woche 24 ≥0,5% • Anteil an Patienten mit HbA1c <7,0% von Studienbeginn zu Woche 24 • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 des FPG • Prozentuale Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 des mittleren Blutzuckers, gemessen durch CGM, welche in einem hypoglykämischen Intervall ≤70 mg/dL liegen • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 des systolischen Blutdrucks im Sitzen, definiert als sitzender systolischer Blutdruck ≥140 mmHg und/oder sitzender diastolischer Blutdruck ≥90 mmHg • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in den durchschnittlichen Glukosewerten, gemessen durch 6-Punkt-SMBG • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in postprandialen Glukosewerten, gemessen durch 6-Punkt-SMBG • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in postprandialen Glukosewerten, gemessen durch CGM • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in der Standardabweichung der 24-Stunden-Glukosemessung, gemessen durch CGM • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im Gesundheitsstatus, gemessen durch den EQ-5D-3L-Fragebogen • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im Summenscore der Behandlungszufriedenheit und Scores der wahrgenommenen Häufigkeit der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hyperglykämien und Hypoglykämien, gemessen durch den DTSQs • Vergleich der Anzahl der nicht schweren hypoglykämischen Ereignissen pro Patient, welche eine HbA1c-Reduktion von ≥0,5% erreichten von Studienbeginn zu Woche 24 • Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Dapagliflozin plus regulierbarem Insulin vs. Placebo plus regulierbarem Insulin nach 52 Wochen Behandlung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Studienziel ist die Veränderung in HBA1c von Baseline zu Woche 24. Mit 243 Patienten pro Behandlungsarm, die sowohl einen Ausgangswert als auch mindestens einen Post-Baseline-Wert aufweisen, gibt es eine Power von ca. 90%, um einen Unterschied der Mittelwerte von 0,35% nachzuweisen zwischen den Dapagliflozin-Behandlungsarmen und Placebo bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,0262 (basierend auf der Dunnet-Tanhame-Step-up-Prozedur), angenommen eine Standardabweichung von 1,1%. Angenommen, dass 5% der Patienten keinen Post-Baseline-Wert aufweisen können, werden insgesamt 768 Patienten (256 Patienten pro Behandlungsarm) benötigt, um sie in den jeweiligen Dapagliflozin- und Placebo-Behandlungsarm im Verhältnis 1:1:1 zu randomisieren. Aufgrund eines Randomisierungsfehlers, welches die ersten 55 randomisierten Patienten betrifft, wurde die Anzahl an benötigten Patienten um 55 erhöht, um die Power für das primäre Studienziel beizubehalten, da die ersten 55 Patienten für die primäre Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen werden. Dadurch steigt die Anzahl an Patienten, die randomisiert werden, auf 823.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Interimanalyse geplant und durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Beim Screening wurde jedem Patienten eine eindeutige sequentielle Patientennummer zugewiesen mittels IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den drei Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Eine Stratifizierung wurde mittels der folgenden Faktoren durchgeführt, um eine gleiche Verteilung in allen Studienarmen sicherzustellen: • Derzeitiger Gebrauch von CGM (ja oder nein) • Methode der Insulinverabreichung zu Beginn der Studie (MDI oder CSII) • Anfangswert: HbA1c ≥7,5% und <9,0% vs. ≥9,0% und ≤10,5% Die ersten 55 Patienten wurden inkorrekt und nicht randomisiert zugewiesen mittels IVRS aufgrund eines Systemfehlers. Anstatt einer 1:1:1 Randomisierung zu Dapagliflozin 5 mg, Dapagliflozin 10 mg und Placebo, wurden die Patienten im Verhältnis 1:2:0 randomisiert. Diese Patienten bleiben in der Studie und wurden in die Safety-Analysen eingeschlossen, aber wurden aus dem FAS entfernt.
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 IWRS/IVRS durchgeführt.
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 Verblindung durch Randomisierung und identische Studienmedikation (Double-dummy-Technik)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem FAS. Der primäre Endpunkt wurde zusätzlich mittels PPS analysiert, falls mehr als 10% der FAS-Patienten in einem beliebigen Behandlungsarm relevante Abweichungen vom Protokoll aufweisen. Behandlungseffekte wurden paarweise über die Behandlungsarme bestimmt: die zwei Dapagliflozin-Behandlungsarme vs. Placebo. Es wurden keine statistischen Analysen zwischen den beiden Dapagliflozin-Behandlungsarmen durchgeführt. Um den Typ-I-Fehler von 5% für den Endpunkt aufrechtzuerhalten, wurde die Dunnet-Tanhame-Step-up-Prozedur verwendet. Bei Verwendung der Dunnet-Tanhame-Prozedur wird eine statistische Signifikanz für beide Dosen bei einem zweiseitigem 5%-Niveau festgestellt, falls die zweiseitigen p-Werte aus beiden paarweisen Vergleichen kleiner als 5% waren. Falls der größere p-Wert der beiden paarweisen Vergleiche größer als 5% und der kleinere p-Wert kleiner als 2,62% war, kann eine statistische Signifikanz für den letztgenannten Vergleich gezeigt werden. Statistische Tests für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden lediglich berechnet, falls eine statistisch signifikante Differenz im primären Endpunkt für beide paarweise Vergleiche gezeigt werden konnte. Dieselbe Dunnet-Tanhame-Step-up-Prozedur wurde für die sekundären Endpunkte angewendet. Für die sekundären und explorativen Endpunkte wurden Punktschätzer und zweiseitige KI für die mittlere Veränderung innerhalb der Behandlungsgruppen, sowie die Differenzen in den mittleren Veränderungen zwischen den Dapagliflozin-Behandlungsarmen und Placebo berechnet. Für die sekundären Endpunkte wurden t-Statistiken, entsprechend der Typ-III-Fehlerquadratsumme für die Differenzen im Least-Squares-Mean, zwischen den Dapagliflozin-Behandlungsarmen und Placebo berechnet. Für die explorativen Endpunkte wurden keine p-Werte berechnet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der primäre Endpunkt, die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn zu Woche 24 wird mit Hilfe einer direkten Likelihood-Schätzung analysiert, unter Verwendung eines MMRM. Das Modell beinhaltet die kategorialen fixed Effects Behandlung, Woche, Randomisierung-Stratifikationsfaktor und Behandlung-Woche-Interaktion, sowie die stetigen fixed Effects Ausgangswert und Ausgangswert-Woche-Interaktion. Die prozentualen Veränderungen vom Ausgangswert zu Woche 24 wurden ebenfalls mit einem MMRM berechnet, ähnlich zu dem des primären Endpunkts. Der Anteil der Patienten, die eine HbA1c-Reduktion erreichten ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämie, wurde mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für Randomisierung-Stratifikationsfaktor und Ausgangswerte berechnet. Deskriptive Statistiken für stetige Variablen in Form von absoluter und prozentualer Veränderung werden für jeden Behandlungsarm und im Gesamten bereitgestellt. Deskriptive Statistiken für kategoriale Variablen in Form von Häufigkeiten und prozentualen Anteilen werden für jeden Behandlungsarm und im Gesamten bereitgestellt, sofern vorhanden. Der primäre Endpunkt wurde zusammengefasst für vordefinierte Subgruppen und Stratifikationsfaktoren. Die Auswertungen zur Sicherheit, basierend auf dem SAS, beinhalten Analysen zu UE, Laborparametern, EKG, Vitalzeichen und körperlichen Untersuchungen. Die Sicherheitsvariablen wurden deskriptiv zusammengefasst. Es wurden keine statistischen Tests durchgeführt, um die Raten der UE zu vergleichen zwischen den Behandlungsarmen, aufgrund dem Mangel an Power und dem somit vorhandenen Potenzial von fehlerhaften Interpretationen basierend auf wiederholten statistischen Tests, welche die Family-Wise-Error-Rate erhöht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		FAS: Das FAS besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Medikation eingenommen haben. Die ersten 55 Patienten, die randomisiert wurden, werden aus dem FAS ausgeschlossen, aufgrund eines Systemfehlers im IVRS. Patienten im FAS werden zu dem Behandlungsarm zugeordnet, in den sie randomisiert wurden (auch wenn das eingenommene Arzneimittel ein anderes war). PPS: Das PPS ist eine Teilmenge des FAS, bestehend aus den Patienten, die keine relevanten Protokollverletzungen vorweisen, die Potenzial haben, die Ergebnisse aus den primären Analysen zu beeinflussen. SAS: Das SAS besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Medikation eingenommen haben. Patienten, die fälschlicherweise über die gesamte Studiendauer die falsche Medikation erhielten, wurden zusammengefasst in der Behandlung, die sie tatsächlich erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Präspezifizierte Subgruppen: • Rasse: asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. kaukasisch vs. andere • Geschlecht: weiblich vs. männlich • Ethnie: hispanisch/lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch/ lateinamerikanisch • Alter: <35 vs. ≥35 und <50 vs. ≥50 • Geografische Region: Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik • Methode der Insulinverabreichung: MDI vs. CSII • Gebrauch von CGM: ja vs. nein • Baseline HbA1c: ≥7,5% und <9,0% vs. ≥9,0% und <10,5% • BMI: ≤23 kg/m^2 vs. >23 kg/m^2 - ≤25 kg/m^2 vs. >25 kg/m^2 - ≤27 kg/m^2 vs.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		>27 kg/m² - ≤30 kg/m² vs. >30 kg/m²
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	Insulin+Dapagliflozin 5 mg vs. Insulin+Dapagliflozin 10 mg vs. Insulin+Placebo: a) 277 vs. 296 vs. 260 b) 277 vs. 296 vs. 260 c) 259 vs. 259 vs. 260
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (63)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 11.11.2014 Letzte Visite des letzten Patienten: 25.08.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; CrCl: Kreatinin-Clearance; CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-3L: Euro Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels; FAS: Full Analysis Set; FPG: Nüchternplasmaglukose; GLP: Glucagon-like Peptide; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HIV: Human Immunodeficiency Virus; ITT: Intention to treat; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; MAGE: Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion; MDI: Multiple Daily Injections; MMRM: Repeated-Measurements-Modell; MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young; PPS: Per Protocol Set; SAS: Safety Analysis Set; SGLT: Natrium-Glukose-Cotransporter; SMBG: Self-Monitoring of Blood Glucose; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TB: Total Bilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal

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

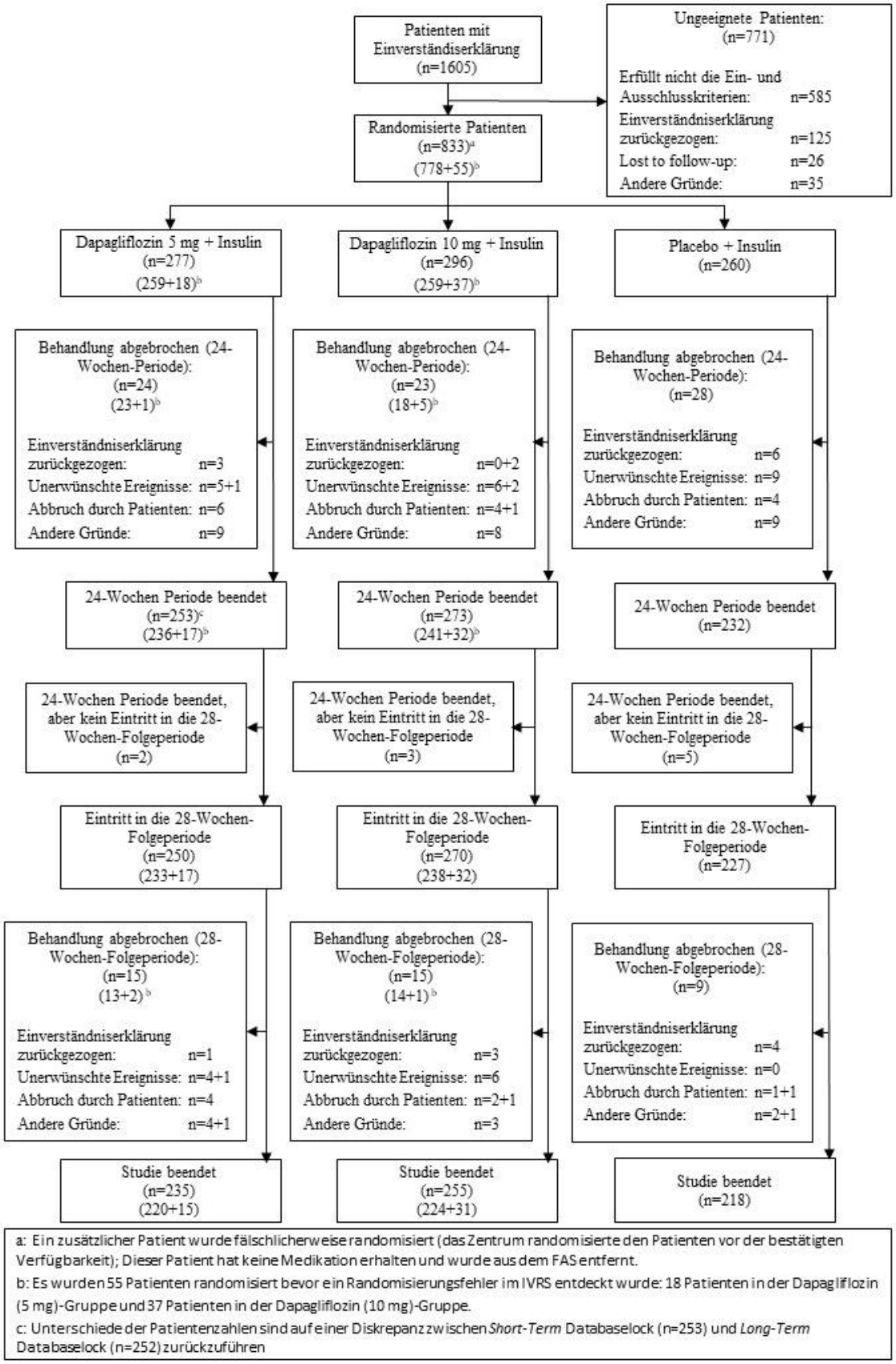

Abbildung 63: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DEPICT 1

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DEPICT 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DEPICT 2 (MB102230) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Insulin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, Parallel-Design, doppelblind, placebokontrolliert, Phase-III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 3 (06.05.2015):** • Entfernung des Ausschlusskriteriums, dass der HbA1c nicht mehr als 0,5% während der Lead-in-Periode fallen darf • Kriterien zum Monitoring und zu Patienten mit erhöhten Leberwerten, die die Studie abbrechen, wurden mit den Kriterien der hepatischen Beurteilung abgestimmt • Hinzufügung eines 7-Tage-Fensters zur Lead-in-Periode für Patienten, die einen Wiederholungstest für den HbA1c-Wert haben **Amendment 5 (18.05.2016):** • Das obere Ende der HbA1c-Einschlusskriterien wurde von ≤10,7% auf ≤10,5% reduziert, um konsistent zwischen den Studien zu bleiben • Die zu berechnenden ITT-Analysen und Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt wurden hinzugefügt • Die Single-Step-Dunnet-Prozedur wurde mit der Dunnet-Tamhane-Step-up-Prozedur ausgetauscht, für eine erhöhte Power • Austausch des Randomised Set durch das FAS, um konsistent zwischen den Studien zu bleiben
4	Probanden / Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:**
		• Unterschriebene Einverständniserklärung
		• Männer und Frauen mit Alter ≥18 und ≤75 Jahren
		• Diagnose einer T1DM mit zentraler Laboruntersuchung von C-Peptid <0,7 ng/mL (oder <0,23 nmol/L)
		• Gebrauch von Insulin seit mindestens 12 Monaten vor dem Screening
		  ○ Methode der Insulinverabreichung (MDI oder CSII) muss seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening unverändert sein
		  ○ Patienten müssen eine gesamte Insulindosis von ≥0,3 IU/kg/Tag aufweisen seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening
		  ○ Falls der Patient mittels MDI Insulin verabreicht, muss dieser mindestens 3 Injektionen pro Tag erhalten
		• HbA1c-Eignungskriterien enthalten:
		  ○ Screening: HbA1C ≥7,7% und ≤11,0% gemessen durch das Zentrallabor
		  ○ Eine Woche vor der ersten Visite: HbA1c ≥7,5% und ≤10,5% gemessen durch das Zentrallabor
		• BMI ≥18,5 kg/m^2
		• Frauen im gebärfähigem Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest innerhalb 24 Stunden vor dem Start der Vergabe des Arzneimittels vorzeigen
		• Frauen dürfen nicht stillen
		• Männer und Frauen im gebärfähigem Alter müssen zustimmen den Anweisungen zu den Methoden der Schwangerschaftsverhütung gemäß Studie zu befolgen
		• Der Patient war zuvor noch nicht angemeldet für die Studie
		
		Ausschlusskriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ausschlusskriterien bezüglich der medizinischen Vergangenheit: ○ Vorhergehende T2DM; MODY, Pankreasoperation, chronische Pankreatitis oder andere pankreatische Erkrankungen, die zu einer Verringerung der β-Zell-Kapazitäten führen könnten ○ Vorhergehende Diabetes-Ketoazidose, die einen medizinischen Eingriff erfordert innerhalb eines Monats vor dem Screening ○ Vorhergehende Krankenhausaufnahme zur glykämischen Kontrolle (entweder Hyperglykämie oder Hypoglykämie) innerhalb eines Monats vor dem Screening ○ Häufige Episoden von schweren Hypoglykämien, definiert als mehr als eine Episode, die ärztliche Betreuung, Notfallversorgung und/oder Glukagon-Therapie benötigt, verabreicht durch eine dritte Person innerhalb eines Monats vor dem Screening ○ Symptome eines schlecht kontrollierten Diabetes, einschließlich (aber nicht begrenzt) ausgeprägter Polyurie und Polydipsie mit mehr als 10%igem Gewichtsverlust innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening, oder anderen Anzeichen und Symptomen ○ Vorgeschichte einer Addison-Krankheit oder chronischer Nebenniereninsuffizienz ○ Vorgeschichte einer Diabetes insipidus ○ Vorhergehende bariatrische Operation oder Magenband innerhalb 12 Monate vor dem Screening ○ Der Patient ist derzeit alkohol- oder drogenabhängig oder war dies innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Visite

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verbotene Medikationen ○ Vorheriger Gebrauch von Dapagliflozin und/oder eines anderen SGLT-2-Inhibitors ○ Gebrauch von GLP-1-Analoga innerhalb der folgenden Zeitspannen vor dem Screening ▪ 1 Monat für tägliche oder zweimal tägliche Verabreichung ▪ 2 Monate für wöchentliche Verabreichung ○ Gebrauch von Insulin sensitiven Mitteln, wie Metformin und/oder Thiazolidindione, innerhalb zwei Monate vor dem Screening ○ Ersatz oder chronische systemische Kortikosteroid-Therapie, definiert als eine Dosis von systemischem Kortikosteroid, die >4 Wochen innerhalb der letzten 3 Monate vor der ersten Visite eingenommen wurde ○ Verabreichung eines beliebigen anderen Prüfpräparats innerhalb 30 Tage vor dem Screening • Nebenläufige Erkrankungen: ○ Einer der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb 6 Monate vor dem Screening ▪ Herzinfarkt ▪ Herzchirurgie oder Revaskularisation ▪ Instabile Angina ▪ Instabile Herzinsuffizienz ▪ Instabile Herzinsuffizienz nach New York Heart Association Klassifizierung III oder IV ▪ Vorübergehende Durchblutungsstörung oder signifikante zerebrovaskuläre Erkrankung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Instabile oder zuvor nicht diagnostizierte Arrhythmie ○ Vorhergehende instabile oder rapid fortschreitende Nierenerkrankung, angeborene renale Glukosurie oder Nierentransplantat ○ Signifikante Lebererkrankungen, einschließlich (aber nicht begrenzt) chronische aktive Hepatitis und/oder schwere hepatische Insuffizienzen ○ Hämatologische und onkologische Erkrankungen: ▪ Vorhergehende Hämoglobinopathien, mit der Ausnahme von Sichelzellanlagen, unbedeutender Thalassämie, oder chronischer oder rezidivierender Hämolyse ▪ Bekannte Immunschwäche, einschließlich (aber nicht begrenzt) Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen oder HIV-positiv sind ▪ Blutspenden, Bluttransfusionen oder Teilnahme an einer klinischen Studie, die >400 mL Blut benötigte, innerhalb der letzten 8 Wochen vor dem Screening ▪ Bösartiger Tumor innerhalb 5 Jahre vor dem Screening ▪ Vorhergehender Blasenkrebs ▪ Vorhergehende Strahlentherapie am Unterleib oder Becken zu jeglicher Zeit • Laborbefunde: ○ AST >3x ULN ○ ALT >3x ULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Serum TB >2x ULN, außer ausschließlich durch Gilbert-Syndrom ausgelöst ○ CrCl <60 ml/min ○ Hämoglobin ≤11,0 g/dL für Männer; Hämoglobin ≤10,0 g/dL für Frauen ○ Positiv getestet auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Anti-Hepatitis-C-Virus Antikörper ○ Abnormales freies T4 • Weitere Ausschlusskriterien: ○ Allergien oder Kontraindikation zu den Inhaltsstoffen von Dapagliflozin oder Insulin ○ Schwangere oder stillende Frauen ○ Häftlinge oder Patienten, die zwangsweise inhaftiert werden, einschließlich zur Behandlung einer psychiatrischen oder körperlichen Erkrankung ○ Patienten, die an einem kommerziellen Gewichtsabnahme-Programm oder intensivem Trainingsprogramm teilnehmen ○ Jegliche instabile endokrine, psychiatrische oder rheumatische Erkrankung, beurteilt durch den Prüfarzt ○ Patienten mit Volumendepletion. Patienten mit Gefährdung für Volumendepletion aufgrund von Begleitumständen ○ Der Patient ist, nach Meinung des Prüfarztes, unfähig dem Studienprotokoll zu folgen oder ist nicht fähig sich eine subkutane Insulin-Injektion selbst zu verabreichen oder eine Insulinpumpe handzuhaben oder besitzt einen schweren medizinischen oder psychologischen Zustand, der die Interpretation der Wirksamkeit oder Sicherheit der Daten beeinflussen könnte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Der Patient ist ein teilnehmender Prüfarzt, Studienkoordinator, Angestellter eines Prüfarztes oder direktes Familienmitglied eines beliebigen Vorhergenannten ○ Angestellte von Bristol-Myers Squibb oder AstraZeneca ○ Jegliche klinische Kondition oder klinisch signifikante Abnormalität, in einem beliebigem Laborwert
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 148 Zentren in 13 Ländern (Argentinien, Belgien, Chile, Deutschland, Großbritannien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1. Dapagliflozin 5 mg (oral, einmal täglich) +Insulin 2. Dapagliflozin 10 mg (oral, einmal täglich) +Insulin 3. Placebo (oral, einmal täglich) +Insulin Dauer der Behandlung: 52 Wochen +4 Wochen Follow-up
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	**Primärer Endpunkt:** Untersuchung der Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis zu Woche 24 bei doppelblinder Behandlung mit 5 mg oder 10 mg Dapagliflozin plus regulierbarem Insulin vs. Placebo plus regulierbarem Insulin **Sekundäre Endpunkte:** <u>Wirksamkeit:</u> Sechs sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit erhalten besondere Berücksichtigung in dieser Studie, zusätzlich zum primären Endpunkt: • Prozentuale Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in der täglichen Gesamtdosis von Insulin • Prozentuale Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im Körpergewicht • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im mittlerem Blutzucker, gemessen durch regelmäßige Glukosemessungen (CGM)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in der MAGE des mittleren Blutzuckers • Prozentuale Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im mittlerem Blutzucker, gemessen durch CGM, welcher im Intervall >70 mg/dL und ≤180 mg/dL liegt • Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Reduktion erreichen von Studienbeginn zu Woche 24 ≥0,5% ohne schwere hypoglykämische Ereignisse <u>Sicherheit:</u> • Anteil an Patienten mit einem hypoglykämischen Ereignis und die Häufigkeit und Schwere der hypoglykämischen Ereignisse • Beurteilung der Sicherheit und Toleranz durch Bewertung der unerwünschten Ereignisse, Vitalparameter, diabetischen Ketoazidose Ereignisse, Befunde aus ärztlichen Untersuchungen, EKG und Laborparametern <u>Weitere/Exploratorische Endpunkte:</u> • Anteil an Patienten, die eine HbA1c-Reduktion erreichen von Studienbeginn zu Woche 24 ≥0,5% • Anteil an Patienten mit HbA1c <7,0% von Studienbeginn zu Woche 24 • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 des FPG • Prozentuale Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 des mittleren Blutzuckers, gemessen durch CGM, welche in einem hypoglykämischen Intervall ≤70 mg/dL liegen • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 des systolischen Blutdrucks im Sitzen, definiert als sitzender systolischer Blutdruck ≥140 mmHg und/oder sitzender diastolischer Blutdruck ≥90 mmHg

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in den durchschnittlichen Glukosewerten, gemessen durch 6-Punkt-SMBG • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in postprandialen Glukosewerten, gemessen durch 6-Punkt-SMBG • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in postprandialen Glukosewerten, gemessen durch CGM • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 in der Standardabweichung der 24-Stunden-Glukosemessung, gemessen durch CGM • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im Gesundheitsstatus, gemessen durch den EQ-5D-3L-Fragebogen • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im Summenscore der Behandlungszufriedenheit und Scores der wahrgenommenen Häufigkeit der Hyperglykämien und Hypoglykämien, gemessen durch den DTSQs • Veränderung von Studienbeginn zu Woche 24 im Summenscore der Angst vor Hypoglykämien gemessen durch den HFS-II Worry Subscale • Vergleich der Anzahl der nicht schweren hypoglykämischen Ereignissen pro Patient, welche eine HbA1c-Reduktion von ≥0,5% erreichten von Studienbeginn zu Woche 24 • Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Dapagliflozin plus regulierbarem Insulin vs. Placebo plus regulierbarem Insulin nach 52 Wochen Behandlung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Studienziel ist die Veränderung in HBA1c von Baseline zu Woche 24. Mit 243 Patienten pro Behandlungsarm, die sowohl einen Ausgangswert als auch mindestens einen Post-Baseline-Wert aufweisen, gibt es eine Power von ca. 90%,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		um einen Unterschied der Mittelwerte von 0,35% nachzuweisen zwischen den Dapagliflozin-Behandlungsarmen und Placebo bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,0262 (basierend auf der Dunnet-Tanhame-Step-up-Prozedur), angenommen eine Standardabweichung von 1,1%. Angenommen, dass 5% der Patienten keinen Post-Baseline-Wert aufweisen können, werden insgesamt 768 Patienten (256 Patienten pro Behandlungsarm) benötigt, um sie in den jeweiligen Dapagliflozin- und Placebo-Behandlungsarm im Verhältnis 1:1:1 zu randomisieren. Aufgrund von gesetzlichen Auflagen werden ca. 160 Patienten aus Japan eingeschlossen (von der gesamten Population von 768 Patienten).
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	Beim Screening wurde jedem Patienten eine eindeutige sequentielle Patientennummer zugewiesen mittels IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den drei Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Eine Stratifizierung wurde mittels der folgenden Faktoren durchgeführt, um eine gleiche Verteilung in allen Studienarmen sicherzustellen: • Derzeitiger Gebrauch von CGM (ja oder nein) • Methode der Insulinverabreichung zu Beginn der Studie (MDI oder CSII) • Anfangswert: HbA1c ≥7,5% und <9,0% vs. ≥9,0% und ≤10,5%
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 IWRS/IVRS durchgeführt.
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	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 Verblindung durch Randomisierung und identische Studienmedikation (Double-dummy-Technik)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem FAS. Der primäre Endpunkt wurde zusätzlich mittels PPS analysiert, falls mehr als 10% der FAS-Patienten in einem beliebigen Behandlungsarm relevante Abweichungen vom Protokoll aufweisen. Behandlungseffekte wurden paarweise über die Behandlungsarme bestimmt: die zwei Dapagliflozin-Behandlungsarme vs. Placebo. Es wurden keine statistischen Analysen zwischen den beiden Dapagliflozin Behandlungsarmen durchgeführt. Um den Typ-I-Fehler von 5% für den Endpunkt aufrechtzuerhalten, wurde die Dunnet-Tanhame-Step-up-Prozedur verwendet. Bei Verwendung der Dunnet-Tanhame-Prozedur wird eine statistische Signifikanz für beide Dosen bei einem zweiseitigem 5%-Niveau festgestellt, falls die zweiseitigen p-Werte aus beiden paarweisen Vergleichen kleiner als 5% waren. Falls der größere p-Wert der beiden paarweisen Vergleiche größer als 5% und der kleinere p-Wert kleiner als 2,62% war, kann eine statistische Signifikanz für den letztgenannten Vergleich gezeigt werden. Statistische Tests für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden lediglich berechnet, falls eine statistisch signifikante Differenz im primären Endpunkt für beide paarweisen Vergleiche gezeigt werden konnte. Dieselbe Dunnet-Tanhame-Step-up-Prozedur wurde für die sekundären Endpunkte angewendet. Für die sekundären und explorativen Endpunkte wurden Punktschätzer und zweiseitige KI für die mittlere Veränderung innerhalb der Behandlungsgruppen, sowie die Differenzen in den mittleren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderungen zwischen den Dapagliflozin-Behandlungsarmen und Placebo berechnet. Für die sekundären Endpunkte wurden t-Statistiken, entsprechend der Typ-III-Fehlerquadratsumme für die Differenzen im Least-Squares-Mean, zwischen den Dapagliflozin-Behandlungsarmen und Placebo berechnet. Für die explorativen Endpunkte wurden keine p-Werte berechnet. Der primäre Endpunkt, die absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn zu Woche 24 wird mit Hilfe einer direkten Likelihood-Schätzung analysiert, unter Verwendung eines MMRM. Das Modell beinhaltet die kategorialen fixed Effects Behandlung, Woche, Randomisierung-Stratifikationsfaktor und Behandlung-Woche-Interaktion, sowie die stetigen fixed Effects Ausgangswert und Ausgangswert-Woche-Interaktion. Die prozentualen Veränderungen vom Ausgangswert zu Woche 24 wurden ebenfalls mit einem MMRM berechnet, ähnlich zu dem des primären Endpunkts. Der Anteil der Patienten, die eine HbA1c-Reduktion erreichten ≥0,5% ohne schwere Hypoglykämie, wurde mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für Randomisierung-Stratifikationsfaktor und Ausgangswerte berechnet. Deskriptive Statistiken für stetige Variablen in Form von absoluter und prozentualer Veränderung werden für jeden Behandlungsarm und im Gesamten bereitgestellt. Deskriptive Statistiken für kategoriale Variablen in Form von Häufigkeiten und prozentualen Anteilen werden für jeden Behandlungsarm und im Gesamten bereitgestellt, sofern vorhanden. Der primäre Endpunkt wurde zusammengefasst für vordefinierte Subgruppen und Stratifikationsfaktoren. Die Auswertungen zur Sicherheit, basierend auf dem SAS, beinhalten Analysen zu UE, Laborparametern, EKG, Vitalzeichen und körperlichen Untersuchungen. Die Sicherheitsvariablen wurden deskriptiv zusammengefasst. Es wurden keine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		statistischen Tests durchgeführt, um die Raten der UE zu vergleichen zwischen den Behandlungsarmen, aufgrund dem Mangel an Power und dem somit vorhandenen Potenzial von fehlerhaften Interpretationen basierend auf wiederholten statistischen Tests, welche die Family-Wise-Error-Rate erhöht. <u>FAS:</u> Das FAS besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Medikation eingenommen haben. Patienten im FAS werden zu dem Behandlungsarm zugeordnet, in den sie randomisiert wurden (auch wenn das eingenommene Arzneimittel ein anderes war). <u>PPS:</u> Das PPS ist eine Teilmenge des FAS, bestehend aus den Patienten, die keine relevanten Protokollverletzungen vorweisen, die Potenzial haben, die Ergebnisse aus den primären Analysen zu beeinflussen. <u>SAS:</u> Das SAS besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Medikation eingenommen haben. Patienten, die fälschlicherweise über die gesamte Studiendauer die falsche Medikation erhielten, wurden zusammengefasst in der Behandlung, die sie tatsächlich erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Präspezifizierte Subgruppen: • Rasse 1: asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. kaukasisch vs. andere • Rasse 2: Japaner vs. Nicht-Japaner • Geschlecht: weiblich vs. männlich • Ethnie: hispanisch/lateinamerikanisch vs. nicht hispanisch/ lateinamerikanisch • Alter: <35 vs. ≥35 und <50 vs. ≥50 • Geografische Region: Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik • Methode der Insulinverabreichung: MDI vs. CSII

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gebrauch von CGM: ja vs. nein • Baseline HbA1c: ≥7,5% und <9,0% vs. ≥9,0% und <10,5% • BMI: ≤23 kg/m² vs. >23 kg/m² - ≤25 kg/m² vs. >25 kg/m² - ≤27 kg/m² vs. >27 kg/m² - ≤30 kg/m² vs. >30 kg/m²
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	Insulin+Dapagliflozin 5 mg vs. Insulin+Dapagliflozin 10 mg vs. Insulin+Placebo: a) 271 vs. 270 vs. 272 b) 271 vs. 270 vs. 272 c) 271 vs. 270 vs. 272
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 64)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 08.07.2015 Letzte Visite des letzten Patienten: 18.07.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CGM: Kontinuierliche Glukosemessung; CrCl: Kreatinin-Clearance; CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-3L: Euro Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels; FAS: Full Analysis Set; FPG: Nüchternplasmaglukose; GLP: Glucagon-like Peptide; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey; HIV: Human Immunodeficiency Virus; ITT: Intention to treat; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; MAGE: Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion; MDI: Multiple Daily Injections; MMRM: Repeated-Measurements-Modell; MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young; PPS: Per Protocol Set; SAS: Safety Analysis Set; SGLT: Natrium-Glukose-Cotransporter; SMBG: Self-Monitoring Blood Glucose; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TB: Total Bilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal

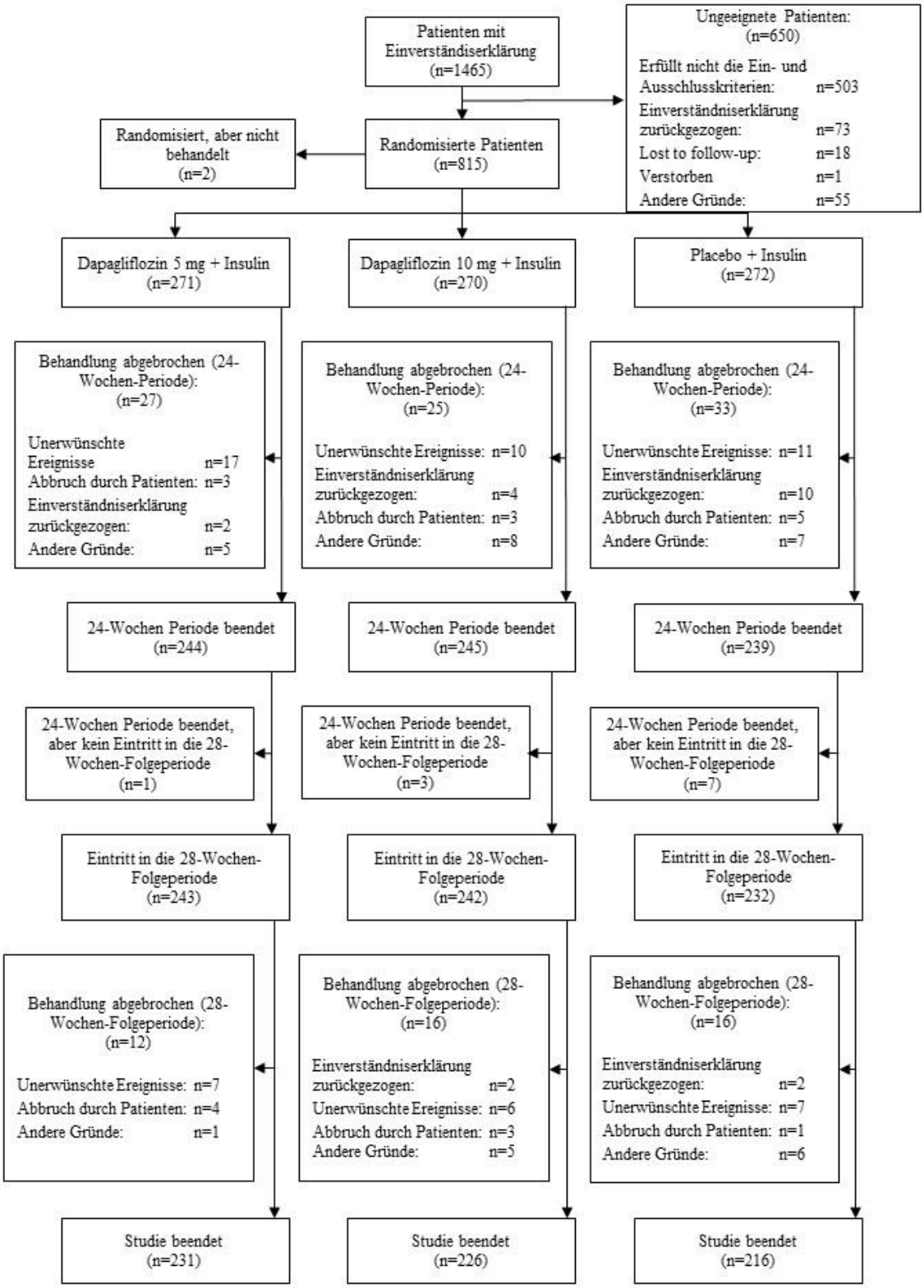

Abbildung 64: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DEPICT 2

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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DEPICT 1

Studie: DEPICT 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht, SAP und Studienprotokoll der Studie DEPICT 1	CSR_D1

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: Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der 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: Glykämische Variabilität

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: Wahrnehmung von Hyperglykämien und 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: Insulindosisreduktion

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: Therapiezufriedenheit

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gesundheitszustand

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: 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.

Studie: DEPICT 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht, SAP und Studienprotokoll der Studie DEPICT 1	CSR_D2

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:

<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; 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)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Glykämische Variabilität

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Wahrnehmung von Hyperglykämien und 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Insulindosisreduktion

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Therapiezufriedenheit

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gesundheitszustand

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

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: