

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

*Dapagliflozin + Metformin  
(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten /  
Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und  
AstraZeneca GmbH

### **Modul 4 A**

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei  
erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als  
Ergänzung zu Diät und Bewegung*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	39
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	81
4.3.1.3.1.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT.....	81
4.3.1.3.1.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	81
4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien – RCT.....	88

4.3.1.3.1.4	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien .....	96
4.3.1.3.1.5	Gewichtsveränderung – RCT .....	100
4.3.1.3.1.6	Blutdrucksenkung – RCT .....	107
4.3.1.3.1.7	Therapiezufriedenheit (DTSQ) – RCT .....	113
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	117
4.3.1.3.1.9	Kardiale Ereignisse – RCT .....	123
4.3.1.3.1.10	Erkrankungen des Nervensystems – RCT .....	127
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	131
4.3.1.3.2.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) .....	134
4.3.1.3.2.2	Hypoglykämien .....	139
4.3.1.3.2.3	Gewichtsveränderung .....	143
4.3.1.3.2.4	Blutdrucksenkung .....	147
4.3.1.3.2.5	Therapiezufriedenheit .....	152
4.3.1.3.2.6	Unerwünschte Ereignisse .....	154
4.3.1.3.2.7	Kardiale Ereignisse .....	159
4.3.1.3.2.8	Erkrankungen des Nervensystems .....	161
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	164
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	173
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	173
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	173
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	173
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	174
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	174
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	176
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	177
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	177
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	177
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	178
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	178
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	179
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	179
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	179
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	180
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	180
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	180
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	181
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	181
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	181
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	181
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	186
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	201

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	202
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	202
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	202
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	202
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	203
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	205
4.7	Referenzliste.....	206
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>231</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>237</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>239</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>240</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>246</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>257</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4–1: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Dapagliflozin + Metformin alleine gegen Metformin + Sulfonylharnstoff .....	28
Tabelle 4–2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .....	36
Tabelle 4–3: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien .....	47
Tabelle 4–4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4–5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4–6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4–7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4–8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4–9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4–10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4–11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4–12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	73
Tabelle 4–13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	74
Tabelle 4–14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Dosierung im RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	74
Tabelle 4–15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4–16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4–17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4–18: Operationalisierung von „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ .....	82
Tabelle 4–19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83

Tabelle 4–20: Ergebnisse für „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	84
Tabelle 4–21: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	86
Tabelle 4–22: Operationalisierung von Hypoglykämien .....	89
Tabelle 4–23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4–24: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	90
Tabelle 4–25: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien .....	97
Tabelle 4–26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4–27: Ergebnisse für „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	98
Tabelle 4–28: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	101
Tabelle 4–29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4–30: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	103
Tabelle 4–31: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 5$ % Gewichtsreduktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	104
Tabelle 4–32: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 5$ % Gewichtszunahme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	104
Tabelle 4–33: Operationalisierung von Blutdrucksenkung.....	108
Tabelle 4–34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdrucksenkung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4–35: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	110
Tabelle 4–36: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit (DTSQ).....	114
Tabelle 4–37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapiezufriedenheit (DTSQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4–38: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit (DTSQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	115
Tabelle 4–39: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse .....	118
Tabelle 4–40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4–41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	119

Tabelle 4–42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	121
Tabelle 4–43: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse.....	124
Tabelle 4–44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiale Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4–45: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	125
Tabelle 4–46: Operationalisierung von Erkrankungen des Nervensystems.....	128
Tabelle 4–47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erkrankungen des Nervensystems in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4–48: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	129
Tabelle 4–49: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (Studienpopulation).....	132
Tabelle 4–50: Ergebnisse für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker (FPG), Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208.....	134
Tabelle 4–51: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	136
Tabelle 4–52: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208 .....	139
Tabelle 4–53: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	142
Tabelle 4–54: Ergebnisse für den Endpunkt Gewichtsveränderung stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208 .....	143
Tabelle 4–55: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	145
Tabelle 4–56: Ergebnisse für den Endpunkt Blutdrucksenkung stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208 .....	147
Tabelle 4–57: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	149
Tabelle 4–58: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiezufriedenheit stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52 .....	152
Tabelle 4–59: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	153

Tabelle 4–60: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208 .....	154
Tabelle 4–61: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	157
Tabelle 4–62: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208 .....	159
Tabelle 4–63: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) .....	160
Tabelle 4–64: Ergebnisse für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208 .....	161
Tabelle 4–65: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	162
Tabelle 4–66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	174
Tabelle 4–67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	174
Tabelle 4–68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	175
Tabelle 4–69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	175
Tabelle 4–70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	176
Tabelle 4–71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	178
Tabelle 4–72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	178
Tabelle 4–73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	179
Tabelle 4–74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen.....	180
Tabelle 4–75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	202
Tabelle 4–76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00004.....	247
Tabelle 4–77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00004 .....	258

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	87
Abbildung 3: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker $\leq 50$ mg/dL) unter Dapagliflozin + Metformin versus Glipizid + Metformin kumulativ im Zeitverlauf der Studie D1690C00004 bis 208 Wochen (kumulative Anzahl Ereignisse) .....	93
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	95
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	100
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	105
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	112
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	116
Abbildung 9: Die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen aber auch mit Hypoglykämien unterscheidet sich nicht zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen. (Bristol-Myers Squibb Company, 2010) .....	120
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	122
Abbildung 11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	126
Abbildung 12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	130
Abbildung 13: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00004 .....	256

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ANCOVA	Analysis of covariance
ARR	Absolute Risiko Reduktion
AUC	Area under the curve
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca
BMI	Body-Mass-Index
BID	zweimal täglich
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
DTSQc	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, <i>Change-Version</i>
DTSQs	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, <i>Status-Version</i>
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
FEM	Fixed Effect Model
FFS	Freie Fettsäuren
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HIV	Human immunodeficiency virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomized Controlled Trial Number

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
LOCF	Last observation carried forward
LT	Long term
MCMC	Markov-Chain-Monte-Carlo
MTC	Mixed Treatment Comparison (Netzwerk-Meta-Analyse)
MWD	Mittelwertdifferenz
NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
oGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
OR	Odds ratio
PPG	Postprandial glucose
RCT	Randomized Controlled Trial
RSA-ÄndV	Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
REM	Random Effect Model
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Glucose Co-Transporter 2
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TC	Totale Cholesterol
TG	Triglyzerid
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyroid stimulierendes Hormon
UACR	Urin Albumin Kreatin Verhältnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper limit of normal
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization
XR	Extended release

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Kodierung A stellt den medizinischen Zusatznutzen der Kombinationstherapie Dapagliflozin mit dem oralen Antidiabetikum Metformin (Xigduo<sup>®</sup>) alleine (im Folgenden auch kurz „Fixkombination“ genannt) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus einem Sulfonylharnstoff und Metformin dar.

Es ergibt sich die folgende Fragestellung: Ist basierend auf den Daten aus RCTs für Dapagliflozin + Metformin alleine in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgte in der Teilpopulation, die gemäß der Fachinformation für eine Therapie mit Xigduo<sup>®</sup> empfohlen ist (im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika) und welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat. Diese Teilpopulation wurde zum Zweck dieser Nutzenbewertung *post-hoc* ausgewertet (=Zielpopulation).

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

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
  - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
  - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
  - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
  - Amputationen
  - Hyperosmolare Komata

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
  - Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen
  - Todesfälle
- HbA1c\*
- Blutdrucksenkung\*
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

\* Surrogatendpunkt

Angaben zum Surrogatendpunkt HbA1c- (glykiertes Hämoglobin) Wert werden als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin + Metformin und der Tatsache, dass Hypertonie einen zusätzlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt, wurden zudem die Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für den Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

### Datenquellen

Alle verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zu bewertenden Indikation wurden anhand einer umfassenden Informationsbeschaffung identifiziert (Abschnitt 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1).

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden die Daten der direkt vergleichenden randomisierten Phase III-Studie D1690C00004 mit der Kombination aus Dapagliflozin + Metformin alleine gegen die Kombination aus Metformin + Sulfonylharnstoff herangezogen (AstraZeneca, 2010; AstraZeneca, 2011; AstraZeneca, 2013a). Die Originaldaten dieser Studie wurden für diese Nutzenbewertung zusätzlich für die Patientenpopulation, welche sich gemäß der gültigen Zulassung von Dapagliflozin + Metformin für eine Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin eignet, ausgewertet. Dies sind die Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. einer

Kreatinin-clearance  $\geq 60$  mL/min, die  $< 75$  Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren und die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten haben. Diese Teilpopulation wurde zum Zweck dieser Nutzenbewertung *post-hoc* ausgewertet (=Zielpopulation).

Da eine direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleiches verzichtet und damit auch keine systematische Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt.

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Dapagliflozin + Metformin wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren einerseits interne Informationssysteme und Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, *NHS Economic Evaluation Database* (NHSEED), *Health Technology Assessment Database* (INAHTA) und den *Cochrane*-Datenbanken (*Database of Abstracts of Reviews of Effects* (CDAR94), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR93), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR93)) durchgeführt.

Zum zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den öffentlich verfügbaren Studienregistern *ClinicalTrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), *EU Clinical Trials Register* ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), der Datenbank zu in Deutschland genehmigten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln PharmNetBund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) und dem *International Clinical Trials Registry Platform* Suchportal der WHO (*ICTRP Search Portal*; [www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp)).

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zum Beleg des Zusatznutzens der Behandlung mit Dapagliflozin in der Fixkombination mit Metformin sind in Tabelle 4–2 dargestellt.

### **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.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurden jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede

Operationalisierung getrennt betrachtet. Auf Studienebene wurden folgende Verzerrungsaspekte betrachtet: Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes und ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auf Endpunktebene wurden, wie vorgegeben, die Aspekte Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des *Intention-to-treat*-(ITT) Prinzips und ergebnisgesteuerte Berichterstattung berücksichtigt sowie die Behandlung fehlender Werte und *Drop-outs*.

Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung, sondern wird in Sensitivitätsanalysen adressiert, dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Mit den Ausnahmen der alleinigen Betrachtung des HbA1c-Wertes sowie der Änderung im systolischen und diastolischen Blutdruck wurde jeder der in der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des *odds ratio* (OR) zusammengefasst. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder im Falle hoher Ereignisraten, wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das relative Risiko [RR]) und für Sensitivitätsanalysen verwendet. Diese Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen oder standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' *g*) berechnet.

### ***Meta-Analysen und Indirekte Vergleiche***

Für den Vergleich von Dapagliflozin + Metformin gegen Metformin + Sulfonylharnstoff wurde weder eine Meta-Analyse noch ein indirekter Vergleich durchgeführt, da eine für die Fragestellung relevante direkt vergleichende Studie vorliegt.

### ***Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen***

Zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik wurden neben den primären Analysen (*Last observation carried forward*, LOCF-Methode) auch *Repeated-Measurements*-Analysen als Sensitivitätsanalysen dargestellt. Bei Nichtvorliegen der LOCF-Werte, wurde nur auf die Werte aus der *Repeated-Measurements*-Analyse zurückgegriffen.

Für die Zielpopulation gemäß Zulassung wurden die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen (Geschlecht [männlich/weiblich] und Alter [ $<65$  Jahre und  $\geq 65$  bis  $<75$  Jahre], Land, Nüchternblutzucker (FPG) bei Randomisierung [ $<160$  mg/dL und  $\geq 160$  mg/dL]) wurden mittels Stratifikation und eines Interaktionstests bewertet. Diese wurden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Zentrum wurden die Subgruppenanalysen nicht auf Zentrebene durchgeführt respektive dargestellt.

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

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Zu einigen der Zielgrößen liegen keine Daten aus relevanten Studien mit diesbezüglich adäquater Endpunkterhebung vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare Komata und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die in der folgenden Beschreibung des medizinischen Zusatznutzens betrachteten Ergebnisse beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung (Typ-2-Diabetiker, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. Kreatinin-clearance  $<60$  mL/min, Patienten, die  $\geq 75$  Jahre alt sind bzw. mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren), welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat (Zielpopulation).

Dapagliflozin wurde in der hier dargestellten Studie D1690C00004 in einem mit der EMA abgestimmten Titrationsschema von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg verwendet und Glipizid in einem Auftitrationsschema von 5 mg, 10 mg und 20 mg. Im IQWiG-Addendum zu Dapagliflozin wurde auf die Abweichung zur Fachinformation hingewiesen und die Studie unter anderem aus diesen Gründen zurückgewiesen, da der Einfluss auf die Hypoglykämien nicht abschätzbar sei. Ebenso wurde die Vortherapie der Patienten mit Metformin kritisiert. Die Zulassungsstudie D1690C00004 ist für die Nutzenbewertung geeignet, da:

- das Design mit der EMA vor Studienbeginn abgestimmt wurde;
- die EMA das Design explizit als adäquat gewertet und bei der Erteilung der Zulassung berücksichtigt hat;
- die Zulassungsstudien bei der frühen Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollen (vgl. AM-NutzenVO § 5 Abs. 3) (Bundesministerium der Justiz, 2010);
- bei der Betrachtung der Standardisierung der Metformin- Dosierung zu beachten ist, dass:
  - ausschließlich Patienten mit einer Dosierung von  $\geq 1700$  mg Metformin in diese Auswertung eingingen;
  - die Dapagliflozin-Fachinformation KEINE regelhafte Aufdosierung von Metformin fordert;
  - die maximal zugelassene Dosierung von Metformin in vielen Ländern (z. B. USA) 2550 mg tgl. beträgt (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/May02/053102/800471e6.pdf>) (Food and Drug Administration (FDA), 2002);
  - die AkdÄ Metformin nur bis zu einer Maximaldosis von 2550 mg empfiehlt (vgl. [http://www.arznei-telegramm.de/html/2001\\_09/0109092\\_02.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2001_09/0109092_02.html)) (Arznei-Telegramm, 2001);
  - in früheren Nutzenbewertungen Metformin Dosierungen von  $\geq 1500$  mg als eine adäquate Annäherung auf die maximal tolerierbare Dosierung akzeptiert wurden (IQWiG, 2012);
- bei der Betrachtung der Dapagliflozin-Dosierung zu beachten ist, dass:
  - die Verträglichkeit von Dapagliflozin 2,5 mg, 5 mg und 10 mg nicht dosisabhängig ist;
  - 10 mg Dapagliflozin die beste Wirksamkeit aufweist (vgl. zu 2,5 und 5 mg) und somit die Titration von Dapagliflozin von 2,5 auf 10 mg den ungünstigsten Fall für Dapagliflozin darstellt;
  - ca. 86,9 % der Studienpopulation nach der Titrationsphase mindestens 34, 86 bzw. 190 Wochen 10 mg Dapagliflozin erhielten. Das ist eine ausreichende Größe der eingeschlossenen Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien der Zielpopulation erfüllen und auch ausreichend Zeit um die Wirksamkeit und Sicherheit von 10 mg Dapagliflozin zu beurteilen;

- bei der Betrachtung der Glipizid-Dosierung zu beachten ist, dass:

- statistisch signifikant mehr Patienten, welche Glipizid 5 mg für 52 Wochen behielten, eine bestätigte Hypoglykämie erlitten
- es aus dem Verfahren zu Saxagliptin und Sitagliptin die Erkenntnis gibt, dass auch bei Verwendung dieser Titrationsstufe (15 mg) Hypoglykämien unter Glipizid nicht verhindert werden können (IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c)

Die Ergebnisse zum **medizinischen Zusatznutzen** basieren auf der direkt vergleichenden RCT D1690C00004, welche die Behandlung von Dapagliflozin + Metformin alleine mit der Behandlung von Metformin + Sulfonylharnstoff vergleicht. In Hinblick auf die Evidenzstufe der RCT (Evidenzstufe Ib) und der hohen Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Dapagliflozin + Metformin im Vergleich zu einem Metformin + Sulfonylharnstoff eine hohe Validität und Aussagekraft. Damit können für alle betrachteten Endpunkte Aussagen gemacht werden, die als Hinweis gewertet werden. In die Nutzenbewertung können nun vorliegende 4-Jahresdaten der randomisierten Studie 004 aufgenommen werden, die zum Zeitpunkt der Bewertung für Dapagliflozin noch nicht zur Verfügung standen. Diese Daten wurden ebenfalls im Rahmen der Neueinrichtung bei der amerikanischen FDA zusammen mit Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt. Insgesamt wurden Daten für mehr als 6000 Patientenjahre und damit 50 % mehr Patientenjahre vorgelegt als bei der FDA-Ersteinreichung. Momentan läuft die Rekrutierung für eine große multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie mit über 17.000 Patienten, in welcher das kardiovaskuläre Profil von Dapagliflozin untersucht wird (DECLARE-TIMI 58) (AstraZeneca, 2013b). Erste Ergebnisse werden im Jahr 2019 erwartet.

Basierend auf der vorgelegten Evidenz und einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung empfahl das wissenschaftliche Gremium der FDA am 12.12.2013 eine Zulassung von Dapagliflozin (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb, 2013). Diesem positiven Votum für die Therapie bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes ergänzend zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle, schloss sich am 8. Januar 2014 auch die FDA an und erteilte somit Farxiga die Zulassung für die USA (Food and Drug Administration (FDA), 2014).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der berichteten Zielgrößen zum medizinischen Nutzen und dann im Anschluss die Ergebnisse zum Zusatznutzen dargestellt. Die hierfür herangezogene Studie wurde mit der freien Kombination von Dapagliflozin und Metformin durchgeführt. Bioäquivalenzstudien zeigten, dass die Fixkombination von Dapagliflozin + Metformin (Xigduo<sup>®</sup>) gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014; European Medicines Agency (EMA), 2014).

**Dapagliflozin + Metformin alleine gegen Metformin + Sulfonylharnstoff**

Zur Prävention von Folgekomplikationen empfiehlt die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele, einen HbA1c im Bereich von 6,5 % bis 7,5 % anzustreben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Dabei sollen Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme) abgewogen werden.

Kann dieser Zielwert unter Metformin alleine als Monotherapie der ersten Wahl, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht erreicht werden, wird eine Zweifachkombination z. B. mit einem anderen oralen Antidiabetikum (OAD) wie einem geeigneten Sulfonylharnstoff empfohlen. Ähnliche Ausführungen zur Individualisierung der Therapieziele finden sich in einem aktuellen Positionspapier der Europäischen und Amerikanischen Diabetesgesellschaften (ADA/EASD *Consensus statement*) (Inzucchi,SE et al., 2012).

In der großen klinischen Studie „*United Kingdom Prospective Diabetes Study*“ (UKPDS) wurde gezeigt, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1 % das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37 % und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16 % verringert (Stratton,IM et al., 2000). In der *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE)-Studie bewirkte die intensivierete antihyperglykämische Therapie eine signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression der Nephropathie und des kombinierten Endpunktes „mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen“ (Patel,A et al., 2008). Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar, insbesondere wenn sie unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien erreicht werden kann.

In Meta-Analysen prospektiv-randomisierter Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes fand sich ferner eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutzuckersenkung (Kelly,TN et al., 2009; Ray,KK et al., 2009). Schließlich legte die *Follow-up*-Untersuchung der Patienten der UKPDS die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutzucker-Einstellung auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann (Holman,RR et al., 2008).

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Niedrige Blutzuckerwerte in der Nacht können Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), insbesondere QTc-Veränderungen, hervorrufen und zu Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzstörungen führen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Frier,BM et al., 2011; Wiesner,T, 2010). Hypoglykämie per se kann ein prädisponierender Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen, wie eine aktuelle epidemiologisches Studie mit 77000 taiwanesischen Patienten zeigte (Hsu,PF et al., 2013).

Bei bestimmten Berufsgruppen (z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten) können Unterzuckerungen nicht nur zur Eigen- sondern auch zur Gefährdung anderer Personen führen. Des Weiteren sind z. B. auch allein lebende Senioren speziell hypoglykämiegefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann sogar zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt (Ehlers,PF, 2011). Aus diesem Grund kann die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff regelhaft zur Notwendigkeit von Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten führen. Aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzucker-Selbstkontrolle angezeigt sein, was eine entsprechende Belastung für den Patienten und auch einen Anstieg der Therapie-assoziierten Kosten bedeutet.

Erschwerend kommt hinzu, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur berichtet werden, so dass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird und dieses Problem in der Realität noch größer ist als allgemein angenommen (Inzucchi,SE et al., 2012). Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar. Nicht zuletzt führen schwere Hypoglykämien regelhaft zu Hospitalisierung und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems (Holstein,A et al., 2003; Holstein,A et al., 2012).

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ-2-Diabetikern wurde in mehreren Studien untersucht (Davis,RE et al., 2005; Lundkvist,J et al., 2005; Pettersson,B et al., 2011; Vexiau,P et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert (Barnett,AH et al., 2010; Davis,RE et al., 2005; Pettersson,B et al., 2011; Vexiau,P et al., 2008). Durch die ständige Angst dieser Patienten, eine Hypoglykämie zu erleiden, kann es zu Beeinträchtigungen des täglichen Soziallebens kommen (Barnett,AH et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Angst vor einer hypoglykämischen Episode kann so groß sein, dass sie zu verminderter Therapieadhärenz führen kann (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Dazu kommt, dass die Patienten durch häufigeres Essen versuchen, den Hypoglykämien entgegenzuwirken, was wiederum bei den meist übergewichtigen Patienten zur Gewichtszunahme führt. Eine bedeutsame Vermeidung der Hypoglykämien kann daher die Lebensqualität der Patienten voraussichtlich deutlich verbessern.

In Hinblick auf die Interpretation der direkten Vergleichsstudie zwischen Dapagliflozin und Glipizid muss somit berücksichtigt werden, dass Probleme der mangelnden Adhärenz in kontrollierten klinischen Studien in der Regel nicht zum Tragen kommen, was möglicherweise zu einer systematischen Überbewertung des Nutzens von Sulfonylharnstoffen in klinischen Studien im Vergleich zur praktischen Therapie führt (Alvarez Guisasola,F et al., 2008).

Nach der Behandlungsphase von 52 Wochen war die **Blutzuckerkontrolle**, gemessen am HbA1c, in den beiden Behandlungsgruppen Dapagliflozin + Metformin und Metformin + Sulfonylharnstoff vergleichbar. Beide Behandlungen konnten den HbA1c-Wert effektiv und klinisch relevant (Reduktion des HbA1c >0,5 %) senken (MWD [95 %-KI]: 0,04 [-0,13; 0,21]). Der blutzuckersenkende Effekt im Vergleich zum Ausgangswert war auch in den Verlängerungsphasen nach 104 und 208 Wochen (2 bzw. 4 Jahren) Studiendauer bei der mit Dapagliflozin + Metformin behandelten Gruppe ähnlich stark ausgeprägt wie bei den Patienten, die mit Metformin + Sulfonylharnstoff behandelt wurden (MWD [95 %-KI]: -0,12 % [-0,16; 0,19] und -0,07 [-0,34; 0,21]). Studienabbrüche aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle waren in der Behandlungsphase von 52 Wochen statistisch signifikant häufiger in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe (OR [95 %-KI]: 0,09 [0,01; 0,72]). Von den Patienten, welche sich für die Verlängerungsphasen I bzw. Verlängerungsphasen II eigneten, brachen in beiden Gruppen vergleichbar viele Patienten ab (OR [95 %-KI]: 0,81 [0,50; 1,31] nach 2 Jahren und OR [95 %-KI]: 0,86 [0,58; 1,28] nach 4 Jahren).

Sowohl in der Behandlungsphase von 52 Wochen als auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin behandelt wurden, signifikant weniger **Hypoglykämien** auftraten als bei mit Metformin + Sulfonylharnstoff behandelten Patienten (OR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,08]) nach 52 Wochen / OR [95 %-KI]: 0,04 [0,02; 0,09] nach 2 Jahren und OR [95 %-KI]: 0,04 [0,02; 0,07] nach 4 Jahren). In der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe gab es auch signifikant weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit dem Blutzucker-Cut-off von  $\leq 50$  mg/dL gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff, sowohl nach 52 als auch nach 2 bzw. 4 Jahren (OR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,24] nach 52 Wochen / OR [95 %-KI]: 0,05 [0,01; 0,20] nach 2 Jahren / OR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,16] nach 4 Jahren).

Schwere Hypoglykämien waren insgesamt selten und wurden bei 1 % der Patienten, die mit Metformin + Sulfonylharnstoff behandelt wurden, beobachtet. Bei den mit Dapagliflozin + Metformin behandelten Patienten trat dieses Ereignis nicht auf. Auch Studienabbrüche aufgrund einer Hypoglykämie traten bei Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin behandelt wurden, nicht auf, wohingegen 5 (2,6 %) Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, die Studie aufgrund einer Hypoglykämie abbrachen.

Dass eine adäquate Langzeitblutzuckerkontrolle über vier Jahre hinweg bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung erreicht werden konnte, ist eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin alleine, so dass sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) ergibt.

Hinsichtlich der **Gewichtsveränderung** zeigte sich in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (MWD

[95 %-KI]: -4,96 kg [-5,70; -4,22]). Dieser signifikante Unterschied blieb auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren erhalten (MWD [95 %-KI]: -5,33 kg [-6,35; -4,30] nach 2 Jahren und -4,92 kg [-6,33; -3,50] nach 4 Jahren). Die mit Dapagliflozin + Metformin behandelten Patienten nahmen in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen im Mittel um 3,72 kg ab, während die mit Metformin + Sulfonylharnstoff behandelten Patienten wie erwartet an Gewicht zunahmen (1,24 kg). Die Gewichtsabnahme unter Dapagliflozin + Metformin blieb auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 respektive 4 Jahren erhalten (-4,26 kg und -3,94 kg), im Gegensatz zur Gewichtszunahme in der Vergleichsgruppe (1,07 kg bzw. 0,98 kg). Eine Gewichtsreduktion von 5-10 % wird bei einem BMI von 25-35 kg/m<sup>2</sup> empfohlen und ist als klinisch relevant anzusehen (IQWiG, 2013a). Zu diesem Ziel kann Dapagliflozin in der fixen Kombination mit Metformin einen wertvollen Beitrag leisten. Der Anteil der Patienten, die mindestens 5 % an Gewicht verloren hatten, war in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe signifikant höher als in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe. Während in der Behandlungsphase von 52 Wochen nur 2,6 % der Patienten aus der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe mindestens 5 % abgenommen hatten, lag der Anteil an Patienten in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bei 33,8 % (OR [95 %-KI]: 18,82 [7,38; 47,98]). In den Verlängerungsphasen nach 2 bzw. 4 Jahren hatten 2,6 % bzw. 4,5 % der Patienten aus der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe und 21,7 % bzw. 15,1 % in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe mindestens 5 % abgenommen. Der Unterschied war auch zu diesen beiden Zeitpunkten signifikant: 2 Jahre (OR [95 %-KI]: 10,21 [3,95; 26,41]) / 4 Jahre (OR [95 %-KI]: 5,45 [2,21; 13,41]). Gleichzeitig nahm ein signifikant größerer Anteil an Patienten in der Gruppe Metformin + Sulfonylharnstoff an Gewicht zu. In Woche 52 nahmen 10,1 % der Patienten mindestens 5 % - relativ zum Ausgangsgewicht – (OR [95 %-KI]: 0,18 [0,062; 0,55]) zu. In Woche 208 waren es immer noch 8,5 % der Patienten (OR [95 %-KI]: 0,05 [0,01; 0,42]).

Die gewichtsreduzierende Eigenschaft von Dapagliflozin + Metformin in der hier diskutierten Studie bestätigt so neben vielen weiteren Dapagliflozin Studien die Ergebnisse der Studie D1690C00012, die speziell darauf ausgelegt war, über 24 Wochen und in einer Verlängerungsphase bis 2 Jahre den Einfluss einer Zugabe von 10 mg Dapagliflozin zu einer Metformin-Therapie auf den primären Endpunkt Gewichtsveränderung zu untersuchen (Bolinder,J et al., 2012; Bolinder,J et al., 2013). In jener placebokontrollierten Studie konnte zudem gezeigt werden, dass der Gewichtsverlust hauptsächlich auf einer Reduktion der Körperfettmasse, d. h. des viszeralen und subkutanen Fettgewebes beruht.

Für die Patienten selbst scheint die Gewichtssenkung beim Diabetes mellitus eine ähnlich wichtige Rolle zu spielen wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt,F et al., 2010). Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Diabetes mellitus lässt sich faktisch auch davon ableiten, dass das IQWiG im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP-Moduls erstellt (IQWiG, 2013a). Auch die aktuellen Konsensus-Empfehlungen von ADA und EASD betonen die Bedeutung des Gewichtseffekts sowie der Verbesserung der kardiovaskulären Risikokonstellation (Inzuchi,SE et al., 2012). In der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ wird entsprechend bei einem Body-Mass-Index von 27-35 kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtsabnahme von

5 % und bei einem BMI  $>35$  eine Abnahme von  $>10$  % empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Die Auswertung der DMP-Teilnehmer einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 bestätigt die hohe Rate an übergewichtigen Patienten: nur ca. 16 % haben einen BMI unter  $25 \text{ kg/m}^2$  (Hagen,B et al., 2011).

Negative substanzspezifische Wirkungen auf das Gewicht sind eine bekannte Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen (Ratiopharm GmbH, 2010), welche nach dem aktuellen Stand der Forschung auch als patientenrelevant angesehen wird. Eine therapiebedingte Gewichtszunahme sollte auf jeden Fall vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich günstig, etwa OAD wie SGLT-2 Inhibitoren, Metformin oder DPP-4-Inhibitoren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a), da diese nur einen geringen bzw. keinen Einfluss auf das Gewicht haben. Einige andere Klassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Glitazone (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a), weshalb auch in diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht.

Die Patienten sollen motiviert werden, positives Bewegungsverhalten eigenverantwortlich und nachhaltig in ihren Lebensstil zu integrieren (Bundesministerium für Gesundheit, 2009). Diese Bemühungen werden durch die unerwünschte Arzneimittelwirkung verschiedener blutzuckersenkender Medikamente, die eine Gewichtszunahme bedingen, konterkariert und dies führt in vielen Fällen zu einer allgemeinen Frustration der Patienten, welche die Akzeptanz der Therapie deutlich verschlechtert.

Zum Einfluss des Effekts einer Gewichtsabnahme unter Dapagliflozin und Metformin auf die gewichtsbezogene Lebensqualität (SHIELD WQ-9 Fragebogen) liegen inzwischen Daten aus der D1690C00012 Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten (BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) vor. Dabei zeigte sich für die Therapie mit 10 mg Dapagliflozin in Kombination mit Metformin über 102 Wochen gegenüber der Vergleichstherapie Metformin + Placebo – parallel zum gegenüber der Metformin + Placebo-Gruppe höheren Anteil von Patienten mit einer Gewichtsreduktion – eine signifikante Verbesserung der Gesamtlebensqualität und des Selbstwertgefühls bei Patienten, die an Gewicht verloren hatten (Parikh,SJ et al., 2013).

Eine große epidemiologische Studie aus Schottland zeigte, dass eine BMI-Zunahme ausgehend von einem Wert von  $30 \text{ kg/m}^2$  mit höherer Mortalität assoziiert ist (U-förmige Mortalitätskurve bei Typ-2-Diabetikern) (Logue,J et al., 2013). Bei solch einer Population Übergewichtiger ist die Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme (wie z. B. aufgrund einer Sulfonylharnstoff-Therapie) patientenrelevant. Eine Interventionsstudie zum Einfluss einer Gewichtsreduktion auf Mortalität und Morbidität beim Typ-2-Diabetes „Swedish Obesity Study“, belegte eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte nach bariatrischer Chirurgie zur Gewichtsreduktion (Sjöström,CD et al., 2013). In einer retrospektiven Studie zeigten übergewichtige Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes, die im ersten Jahr der Diabetesbehandlung 10 kg Körpergewicht verloren hatten, eine um 4 Jahre erhöhte Lebenserwartung (Lean,ME et al., 1990). In einer weiteren Studie an

übergewichtigen US-Nichtraucherinnen zwischen 40 und 64 Jahren konnte die mit dem Diabetes assoziierte Mortalität durch Gewichtsreduktion um 30-40 % gesenkt werden (Williamson,DF et al., 1995).

Darüber hinaus sei darauf verwiesen, dass das IQWiG in früheren Nutzenbewertungen selbst für unerwünschte Arzneimittelwirkungen Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt verwendet hat: „Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft“ (IQWiG, 2008) (IQWiG-Projekt A05-05A: Nutzenbewertung Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2); „Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme.“ (IQWiG, 2007) (IQWiG-Projekt A05-23: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide). Somit stellt die Verringerung oder Vermeidung von Nebenwirkungen, wie die Vermeidung einer Gewichtszunahme oder eine Gewichtsabnahme, einen Zusatznutzen dar (Bundesministerium für Gesundheit, 2010).

Die signifikant größere und anhaltende Gewichtsreduktion, sowie das bedeutsam häufigere Auftreten relevanter Gewichtsreduktionen (>5 %) unter Dapagliflozin + Metformin alleine im Vergleich zur zVT stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar und trägt zudem zu einer erfolgreichen Diabetestherapie bei. Dadurch ergibt sich für Dapagliflozin + Metformin ein Hinweis für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Patienten mit einer Dapagliflozin + Metformin-Behandlung hatten im Mittel in der Behandlungsphase nach 52 Wochen eine **Blutdrucksenkung** (systolisch: -5,8 mmHg / diastolisch: -2,4 mmHg) erreicht, während der Blutdruck bei Patienten mit einer Metformin + Sulfonylharnstoff-Behandlung weitgehend unverändert blieb (systolisch: +1,5 mmHg / diastolisch: -0,8 mmHg). Der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen war für den systolischen (-7,3 mmHg) wie für den diastolischen Blutdruck (-1,6 mmHg) signifikant (95 %-KI: [-9,5; -5,1] / [-3,1; -0,1]). Mit dem *Repeated-Measurements*-Modell war der Unterschied im systolischen Blutdruck nach 52 Wochen, 2 und 4 Jahren ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + Metformin (-5,34 mmHg / -4,38 mmHg / -5,76 mmHg). Der Unterschied in der Reduktion des diastolischen Blutdrucks mit Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff wies ebenfalls diesen Trend auf, war aber im Ausmaß geringer und erreichte nach 2 bzw. 4 Jahren keine statistische Signifikanz.

Wie die Adipositas, so ist auch die essentielle Hypertonie mit einer Insulinresistenz assoziiert und begünstigt die Entwicklung der Mikro- und Makroangiopathie. Vor allem ein hoher systolischer Blutdruck ist mit der Entwicklung einer Mikroalbuminurie und einer Proteinurie assoziiert. Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren.

Aufgrund der unter Dapagliflozin + Metformin alleine erzielten stärkeren Senkung des systolischen Blutdrucks, wird das Auftreten von nicht schwerwiegenden Symptomen verringert, so dass sich ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** ergibt.

Die Änderung in der **Therapiezufriedenheit** wurde mit dem *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Change-Version, DTSQc)* am Ende der Behandlungsphase nach 52 Wochen gemessen. Dieser kann Werte von -18 bis +18 annehmen, wobei positive Werte eine Verbesserung bedeuten. Ausgehend von ähnlich hohen Ausgangswerten der Therapiezufriedenheit im DTSQs (Status-Version) zu Beginn der Behandlungsphase, gaben Patienten unter Dapagliflozin + Metformin im Mittel einen DTSQc Skalenwert von 13,9 (Standardfehler [SE]: 0,43) an, während Patienten unter Metformin + Sulfonylharnstoff durchschnittlich einen Skalenwert von 13,3 Punkten (SE: 0,46) berichteten. Zwischen den Gruppen war kein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden.

Damit ergibt sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit für eine der beiden Behandlungsoptionen in Bezug auf die Veränderung der Therapiezufriedenheit, gemessen mit dem DTSQc Fragebogen.

Die Gesamtrate der Patienten, die ein **unerwünschtes Ereignis**, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder einen Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses hatten, war in beiden Gruppen für die Behandlungsphase von 52 Wochen sowie für die Verlängerungsphasen bis nach 2 respektive 4 Jahren vergleichbar. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch der vergleichbar niedrige Anteil der Patienten, die ein kardiales Ereignis oder ein Ereignis der MedDRA Organklasse Erkrankungen des Nervensystems (im Folgenden Erkrankung des Nervensystems genannt) hatten, ließ keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für die als Annäherung zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ bzw. „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendeten Parameter erkennen. In gleicher Weise fanden sich hinsichtlich der im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfassten Todesfälle zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Anzeichen für **Genital- oder Harnwegsinfektionen** ergaben sich signifikante Unterschiede. Sie traten häufiger bei den Patienten auf, die mit Dapagliflozin + Metformin behandelt wurden, und zwar sowohl in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen als auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren. Die meisten Anzeichen für Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Studienabbruch. Die betroffenen Patienten sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie gut an. Die Unterschiede bei den Anzeichen für Harnwegsinfektionen betrafen den unteren Harntrakt. Die Ergebnisse einer Untersuchung zur Häufigkeit von Urogenitalinfektionen bei Typ-2-Diabetikern ergab, dass Urogenitalinfektionen eine häufige Komplikation des Typ-2-Diabetes mellitus sind und die Mehrzahl der Infektionen in der Regel mit einer Standardtherapie zu behandeln sind und nicht zu schweren Verläufen führt (Weissenbacher, E et al., 2012).

Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (exclusive Hypoglykämien) in den beiden Behandlungsgruppen nicht voneinander unterschied, ist nicht von einem Schaden auszugehen, denn Patienten unter einer Behandlung mit Metformin + Sulfonylharnstoff

erleiden andere unerwünschte Ereignisse häufiger als unter Dapagliflozin + Metformin alleine.

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

Anhand der 4 Jahre dauernden direkt vergleichenden Studie D1690C00004 wurde der medizinische Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels, der Fixkombination aus Dapagliflozin + Metformin alleine gegenüber der Kombination aus Metformin + Sulfonylharnstoff für erwachsene Patienten mit einem Typ-2 Diabetes, bei denen eine Metformin-Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht mehr ausreichend war, beurteilt.

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

Tabelle 4–1: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Dapagliflozin + Metformin alleine gegen Metformin + Sulfonylharnstoff

<b>Endpunkt</b>	<b>Quantifizierung des Zusatznutzens</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Beträchtlich	Hinweis
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Hinweis
Blutdrucksenkung	Gering	Hinweis
Therapiezufriedenheit	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse*	Kein Schaden	Hinweis
Kardiale Ereignisse	Kein Schaden	Hinweis
Erkrankung des Nervensystems	Kein Schaden	Hinweis
* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (inklusive nur schwerwiegender Hypoglykämien)		

Das metabolische Syndrom, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist unter anderem wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich, welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt. Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten damit eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung. Insbesondere der Anteil der Körperfettmasse korreliert positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und es scheint, dass eine Verringerung der Fettmasse diese Risikofaktoren positiv beeinflussen kann.

Wie die Adipositas, so ist auch die essentielle Hypertonie mit einer Insulinresistenz assoziiert und begünstigt die Entwicklung der Mikro- und Makroangiopathie. Vor allem ein hoher systolischer Blutdruck ist mit der Entwicklung einer Mikroalbuminurie und einer Proteinurie assoziiert. Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren.

Des Weiteren ist bei effektiver Blutzuckersenkung die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel bei Typ-2-Diabetikern. Hypoglykämien stellen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar, insbesondere bei Patienten, die schon lange an Diabetes mellitus Typ-2 erkrankt sind und makrovaskuläre Veränderungen aufweisen. Bei bestimmten Berufsgruppen (z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten) können Unterzuckerungen nicht nur zur Eigen- sondern auch zur Gefährdung anderer Personen führen. Des Weiteren sind z. B. auch allein lebende Senioren speziell hypoglykämiegefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann sogar zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt (Ehlers, PF, 2011). Erschwerend kommt hinzu, dass vermutlich die tatsächliche Zahl der Todesfälle durch Hypoglykämien systematisch unterschätzt wird und dieses Problem in der Realität noch größer ist als allgemein bekannt. Weiterhin konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Häufigkeit des Auftretens sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert. Durch die ständige Angst, eine Hypoglykämie zu erleiden, kann es zu Beeinträchtigungen z. B. im Berufsleben, bei der Freizeitgestaltung und damit im Sozialleben kommen. Die von den Patienten berichtete Angst vor einer hypoglykämischen Episode kann so groß sein, dass sie zu verminderter Therapieadhärenz führen kann.

Mit diesem Hintergrund ergibt sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin + Metformin alleine bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Dapagliflozin + Metformin weist ein Wirkprofil auf, welches das kardiovaskuläre Risiko senken sollte. Wie im *European Public Assessment Report* (EPAR) (European Medicines Agency (EMA), 2014) beschrieben, zeigt sich in einer Meta-Analyse kardiovaskulärer Ereignisse (kombinierter Endpunkt – kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) aller Phase IIb und III Studien, welche verblindet unabhängig adjudiziert wurden, ein positiver Trend für Dapagliflozin + Metformin. Momentan läuft die Rekrutierung für eine große multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie mit über 17.000 Patienten, in welcher das kardiovaskuläre Profil von Dapagliflozin untersucht wird (DECLARE-TIMI 58) (AstraZeneca, 2013b). Erste Ergebnisse werden im Jahr 2019 erwartet.

Die Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin stellt damit eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis und einem geringem Risiko für die belastenden und potenziell

lebensgefährlichen Hypoglykämien dar. Die im Gegensatz zu Metformin + Sulfonylharnstoff auch nach 4 Jahren noch anhaltende effektive Blutzuckerkontrolle belegt, dass Dapagliflozin + Metformin unabhängig von der Diabetesdauer und damit unabhängig vom fortschreitenden Funktionsverlust der pankreatischen Inselzellen wirken kann.

Für die Fixkombination Dapagliflozin + Metformin gilt es zu berücksichtigen, dass die nur zweimal tägliche orale Anwendung zu einer geringeren Komplexität der antidiabetischen Therapie und damit der Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen kann (Cheong,C et al., 2008). Wie ein systematischer Review randomisierter kontrollierter Studien zeigte, sinkt die Therapieadhärenz bei Patienten, die eine Dauermedikation erhalten, mit der Anzahl der Applikationshäufigkeit (Saini,SD et al., 2009). In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse zur Antidiabetestherapie, in welcher die glykämische Kontrolle und Therapieadhärenz bei Therapie mit Fixkombinationspräparaten gegenüber der freien Wirkstoffkombination untersucht wurde, bestätigte sich dieses Resultat: Bei Therapie mit Fixkombinationen wurde der HbA1c signifikant stärker gesenkt und die Therapieadhärenz war signifikant größer als bei Behandlung mit den freien Kombinationen (Han,S et al., 2012).

Die Anwenderfreundlichkeit von Dapagliflozin + Metformin alleine wird auch dadurch begünstigt, dass die Dosis im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen normalerweise nicht fortlaufend während der Behandlung angepasst werden muss (Sanofi-Aventis,DG, 2012; Sanofi-Aventis,DG, 2013). Für die Dosistitrierung der Sulfonylharnstoffe sind häufigere Blut- und Harnzuckermessungen sowie Arztbesuche notwendig, die bei einer Therapie mit Dapagliflozin + Metformin nicht notwendig sind. Darüber hinaus leiden die meisten Patienten mit einem Typ-2-Diabetes unter mehreren Komorbiditäten und müssen deshalb viele Begleitmedikamente einnehmen, was die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelinteraktionen z. B. bei Glimperid erhöhen kann. Vorteilhaft diesbezüglich ist, dass die Fixkombination Dapagliflozin + Metformin ein geringes Interaktionspotenzial aufweist, da die Metabolisierung von Dapagliflozin hauptsächlich über Glukuronid-Konjugation und nicht über oxidative Cytochrom P450-vermittelte Metabolisierung läuft. Daher wurden für zahlreiche gebräuchliche Begleitmedikamente bei Typ-2-Diabetespatienten wie z. B. Sitagliptin, Glimperid, Hydrochlorothiazid, Valsartan oder Vitamin-K-Antagonisten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen gefunden. Bedingt durch seinen Wirkmechanismus kann Dapagliflozin allerdings den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratisierung und eine Hypotonie erhöhen; die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika wird daher nicht empfohlen (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

## 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.*

### Fragestellung

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

Ist für Dapagliflozin + Metformin alleine in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, basierend auf den Daten aus RCT, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

### Intervention

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Xigduo<sup>®</sup>, eine Filmtablette mit dem Wirkstoff Dapagliflozin Propandiol Monohydrat (kurz: Dapagliflozin) in der fixen Kombination mit Metforminhydrochlorid (kurz: Metformin).

Dapagliflozin ist der erste Vertreter der sogenannten Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (*Sodium Glucose Co-Transporter 2, SGLT-2*)-Inhibitoren und ist bereits als Monopräparat

*Dapagliflozin + Metformin  
(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten /  
Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

zugelassen (Forxiga<sup>®</sup>) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b). Dapagliflozin in der Fixkombination mit Metformin wird zweimal täglich in der Wirkstärke (5 mg Dapagliflozin mit 850 mg bzw. 1000 mg Metformin) verabreicht (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

Kodierung A stellt den medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Fixkombination mit dem oralen Antidiabetikum Metformin alleine dar.

### **Vergleichstherapie**

Es hat kein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden.

Bei der Wahl der Vergleichstherapie wird sich an den Ergebnissen zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA für Dapagliflozin und Saxagliptin + Metformin orientiert (Brunschier,E, 2011; Hein,B, 2012).

Demnach ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der fixen Zweifachkombination Dapagliflozin + Metformin alleine ohne weitere Antidiabetika: Metformin + Sulfonylharnstoff.

Der G-BA hat bei dem Beratungsgespräch Glibenclamid und Glimepirid als bevorzugte Substanzvertreter der Sulfonylharnstoffe festgesetzt. Die Identifikation der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird um weitere Substanzvertreter der Sulfonylharnstoffe erweitert.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit keine Zulassung in Deutschland. Der G-BA vermerkt in den Tragenden Gründen zu Saxagliptin + Metformin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013e): „Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.“

### **Patientenpopulation**

Dapagliflozin ist in der Fixkombination mit Metformin alleine indiziert für erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die trotz Diät und Bewegung sowie einer Metformin-Monotherapie einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgte in der Teilpopulation, die gemäß der Fachinformation für eine Therapie mit der Fixkombination Dapagliflozin + Metformin empfohlen ist (im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und ohne begleitender Therapie mit

Schleifendiuretika) und welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat. Diese Teilpopulation wurde zum Zweck dieser Nutzenbewertung *post-hoc* ausgewertet (=Zielpopulation) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014; European Medicines Agency (EMA), 2014).

In den Tragenden Gründen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin wurde hinterfragt ob die Metformindosierung als ausreichend angesehen werden kann (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013d). Angesichts der bekannten Dosisabhängigkeit für erwünschte wie unerwünschte Wirkungen von Metformin wurde in einer früheren Bewertung eine Dosierung von mindestens 1500 mg Metformin täglich als angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis einer Metformin-Monotherapie bei gleichzeitig unzureichender Blutzuckereinstellung angesehen (IQWiG, 2012). Da durch die Fixkombination die Metformindosis auf mindestens 1700 mg vorgegeben ist, haben alle Patienten, welche in diese Nutzenbewertung eingehen eine Metformindosis erhalten, welche als angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis angesehen werden kann.

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

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

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

### **Studientypen**

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

Zur Identifikation relevanter Studien werden auch Studien betrachtet, welche freie Kombination von Dapagliflozin + Metformin untersucht haben. Bioäquivalenzstudien zeigten, dass die Fixkombination von Dapagliflozin + Metformin (Xigduo<sup>®</sup>) gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist. Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Zusatznutzenbewertung von Xigduo<sup>®</sup> herangezogen werden.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

**Population:** Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Modul zugrunde liegenden Zielpopulation, für die Dapagliflozin + Metformin zugelassen ist (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014): erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Zielpopulation betrachtet, d. h. Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Verwendung der zugelassenen Wirkstärken der fixen Kombination von Dapagliflozin + Metformin Xigduo<sup>®</sup> erreichbar ist ( $\geq 1700$  mg Metformin täglich).

**Intervention:** Behandlung mit Dapagliflozin in Kombination mit Metformin in der mit den zugelassenen Wirkstärken (5 mg Dapagliflozin mit 850 mg bzw. 1000 mg Metformin) erreichbaren Dosierung (10 mg Dapagliflozin und  $\geq 1700$  mg Metformin täglich).

Im Rahmen der Zulassung konnte anhand von drei Bioäquivalenzstudien gezeigt werden, dass die fixe Kombination (Xigduo<sup>®</sup>) äquivalent zu der freien Kombination aus Dapagliflozin und Metformin ist (European Medicines Agency (EMA), 2014). Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Xigduo<sup>®</sup> herangezogen werden.

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch zu Dapagliflozin (Hein,B, 2012) und in analoger Weise zu Saxagliptin/Metformin (Brunschier,E, 2011) festgelegten Therapie: einer Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff. Für die Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2.

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

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
  - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
  - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
  - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
  - Amputationen
  - Hyperosmolare Komata
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
  - Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen
  - Todesfälle
- HbA1c\*
- Blutdrucksenkung\*

- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

\* Surrogatendpunkt

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

Angaben zum HbA1c-Wert gelten als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Die Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck werden für den Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt. Weitere Details sind unter 4.2.5.2 näher beschrieben.

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

**Studiendauer:** Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen, da Sulfonylharnstoffe in der Regel über mehrere Wochen auf-titriert werden müssen und ein Effekt der Intervention auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Gewichtsveränderungen) erst ab dieser Therapiedauer nachweisbar ist.

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

		<b>Einschlusskriterien</b>
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. <sup>1</sup>
E2	Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin + Metformin <sup>2</sup>
E3	Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin + Sulfonylharnstoff
E4	Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c-Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien)
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	≥24 Wochen
E7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht <sup>3</sup>
		<b>Ausschlusskriterien</b>
A1	Patientenpopulation	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten
A2	Vergleichstherapie	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien

		<b>Einschlusskriterien</b>
A3	Studientypen	Nichtrandomisierte Studien, Review-Artikel, <i>Case Reports</i>
A4	Studiendauer	<24 Wochen

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

<sup>1</sup> Unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatininclearance  $\geq 60$  mL/min und Patienten, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren (Präzisierung der Population gemäß Zulassung Dapagliflozin + Metformin (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014)).

<sup>2</sup> Unter besonderer Berücksichtigung der erreichbaren Dosierung der fixen Kombination Xigduo<sup>®</sup> (Dapagliflozin 10 mg/Tag und Metformin  $\geq 1700$  mg/Tag)

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

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist 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.*

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen werden einerseits interne Informationssysteme und Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers. Zusätzlich wird eine systematische Literaturrecherche über das DIMDI-Portal durchgeführt. Die Recherche soll in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, NHS Economic Evaluation Database (NHSEED), Health Technology Assessment Database (INAHTA), und den *Cochrane*-Datenbanken (*Database of Abstracts of Reviews of Effects* (CDAR94), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR93), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR93)) durchgeführt werden.

Für die Recherche in EMBASE und MEDLINE werden Einschränkungen hinsichtlich des Publikationsjahres (MEDLINE Suche ab 1960, EMBASE Suche ab 1974) vorgenommen, da zu dem Zeitpunkt das zu untersuchende Arzneimittel noch gar nicht entdeckt wurde. Für die Recherche in diesen beiden Literaturdatenbanken wird der nachfolgende Filter für RCT verwendet: *Wong SS, 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):451-5. Table 1: Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (jeweils übertragen in Kommandosprache von DIMDI).

Da die zulassungsrelevanten Studien für die Monotherapie Dapagliflozin und die freie Kombination mit Metformin durchgeführt wurden, wird die Suche nur für den Suchbegriff „Dapagliflozin“ und „BMS512148“ durchgeführt. Eine Einschränkung hinsichtlich der Indikation wird im ersten Schritt nicht vorgenommen.

Die Selektion für Dapagliflozin + Metformin gemäß den Einschlusskriterien erfolgte händisch nachgelagert durch zwei unabhängige Reviewer.

Da aus den Zulassungsunterlagen bekannt ist, dass für die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) eine direkt vergleichende Studie vorliegt, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleiches und einer systematischen Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie verzichtet.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten über Dapagliflozin + Metformin für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin in den gängigen medizinischen Studienregistern anhand der nachfolgend dargestellten Methodik durchgeführt.

Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den öffentlich verfügbaren Studienregistern *ClinicalTrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), *EU Clinical Trials Register* ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), der Datenbank zu in Deutschland genehmigten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln PharmNetBund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) und dem *International Clinical Trials Registry Platform* Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal; [www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp)).

Wo möglich, wurde die Suche eingeschränkt auf die Phasen II, III und IV.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse werden in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die in der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel werden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, passende Studien werden in einen Studienpool zusammengeführt.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

*Dapagliflozin + Metformin  
(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten /  
Xigduo® 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

#### Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a) werden dabei folgende Aspekte bewertet:

##### *Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:*

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

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

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

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

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem ‚niedrigen‘ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall werden dann Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT, da aufgrund einer bekannten direktvergleichenden RCT keine weiteren Unterlagen vorgelegt werden.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

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

---

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

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

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

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

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und 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.*

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht, *Body-Mass-Index* (BMI), HbA1c vor Randomisierung, Krankheitsdauer und Anzahl der Studienabbrecher. Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen berichtet. Zusätzlich dazu wird für dichotome Zielvariablen das OR als das vom G-BA präferierte Effektmaß berechnet. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wird (Nullzelle), wird für die Berechnung des OR eine Korrektur

vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wird der Standardfehler für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel  $SE_{Dif} = \text{Wurzel}(SE_A^2 + SE_B^2)$  berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen normalverteilter, kontinuierlicher Variablen werden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. Standardfehler=Standardabweichung/ $\sqrt{n}$ .

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollen berücksichtigt werden:

- Gesamtmortalität
- Folgekomplikationen und Mortalität
  - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
  - Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
  - Erblindung / Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes)
  - Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
  - Amputationen
  - Hyperosmolare Komata
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Hypoglykämien
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
  - Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen
  - Todesfälle
- HbA1c\*
- Blutdrucksenkung\*

- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle

\* Surrogatendpunkt

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

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Hypoglykämien“ ausschließlich zusammen mit dem Surrogatparameter „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ beurteilt. In der nachfolgenden Tabelle 4–3 ist die für diesen Zweck herangezogene Methodik dargestellt.

Tabelle 4–3: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien

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

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

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

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

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

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

Gewichtsveränderungen werden im Rahmen der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in den bisherigen Nutzenbewertungen des IQWiG im Indikationsgebiet Typ-2-Diabetes mellitus explizit dargestellt (IQWiG, 2009a). Da Typ-2-Diabetes häufig mit den anderen Erkrankungen des sogenannten metabolischen Syndroms, d. h. Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert ist und viszerales Übergewicht einen gemeinsamen Risikofaktor für die Grunderkrankung (Diabetes mellitus) und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie in den Leitlinien als vorteilhaft und stellt somit ein patientenrelevantes Therapieziel dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a; Inzucchi, SE et al., 2012). Daher wurden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet.

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

Als Hinweis auf eine Verbesserung der Lebensqualität wird die Therapiezufriedenheit anhand des *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Status* (DTSQs) berücksichtigt (Bradley,C, 1994). Der DTSQ ist ein Messinstrument, das die Therapiezufriedenheit anhand von drei Dimensionen widerspiegelt: Behandlungszufriedenheit, Hyperglykämiewahrnehmung und Hypoglykämiewahrnehmung. Der DTSQ ist ein validierter Fragebogen, welcher häufig zur Erfassung der Therapiezufriedenheit bei Typ-2-Diabetes mellitus angewendet wird und kann zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Des Weiteren wird der DTSQ von der *World Health Organization* (WHO) und der internationalen Diabetesgesellschaft zu Messung der Therapiezufriedenheit empfohlen (Bradley,C, 1994).

Zur Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, kardiale Ereignisse und Erkrankungen des Nervensystems (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) betrachtet. Da im Verlauf einer Dapagliflozin + Metformin-Behandlung in den klinischen Studien ein erhöhtes Auftreten von Anzeichen für Genital- bzw. Harnwegsinfektionen beobachtet wurde, werden auch die Gesamtrate der Anzeichen für Genitalinfektionen und die Gesamtrate der Anzeichen für Harnwegsinfektionen als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ergänzend dargestellt.

Alle in der Beurteilung des Zusatznutzens betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden sowie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das alle oben genannten Endpunkte als patientenrelevant eingestuft hat (IQWiG, 2009a). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein relevantes Therapieziel einer antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar.

Es wird für alle Endpunkte die *post-hoc* analysierte zulassungsrelevante Population (entspricht der Zielpopulation) dargestellt.

Zur Erfüllung der Anforderungen an ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß G-BA und IQWiG-Vorgaben werden im Rahmen der Darstellung des (Zusatz-)Nutzens Effektschätzer aus den Einzelstudien inkl. Angabe von 95 %-Konfidenzintervallen berechnet. Die Aussagen zur statistischen Signifikanz basieren auf nominellen p-Werten.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests wird nicht erfolgen. Auch werden *post-hoc* statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Effektschätzer und Signifikanzen, die für die Verlängerungsphase einer Studie berechnet werden, müssen mit besonderer Vorsicht interpretiert werden, falls der Anteil der Patienten, die die Studie abbrechen oder eine Notfall-Medikation erhalten, in der Verlängerungsphase ansteigt.

Zur Untersuchung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurden zusätzlich Daten aus dem *IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer* (Analysezeitraum 07/2012/06/2013) ausgewertet (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013). Der *IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer* greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück (anonymisierte Daten). Das Tool beinhaltet mehr als 2.500 Praxen und über 3.100 Ärzte (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt ca. 17 Millionen Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert: Typ-2-Diabetes mellitus, Alter: 18 - 74 Jahre, keine Niereninsuffizienz, keine Therapie mit Schleifendiuretika. Da es aufgrund mangelnder Daten nicht möglich war, die Population der Patienten, die Dapagliflozin + Metformin erhielt, darzustellen, beziehen sich die genannten Daten auf die Patienten, die mit Metformin  $\geq 1700$  mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Sulfonylharnstoff, Glitazon) behandelt wurden. Folgende Parameter wurden ausgewertet (jeweils Mittelwert, SD): Alter, Geschlecht, Gewicht, Body Mass Index (BMI). Zusätzlich wurden Patienten erfasst, deren längste Therapie im ersten Halbjahr 2013 die oben genannte war und die im zweiten Halbjahr 2012 eine andere Therapie (inklusive Metformin  $\geq 1700$  mg) hatten. Bei diesen Patienten wurden HbA1c und FPG (Mittelwert, SD) bei Umstellung auf die neue Therapie ausgewertet, welche mit den Baseline-Charakteristika der Studienpopulation verglichen wurden.

#### 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<sup>4</sup> erfolgen. In

---

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

begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

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

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik zur Durchführung derselben verzichtet.

#### 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.

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können sich zum einen auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit geringerer Qualität). Zum anderen können sie die Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen.

Zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik wurden neben den primären Analysen (*Last observation carried forward*, LOCF Methode) auch *Repeated-Measurements-Analysen* dargestellt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

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

Standen p-Werte aus einem ANOVA-Modell mit adjustierten Werten zur Verfügung, wurden diese für die Interpretation genutzt. Dieses Modell beinhaltet einen Interaktionsterm für kontinuierliche Daten:  $change = baseline + treatment + subgroup + treatment * subgroup$

Für diskrete Daten wurden die Interaktionen mittels einer maximum likelihood ANOVA, Chi-square test using the PROC CATMOD getestet.

Fehlende Werte wurden mit der Analysesoftware: Review Manager (Version 5.2) nachberechnet. Für die Nachberechnung wurden primär die Angaben zu adjustierten Werten genutzt, mit den folgenden Review-Manager-Einstellungen:

Kontinuierliche Daten:

Analysis Method: Inverse Variance

Analysis Model: Random Effects

Effect Measure: Mean Difference

Totals: totals and subtotals

Confidence Interval: 95 %

Diskrete Daten:

Analysis Method: Mantel-Haenszel

Analysis Model: Random Effects

Effect Measure: Odd Ratio

Totals: totals and subtotals

Confidence Interval: 95 %

Standen keine adjustierten Werte zur Verfügung, wurde auf nicht-adjustierte Werte zurückgegriffen. Die präsentierten p-Werte basieren auf dem „Test for subgroup differences“.

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

Für folgende Subgruppen wurden die Ergebnisse analysiert:

- Alter ( $<65$  Jahre;  $\geq 65$  bis  $<75$  Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Ländereffekte
- Nüchternblutzucker (FPG) bei Randomisierung ( $<160$  mg/dL;  $\geq 160$  mg/dL)

Da in den Zentren nur einzelne Patienten betrachtet wurden (in der Regel  $<10$  Patienten pro Zentrum), werden Zentreneffekte aufgrund der zu geringen Patientenzahlen nicht dargestellt. Für die im Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen werden Interaktionstests berichtet. Diese beziehen sich ausschließlich auf den Endpunkt HbA1c und auf zusammenfassende sicherheitsrelevante Endpunkte.

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

Lagen Interaktionen (Hinweis oder Beleg) vor, wurden die Ergebnisse wie folgt dargestellt:

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen berichtet. Zusätzlich dazu wird für dichotome Zielvariablen das OR als das vom G-BA präferierte Effektmaß berechnet.

#### 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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

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

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

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

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

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

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

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

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

---

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*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	Zulassungsstufung (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D1690C00004 (NCT00660907)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsphase: 52 Wochen Verlängerungsphase I: bis 104 Wochen (2 Jahre) Verlängerungsphase II: bis 208 Wochen (4 Jahre)	Metformin (1500/2000 oder 2500 mg Gesamttagesdosis verteilt auf 2xtgl.)+Dapagliflozin (2,5/5 oder 10 mg 1xtgl.) vs. Metformin (1500/2000 oder 2500 mg Gesamttagesdosis verteilt auf 2xtgl.)+Glipizid (5/10 oder 20 mg 1 oder 2xtgl.)
D1690C00007*	Nein	Ja	Abgebrochen vor Einschluss des ersten Patienten	24 Wochen	Dapagliflozin (10 mg/Tag) + Metformin Sitagliptin (100 mg/Tag) + Metformin
D1690C00012 (NCT00855166)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen  Verlängerungsphase: bis 104 Wochen	Metformin (1500-2500 mg/Tag verteilt über 1-3 Gaben) + Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) Placebo + Metformin  In beiden Armen Sitagliptin (100 mg, 1xtgl.) als Rescuemedikation
D1690C00018 (NCT01031680)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase I: bis 52 Wochen Verlängerungsphase II: bis 104 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) + Vorbehandlung vs. Placebo + Vorbehandlung  Die eingeschlossenen Patienten waren bereits auf andere Antidiabetika eingestellt.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D1690C00019 (NCT01042977)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen  Verlängerungsphase I: bis 52 Wochen  Verlängerungsphase II: bis 104 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) + Vorbehandlung vs. Placebo + Vorbehandlung  Die eingeschlossenen Patienten waren bereits auf andere Antidiabetika eingestellt.
D1691C00002 (NCT01055691)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Mindestens 16 Tage	Fixkombination Dapagliflozin + Metformin (2,5 mg/850 mg oder 5 mg/1000 mg) vs. Dapagliflozin (2,5/5 mg) + Metformin IR (850 mg) (freie Kombination)
D1691C00003 (NCT01217892)	Nein	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen	Dapagliflozin (2,5 mg, 2xtgl./5 mg, 2xtgl. oder 10 mg, 1xtgl.) + Metformin ( $\geq 1500$ mg Tagesdosis in 2 Gaben) vs. Placebo + Metformin ( $\geq 1500$ mg Tagesdosis in 2 Gaben)
D1691C00005 (NCT01156246)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Mindestens 17 Tage	Cross-over Studie: Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (5 mg/1000 mg) bei Frühstück mit hohem Fettgehalt und hochkalorisch gefolgt von 7-14 Tage Auswaschphase dann Dapagliflozin/Metformin bei Nüchternzustand. vs. Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (5 mg/1000 mg) bei Nüchternzustand gefolgt von 7-14 Tage Auswaschphase dann Dapagliflozin/Metformin bei Frühstück mit hohem Fettgehalt und hochkalorisch.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D1691C00007 (NCT01535677) *	Nein	Ja	Abgeschlossen	Bis 10 Tage	Cross-over Studie: Bioäquivalenzstudie an gesunden Probanden Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (5 mg/850 mg) vs. Dapagliflozin (5 mg) + Metformin (850 mg) (freie Kombination) jeweils im Nüchtern- und Nicht-Nüchtern-Zustand
D1692C00012 (NCT01294436)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Bis 52 Wochen	Dapagliflozin (5 mg oder 10 mg) als Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika
D1693C00001 (NCT01730534) *	Nein	Ja	Laufend	6 Jahre	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) bei Patienten, die gegenwärtig auf Antidiabetika eingestellt sind vs. Placebo
D1693C00005 (NCT01392677)	Ja	Ja	Laufend	Behandlungsphase: 24  Verlängerungsphase: 28 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) vs. Placebo  Hintergrundmedikation mit Metformin und SU
MB102-003 (NCT00162305)	Nein	Ja	Abgeschlossen	2 Wochen	Dapagliflozin (5/25 oder 100 mg, 1xtgl.) +/- Metformin Placebo +/- Metformin
MB102-014 (NCT00528879)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen  Verlängerungsphase: bis 102 Wochen	Dapagliflozin (2,5 mg/5 mg oder 10 mg, 1xtgl.) + Metformin ( $\geq$ 1500 mg, tgl.) vs. Placebo
MB102-020 (NCT00726505)	Nein	Ja	Abgebrochen	4 Wochen	Dapagliflozin (5 mg, 1xtgl.) + Vorbehandlung vs. Dapagliflozin (20 mg, 1xtgl.) + Vorbehandlung  Vorbehandlung: Diät, SU und/oder Metformin"

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MB102-021 (NCT00643851)	Nein	Ja	Abgeschlossen	24 Wochen	Dapagliflozin (5 mg, 1xtgl.)+Metformin IR ( $\leq 2000$ mg, 1xtgl.) vs. Dapagliflozin (5 mg, 1xtgl.) vs. Metformin IR (500-2000 mg, 1xtgl.)
MB102-026 (NCT00546741)	Nein	Ja	Abgeschlossen	n. a.	Dapagliflozin (20 mg, 1xtgl.) vs. Metformin (1000 mg, 1xtgl.) vs. Dapagliflozin + Metformin (20/1000 mg, 1xtgl.)
MB102-034 (NCT00859898)	Nein	Ja	Abgeschlossen	24 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) + Metformin IR ( $\leq 2000$ mg, 1xtgl.) vs. Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) vs. Metformin IR (500-2000 mg, 1xtgl.)
MB102-035 (NCT00976495)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) + Placebo vs. Hydrochlorothiazid (25 mg, 1xtgl.)  Die eingeschlossenen Patienten erhielten eine stabile Dosis Metformin UND/ODER einen Sulfonylharnstoff für wenigstens 4 Wochen vor Studienbeginn
MB102-045 (NCT00831779)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin (5 mg/Tag) + Vorbehandlung vs. Placebo + Vorbehandlung  Vorbehandlung: entweder Metformin ODER Metformin in Kombination mit einem Insulin für wenigstens 12 Wochen vor Studienbeginn

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MB102-055 (NCT01095666) *	Nein	Ja	Abgeschlossen	24 Wochen	Dapagliflozin (5 oder 10 mg/Tag) + Metformin (1500-3000 mg/Tag) + Vorbehandlung vs. Placebo+Metformin (1500-3000 mg/Tag) + Vorbehandlung  In allen Armen Pioglitazon (15-45 mg) als Rescuemedikation.
MB102-065 (NCT01002807)	Nein	Ja	Abgeschlossen	n. a.	Fixkombination Dapagliflozin/Metformin XR (10 mg/1000 mg, Einzeldosis) vs. Fixkombination Dapagliflozin/Metformin XR (10 mg/1000 mg reduzierte Masse, Einzeldosis) vs. Dapagliflozin (10 mg, Einzeldosis) +Glucophage (1000 mg, Einzeldosis)
MB102-066 (NCT01165268)	Nein	Ja	Abgeschlossen	7 Tage	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) in gesunden Studienteilnehmern vs. Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) in Studienteilnehmern mit T2DM  Patienten mit T2DM waren auf eine der nachfolgenden Therapien eingestellt sein: Diät (ausschließlich), Diät in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, Diät in Kombination mit Metformin oder Diät zusammen mit einem Sulfonylharnstoff plus Metformin  Die Patienten, die

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Metformin oder einen Sulfonylharnstoff einnehmen, mussten für wenigstens 2 Monate auf einer stabilen Dosis eingestellt sein
MB102-073 (NCT01137474)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Bis 12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) + Vorbehandlung vs. Placebo + Vorbehandlung  Vorbehandlung: Stabiles OAD Regime für wenigstens 6 Wochen Hintergrundmedikation: ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker
MB102-077 (NCT01195662)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Bis 12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) + Vorbehandlung vs. Placebo + Vorbehandlung  Vorbehandlung: Stabiles OAD Regime für wenigstens 6 Wochen Hintergrundmedikation: ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker und zusätzliche blutdrucksenkende Medikation
5 R01 DK024092- 27/NIH Prot IV, R01DK024092 (NCT01439854) *	Nein	Nein	Laufend	2 Wochen	Placebo vs. Dapagliflozin (10 mg tgl. über 2 Wochen)  Die eingeschlossenen Patienten sind „drug naive or on oral therapy“
LT: Long term, XR: Extended release, IR: Immediate release * Es liegt noch kein Studienbericht vor.					

*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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Informationsstand für den Status der angegebenen Studien bezieht sich auf den 20.11.2013.

*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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
D1690C00007	Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie (Sitagliptin) und hatte eine zu geringe Studiendauer.
D1690C00012	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
D1690C00018	Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie.
D1690C00019	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
D1691C00002	Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie.
D1691C00003	Die Studie hat eine zu geringe Studiendauer.
D1691C00005	Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie und eine zu geringe Studiendauer.
D1691C00007	Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie und eine zu geringe Studiendauer.
D1692C00012	Die Studie enthält falsche oder keine Vergleichstherapie.
D1693C00001	Studie läuft noch und hat die falsche Patientenpopulation. Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie.
D1693C00005	Studie läuft noch und enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie bzw. ist nur placebokontrolliert.
MB102-003	Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie und eine zu geringe Studiendauer.
MB102-014	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
MB102-020	Die Studie hat eine zu geringe Studiendauer.
MB102-021	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
MB102-026	Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie und eine zu geringe Studiendauer.
MB102-034	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
MB102-035	Die Studie hat eine zu geringe Studiendauer.
MB102-045	Die Studie hat eine zu geringe Studiendauer.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MB102-055	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
MB102-065	Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie und eine zu geringe Studiendauer.
MB102-066	Die Studie enthält die falsche oder keine Vergleichstherapie und eine zu geringe Studiendauer.
MB102-073	Studiendauer zu gering. Studie läuft noch.
MB102-077	Die Studiendauer ist zu gering. Die Studie läuft noch.
5 R01 DK024092-27/NIH Prot IV, R01DK024092	Die Studie läuft noch, falsche Population und zu geringe Studiendauer.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

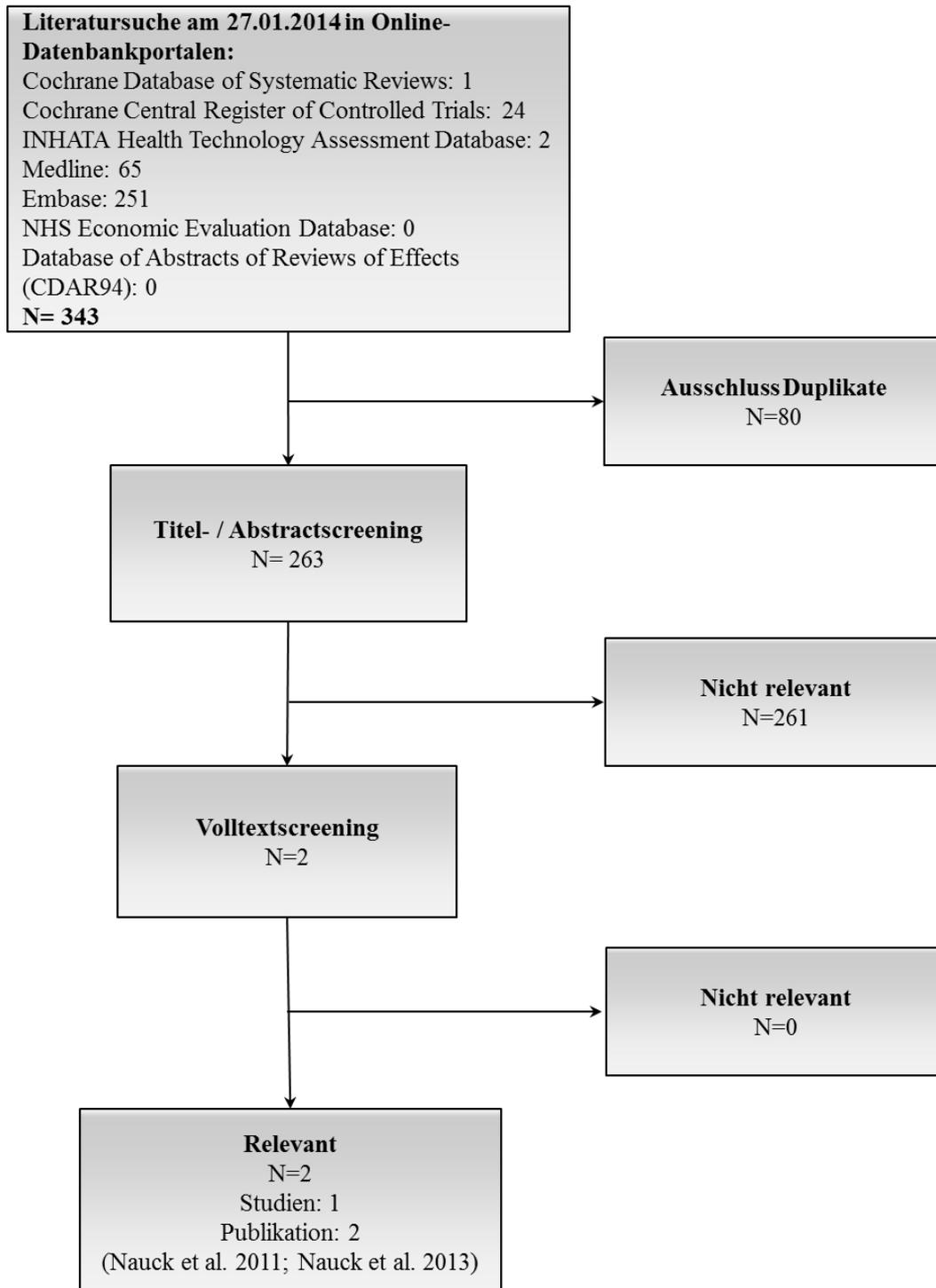


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Dapagliflozin + Metformin war eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich. Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren einerseits interne Informationssysteme und Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, NHS *Economic Evaluation Database* (NHSEED), *Health Technology Assessment Database* (INAHTA), und den *Cochrane*-Datenbanken (*Database of Abstracts of Reviews of Effects* (CDAR94), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR93), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR93) durchgeführt.

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 16.09.2013 zzgl einer Aktualisierung am 08.11.2013 und am 27.01.2014 nach randomisierten, kontrollierten Studien erzielte insgesamt 343 Treffer. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde bei der Aktualisierung vor der Duplikateliminierung das Release Date (RD) auf den Zeitraum 16.09.2013 bis 08.11.2013 bzw. 08.11.2013 bis 27.01.2014 eingeschränkt. Eine automatisierte Duplikateliminierung erfolgte zwischen den Datenbanken *Cochrane Central*, MEDLINE, EMBASE. Die Suchergebnisse aus den Aktualisierungen der Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden mit denen der Suche vom 16.09.2013 zusammengeführt.

Aus der Aktualisierung und nach automatisiertem Ausschluss der Duplikate ergeben sich 283 Publikationen: EMBASE = 206, MEDLINE= 50, NHSEED = 0, INAHTA = 2, CDAR94 = 0, CDSR93 = 1, CCTR93 = 24.

Diese wurden nachfolgend händisch auf weitere Duplikate (n=14 am 8.11.2013 und n=6 am 27.01.2014; insgesamt n=20) durchsucht und abschließend auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts nach den definierten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Basierend auf den Informationen des Titels und des Abstracts wurden 261 von den 263 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibende Publikation, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen alle verbliebenen Publikationen den gesetzten Anforderungen und wurden daher begründet eingeschlossen.

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 2 relevante Volltexte (beide gehören zur Studie D1690C00004):

1. Nauck MA, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glyceimic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial (Nauck,MA et al., 2011).
2. Nauck MA, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glyceimic control with metformin (Nauck,M et al., 2013).

Diese wurde ebenfalls über den Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers identifiziert.

#### 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
D1690C00004	ClinicalTrials.gov [NCT00660907] (AstraZeneca et al., 2013d)  WHO ICTRP [EUCTR2007-005220-33-GB] (AstraZeneca et al., 2013a)  EU Clinical Trials Register [EudraCT Number 2007-005220-33] (AstraZeneca et al., 2013b)  PharmNetBund [EudraCT Number 2007-005220-33] (AstraZeneca et al., 2013c)	Ja	Ja	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.*

Der Informationsstand bezieht sich auf den 20.11.2013.

#### 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 <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
D1690C 00004	Ja	Ja	Nein	Ja (AstraZeneca, 2010; AstraZeneca, 2011; AstraZeneca, 2013a)	Ja (AstraZeneca et al., 2013a; AstraZeneca et al., 2013b; AstraZeneca et al., 2013c; AstraZeneca et al., 2013d)	Ja (Nauck, M et al., 2013; Nauck, MA et al., 2011)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass						

*Dapagliflozin + Metformin  
(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten /  
Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4–8: 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
D1690C00004 *	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Typ- 2-Diabetes mellitus, deren Blutzuckerwert mit Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c >6,5 % und ≤10 %)	Metformin + Dapa- gliflozin (n=406) Metformin + Glipizid (n=408)*	<i>Enrollment-Phase:</i> 1 Woche <i>Dose Stabilization</i> Phase: 8 Wochen <i>Placebo-Lead-in</i> Phase: 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen Verlängerungsphase I: bis 104 Wochen Verlängerungsphase II: bis 208 Wochen Follow-up- Phase:3 Wochen nach der letzten Studienmedikation	International 3/2008 – 12/2010 (10 Ländern, 95 Zentren, davon 16 Zentren in Deutschland) Weiterbeobach- tung bis 12/2012	<b>Primärer Endpunkt:</b> HbA1c-Änderung in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert <b>Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte:</b> Anzahl Hypoglykämien (innerhalb 52 / 104 / 208 Wochen) HbA1c-Änderung in Woche 104 / 208 im Vergleich zum Ausgangswert Gewichtveränderung in Woche 52 / 104 / 208 im Vergleich zum Ausgangswert Anteil der Patienten, deren Gewichtsabnahme mindestens 5 % in Woche 52 / 104 / 208 im Vergleich zum Ausgangswert betrug Unerwünschte Ereignisse (innerhalb 52 / 104 / 208 Wochen) Kardiale Ereignisse <sup>‡</sup> (innerhalb 52 / 104 /

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
						208 Wochen) Erkrankung des Nervensystems † (innerhalb 52 / 104 / 208 Wochen)
* Für die Nutzenbewertung wurde die Subpopulation Dapagliflozin + Metformin (n=198) versus Glipizid + Metformin (n=189) in der Zielpopulation betrachtet. Alle Patienten in der Zielpopulation waren im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika und haben eine unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo <sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt $\geq 1700$ mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten.						
† Im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, SOC für kardiale Ereignisse respektive Erkrankungen des Nervensystems						

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

Studie	Interventions-Arm	Kontroll-Arm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D1690C00004	Metformin 1500, 2000, oder 2500 mg/Tag (gleichbleibend)  +  Dapagliflozin	Metformin 1500, 2000, oder 2500 mg/Tag (gleichbleibend)  +  Glipizid	<i>Dose Stabilization</i> Phase: 8 Wochen: stabile Dosis von Metformin <i>Placebo-Lead-in</i> Phase: Einfachblinde Placebo-Gabe, offene Metformin-Gabe (1500, 2000, 2500 mg pro Tag)  Behandlung 52 Wochen doppelblind: - davon waren die ersten 18 Wochen eine Titrationsphase: Patienten wurden titriert bis sie einen optimalen Effekt (FPG < 110 mg/dL, <6,1 mmol/L) oder die höchste verträgliche Dosis erreicht hatten. Patienten begannen mit Dosis Level 1 (Dapagliflozin 2,5 mg bzw. Glipizid 5 mg) und konnten dann in 3-Wochen- Intervallen zu Dosis Level 2 (Dapagliflozin 5 mg bzw. Glipizid 10 mg) und 3 (Dapagliflozin 10 mg bzw. Glipizid 20 mg) hochtitriert werden - die letzten 34 Wochen der ersten Behandlungsphase bestanden aus einer Erhaltungsphase (die Dosis, die die Patienten am Ende der Titrationsphase erreicht hatten, wurde beibehalten). Verlängerungsphase I: bis 104 Wochen Verlängerungsphase II: bis 208 Wochen Follow-up-Phase: 3 Wochen nach der letzten Studienmedikation

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1690C00004 Dapagliflozin + Metformin	400	58,1 (9,37)	44,8 / 55,3	31,71 (5,10)	88,44 (16,32)
Glipizid + Metformin	401	58,6 (9,80)	45,1 / 54,9	31,23 (5,05)	87,60 (16,97)

BMI: *Body-Mass-Index*, SD: Standardabweichung

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

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Anzahl der Studienabbrecher n (%)
D1690C00004				
Dapagliflozin + Metformin	400	7,69 (0,855)	6,08 (4,611)	Nach 52 Wochen: 84 (20,7)
Glipizid + Metformin	401	7,74 (0,886)	6,55 (5,902)	94 (23,0)
				Nach 104 Wochen*: 202 (49,8) 220 (53,9)
				Nach 208 Wochen:** 245 (61,3) 267 (66,6)
* die häufigste Ursache für den Abbruch der Studie war, dass die Patienten nicht mehr den studienspezifischen Einschlusskriterien entsprachen und gemäß Protokoll abbrechen mussten. Der häufigste Ausschlussgrund war, dass Patienten aufgrund der prädefinierten glykämischen Werte ausgeschlossen werden mussten, da es zu diesem Zeitpunkt keine Notfallmedikation gab.				
** häufigste Ursache für Abbruch waren unerwünschte Ereignisse				
SD: Standardabweichung				

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

Für die Bewertung gegenüber der Vergleichsgruppe wurden lediglich die Ergebnisse der Zielpopulation verwendet, welche nur Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg Metformin täglich erhalten hat. Die Daten für diese zum Zweck dieser Nutzenbewertung *post-hoc* ausgewerteten Teilpopulation werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4–12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1690C00004					
Dapagliflozin + Metformin	198	56,9 (8,53)	44,9/55,1	31,51 (4,99)	88,47 (15,99)
Glipizid + Metformin	189	58,6 (9,54)	38,6/61,	31,33 (5,13)	89,18 (18,19)
BMI: Body-Mass-Index, SD: Standardabweichung					

Tabelle 4–13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetesdauer (Jahre) Mittelwert (SD)
D1690C00004			
Dapagliflozin + Metformin	198	7,90 (0,89)	6,93 (5,00)
Glipizid + Metformin	189	7,83 (0,88)	7,34 (6,01)
SD: Standardabweichung			

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

Tabelle 4–14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Dosierung im RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie D1690C00004	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	0 mg 0/198	2,5 mg 7/198 (3,5 %)	5 mg 6/198 (3,0 %)	10 mg 188/198 (93,5 %)
<b>Glipizid + Metformin</b>	0 mg 5/189 (2,6 %)	5 mg 28/189 (14,5 %)	10 mg 21/189 (10,9 %)	20 mg 139/189 (72 %)

Damit entsprechen die Charakteristika der Zielpopulation auch den Charakteristika der mit dem *IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer* ausgewerteten Patienten in Deutschland, die mit Metformin  $\geq 1700$  mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Sulfonylharnstoff, Glitazon) behandelt wurden (n=1332): Die dort beschriebenen Patienten waren im Mittel 62,9 Jahre (SD: 8,7) alt, wogen durchschnittlich 91,1 kg (SD: 18,0; n=229) und hatten einen mittleren BMI von 31,3 kg/m<sup>2</sup> (SD: 5,2; n=222). Der Anteil der Frauen lag bei 36 %. 107 Patienten, die mit Metformin  $\geq 1700$  mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Sulfonylharnstoff, Glitazon) behandelt wurden, stellten im betrachteten Zeitraum die Therapie um. Diese Patientenpopulation entsprach hinsichtlich der Charakteristika Alter (Mittelwert: 60,7 Jahre, SD: 10,3), Geschlecht (40 % weiblich), Gewicht (Mittelwert: 91,0 kg, SD: 20,0; n=25) und BMI (Mittelwert: 30,3 kg/m<sup>2</sup>, SD: 4,8; n=24) ebenfalls der Zielpopulation.

*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.*

Dapagliflozin + Metformin versus Metformin + Sulfonylharnstoff: Studie D1690C00004 ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele, aktivkontrollierte, 52-wöchige Phase-III-Studie mit einer ersten Verlängerungsphase I von 52 Wochen und einer weiteren Verlängerungsphase II von noch einmal 2 Jahren. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin + Metformin und Glipizid + Metformin verglichen. Eingeschlossen wurden Typ-2-Diabetiker über 18 Jahre, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wurde. Mögliche andere orale Antidiabetika (OAD) wurden vor der Dosis-Stabilisierungsperiode abgesetzt. Anmerkung: Angesichts der bekannten Dosisabhängigkeit für erwünschte wie unerwünschte Wirkungen von Metformin wurde eine Dosierung von mindestens 1500 mg Metformin täglich als angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis einer Metformin-Monotherapie bei gleichzeitig unzureichender Blutzuckereinstellung angenommen. Darüber hinaus handelt es sich bei der Studie D1690C00004 um eine internationale Zulassungsstudie. In manchen Ländern wie z. B. in den USA oder Mexiko ist Metformin nur bis 2550 mg pro Tag zugelassen (Merck,SG, 2013), so dass diese Maximaldosis im Studiendesign berücksichtigt werden musste.

Die Patienten erhielten in der Studie während der Behandlungsphase eine gleichbleibende Metformin-Dosis von 1500-2500 mg/Tag und die doppelblinde Studienmedikation (Dapagliflozin oder Glipizid). Metformin war somit begleitende Kombinationstherapie und in beiden Armen gleich.

Die Behandlungsphase bestand aus einer 18-wöchigen Titrationsphase und einer anschließenden Erhaltungsphase welche bis zu 4 Jahre dauerte. Während der Titrationsphase wurde in jeweils dreiwöchigem Abstand eine Dosisanpassung bei Glipizid und bei Dapagliflozin bis zu einem optimalen Effekt (definiert als FPG <110 mg/dL) oder der höchsten verträglichen Dosis durchgeführt. Die Titrationschritte bei Glipizid waren 5 mg (Anfangsdosis), 10 mg und 20 mg. Die Produktinformationen empfehlen für Glipizid eine Aufdosierung in Abhängigkeit vom Blutzucker in Schritten von 2,5 oder 5 mg vorzunehmen, schließen aber eine davon abweichende Aufdosierung nicht aus (Pfizer, 2010). Im *Assessment Report* der EMA zum Dapagliflozin-Monopräparat heißt es explizit: *“The study program is in line with the adopted EMA Guideline “Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00)” und “... in a thoroughly designed study using appropriate doses of glipizide...”* (European Medicines Agency (EMA), 2012a).

Für Dapagliflozin betragen die Titrationsschritte 2,5 mg (Anfangsdosis), 5 mg und 10 mg. Obwohl eine Titration und eine Behandlung mit einer Dosis unter 10 mg täglich für Dapagliflozin gemäß Zulassung nicht vorgesehen ist, erfolgte in dieser Studie in Absprache mit den Zulassungsbehörden die gewählte Dosisauf Titration von Dapagliflozin, um die für Glipizid notwendige Aufdosierung nachzuahmen und damit vergleichbare Bedingungen für beide Substanzen zu schaffen. Die hier angewandte Aufdosierung wurde gewählt, um einen fairen HbA1c-Vergleich und einen robusten Nachweis der Nicht-Unterlegenheit in der HbA1c-Senkung von Dapagliflozin gegen eine optimierte Dosierung von Glipizid zu erbringen. Im Assessment Report der EMA zum Dapagliflozin-Monopräparat heißt es bezüglich der Titration von Dapagliflozin: „...was the only Phase 3 study to include a dose-titration scheme due to dosing recommendations for the active comparator, glipizide.“ Insgesamt wurde das Design der Studie von der EMA explizit als adäquat beurteilt und die Dosistitration beider Substanzen somit als angemessen angesehen (European Medicines Agency (EMA), 2012a). Nur 4,7 % der gesamten Studienpopulation im Dapagliflozin-Arm erhielt die nicht zugelassene 2,5 mg; 8,4 % erhielten 5 mg und 86,9 % erhielten 10 mg Dapagliflozin am Ende der Titrierungsperiode von 18 Wochen (European Medicines Agency (EMA), 2012a). Das heißt, dass 86,9 % der Studienpopulation mindestens 34, 86 bzw. 190 Wochen mit 10 mg Dapagliflozin behandelt wurden. Das sind mehr als 24 Wochen und somit gemäß IQWiG Kriterien ausreichend Zeit, um die Wirksamkeit, sowie die Verträglichkeit von Dapagliflozin zu beurteilen.

Laut IQWiG Methodik reicht es aus, wenn mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten das Einschlusskriterium bezüglich Zielpopulation erfüllt haben. Darüber hinaus liegt der Anteil Patienten in der Zielpopulation, welche die zugelassenen Dapagliflozindosierungen von 10 mg erhielten, bei 93,5 % und somit erhielten weniger als 80 % der Patienten weniger als 10 mg Dapagliflozin.

Dapagliflozin 10 mg wurde von der EMA zugelassen, weil diese Dosierung das beste Wirksamkeits-/Sicherheits-Profil von allen getesteten Dosierungen von Dapagliflozin hat. Während unter niedrigen Dosierungen die Wirksamkeit reduziert war, wurden keine größeren Unterschiede in der Verträglichkeit gesehen. Im Kapitel 4.8 der Fachinformation wird ebenfalls auf diesen Umstand verwiesen „Die folgenden Nebenwirkungen... Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden.“ (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b) Eine Behandlung mit weniger als 10 mg Dapagliflozin stellt also eine Unterschätzung des Nutzens von Dapagliflozin dar und kann nicht als Vorteil zugunsten der Substanz gewertet werden.

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

Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren

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

Zusätzlich erfasst und ausgewertet wurden weitere Parameter hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle und des Körpergewichts, die Therapiezufriedenheit (DTSQs zu Studienbeginn und DTSQc für die Veränderung nach 52 Wochen) sowie Sicherheitsparameter wie Laborwerte, EKG, Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck und unerwünschte Ereignisse inklusive der kardialen und Erkrankungen des Nervensystems (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, SOC für kardiale Ereignisse bzw. Erkrankungen des Nervensystems). Die in der Behandlungsphase von 52 Wochen erfassten Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter wurden auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren bestimmt (AstraZeneca, 2013a).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse bezüglich des primären Endpunkts und der zur Bewertung des medizinischen Nutzens in der beschriebenen Indikation etablierten patientenrelevanten Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext gilt – wie in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2 bis 4.3.1.3.1.10 detailliert ausgeführt - Folgendes:

Die in der Studie D1690C00004 als primärer Endpunkt erfasste absolute Veränderung des HbA1c zwischen *Baseline* und Woche 52 spiegelt die in der aktuellen NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a) beschriebenen Empfehlungen zur Bedeutung der mit einer antihyperglykämischen Therapie zu erreichenden Blutzuckerkontrolle in einem definierten Korridor wider, wurde hier aber nur zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, berücksichtigt. Die NVL nennt die Vermeidung von Hypoglykämien explizit bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl, so dass der als sekundärer Endpunkt untersuchte Anteil der Patienten, die während der 52-wöchigen Doppelblindphase unter der zu bewertenden Therapie mit Dapagliflozin + Metformin gegenüber der Vergleichstherapie mit Glipizid + Metformin wenigstens eine Hypoglykämie hatten, diese Empfehlungen aufnimmt. Die *post-hoc*-Auswertung der Anzahl von Patienten mit mindestens einer symptomatischen „bestätigten Hypoglykämie“ gewährleistet mit dem gewählten *Cut-off* eines Blutzuckerwertes  $\leq 50$  mg/dL eine hohe Messsicherheit, die der in den aktuellen Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013c) und Saxagliptin/Metformin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämien entspricht, auf deren Basis eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Sinne einer Verbesserung des therapielevanten Nutzens belegt werden konnte. Diese Eingrenzung ist sogar strikter als die auf einem Grenzwert von  $\leq 70$  mg/dL basierenden EMA-Kriterien (European Medicines Agency (EMA),

2012b), welche der G-BA bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien als zu erhebenden Endpunkt aufführte (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012).

Hinsichtlich der Gewichtsabnahme bei Übergewicht nennt die NVL als Orientierungsgrößen der Therapieziele eine Gewichtsreduktion um etwa 5 % bei Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m<sup>2</sup> (wie in der vorliegenden Studienpopulation mit im Mittel jeweils knapp über 31) und eine Reduktion um >10 % für Patienten mit einem höheren BMI. Der als sekundärer Endpunkt untersuchte Anteil der Patienten, die unter der zu bewertenden Therapie mit Dapagliflozin + Metformin gegenüber der Vergleichstherapie mit Glipizid + Metformin zwischen *Baseline* und Woche 52 eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5 % erreichten, nimmt diese orientierenden Ziele der NVL auf.

Die NVL nennt die arterielle Hypertonie unter den mit Typ-2-Diabetes häufig assoziierten Risikofaktoren, deren Behandlung zur Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen wichtig sei. Enthalten sind Orientierungsgrößen für die individuellen Therapieziele und der Verweis auf die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur arteriellen Hypertonie, die z. B. Empfehlungen zur Durchführung der Blutdruckmessung enthält (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2004). Die als vordefinierter sekundärer Endpunkt untersuchte Blutdrucksenkung als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdruckes zu Woche 52 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn entspricht den Empfehlungen der NVL und orientiert sich hinsichtlich der Erhebung an den Empfehlungen der AkdÄ.

Die Verbesserung der Therapiezufriedenheit ist eines der Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Die Untersuchung der Änderung in der Therapiezufriedenheit nach 52 Wochen mit dem *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Change-Version, DTSQc)* nutzt, wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2013a) mit Bezug auf die Anforderungen der *European Medicines Agency* (EMA) ausgeführt, ein Instrument das für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert ist und nimmt sowohl die Empfehlungen der NVL wie die der EMA und des IQWiG auf.

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie zählt zu den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen in der NVL und wird als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2013a).

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

Für die Bewertung wurden lediglich Ergebnisse der Zielpopulation verwendet, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat.

#### 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 4–15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
D1690C00004	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

D1690C00004: Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde, randomisierte aktivkontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein *interactive web response system* (IWRS). Die Patienten und die Behandler waren verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Auch nach den ersten Auswertungen der Studienergebnisse, verblieben die Ärzte sowie die Patienten weiterhin verblindet. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4–16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-mortalität	Folge-komplikationen	Stationäre Behandlungen	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Therapie-zufriedenheit
D1690C00004 (inkl. Verlängerung I+II)	nein*	ja**	nein	nein	ja
<p>* Mortalität war nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Anzahl der Todesfälle wurde jedoch im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ausgewertet.</p> <p>** Kardiale Ereignisse und Erkrankungen des Nervensystems wurden als Annäherung zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet.</p>					

Tabelle 4–17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypo-glykämien	Ausmaß der Blutzucker-senkung (HbA1c)	Hyper-osmolare bzw. keto-azidotische Komata	Gewichts-veränderung	Systolischer und diastolischer Blutdruck	Uner-wünschte Ereignisse
D1690C00004 (inkl. Verlängerung I+II)	ja	ja*	nein	ja	ja	ja
* Inklusive Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle						

### Nicht berichtete Zielgrößen

Zu einigen der Zielgrößen liegen keine relevanten Studien mit diesbezüglich adequaten Endpunkterhebungen vor. Dies gilt für die folgenden in der beschriebenen Indikation etablierten patientenrelevanten Endpunkte: Erblindung/Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare Komata und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

### Verwendete Daten

Alle im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden jeweils für die Zielpopulation der Patienten dargestellt, welche im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika und die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat. Die Daten für die Zielpopulation wurden für diese Nutzenbewertung *post-hoc* analysiert (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, muss für die Beurteilung der Hypoglykämierate das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c-Wert) bekannt sein und in eine gemeinsame Betrachtung einbezogen werden.

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3 wurden daher zunächst das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA1c) und dann das Auftreten von Hypoglykämien getrennt voneinander operationalisiert und beschrieben. Im Anschluss wurden diese Endpunkte gemeinsam betrachtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Die Methodik, anhand welcher die gemeinsame Betrachtung vorgenommen wurde, kann Tabelle 4–3 entnommen werden.

##### 4.3.1.3.1.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4–18: Operationalisierung von „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“

Studie	Operationalisierung
D1690C00004	Anhand der absoluten Änderung des HbA1c-Wertes (in %) von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 (LOCF) betrachtet) bzw. bis Woche 104 sowie 208 ( <i>Repeated-Measurements-Modell</i> ). Der HbA1c-Wert wurde für alle Studienteilnehmer im Zentrallabor bestimmt. Für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) wurde die <i>Repeated-Measurements-Analyse</i> inklusive Rescue-medikation betrachtet.  Anhand von Studienabbrüchen aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle. Für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) wurde die <i>Repeated-Measurements-Analyse</i> inklusive Rescuemedikation betrachtet.
LOCF: <i>Last observation carried forward</i>	

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

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

Tabelle 4–19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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
D1690C00004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des HbA1c) war der primäre Endpunkt der Studie D1690C00004 und wurde anhand der Differenz der HbA1c-Werte zu Woche 52 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte. Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Als weitere Operationalisierung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle wurden Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle in beiden Behandlungsgruppen dargestellt.

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

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

Tabelle 4–20: Ergebnisse für „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert % (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert % (SE)	
	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>				<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>				
<b>52 Wochen*</b>									
	198	7,90 (0,89)	7,34 (0,81)	-0,55 (0,06)	189	7,83 (0,88)	7,26 (1,07)	-0,59 (0,06)	0,04 (0,08) [-0,13; 0,21]
	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>				<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>				
<b>52 Wochen°</b>									
	165		7,26 (0,79)	-0,78 (0,06)	144		7,17 (0,97)	-0,79 (0,07)	0,02 (0,09) [-0,16; 0,19]
<b>104 Wochen°</b>									
	108		7,08 (0,55)	-0,57 (0,08)	96		7,12 (0,88)	-0,44 (0,08)	-0,12 (0,11) [-0,33; 0,09]
	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>				<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>				
<b>208 Wochen<sup>o1</sup></b>									
	66		7,00 (0,64)	-0,26 (0,10)	64		6,98 (0,74)	-0,19 (0,10)	-0,07 (0,14) [-0,34; 0,21]

\*LOCF (Tabelle S. 9)  
 ° Repeated-Measurements-Modell (Tabellen S. 73/74 und 98-105)  
<sup>1</sup> Inklusive Rescuemedikation  
 SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall  
 Quelle: (AstraZeneca, 2013c)

Für die Zielpopulation wurden folgende Resultate bezüglich der Blutzuckerkontrolle beobachtet: Nach 52 Wochen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe und der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe. Ausgehend von einem mittleren HbA1c vor Behandlung von 7,90 % bzw. 7,83 % in der Dapagliflozin + Metformin bzw. der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe, wurde der HbA1c in der Dapagliflozin + Metformin Gruppe um durchschnittlich 0,55 % gesenkt, in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe betrug die durchschnittliche HbA1c-Reduktion 0,59 %. Die a priori definierte Unterlegenheitsgrenze von 0,35 %, wie auch die aktuell gültige EMA-Grenze von 0,30% wurde nicht unterschritten, d. h. Dapagliflozin + Metformin war in der Blutzuckerkontrolle der Behandlung mit Metformin + Sulfonylharnstoff nicht unterlegen. Die Berechnung auf der Basis eines *Repeated-Measurements*-Modells zeigte konsistente Ergebnisse. Die HbA1c-Senkung unter Dapagliflozin + Metformin blieb über die Zeit erhalten, während die glykämische Kontrolle unter Metformin + Sulfonylharnstoff nachließ, so dass nach 2 Jahren (-0,57 % vs. -0,44 %) und nach 4 Jahren (-0,26 % vs. -0,19 %) die HbA1c-Senkung bei der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe tendenziell größer war als in der Vergleichsgruppe (*Repeated-Measurements*-Modell).

Auch wenn nicht alle Patienten die maximale Dapagliflozin-Dosierung erhalten haben, war Dapagliflozin dem Sulfonylharnstoff nicht unterlegen in der HbA1c-Senkung. Zu Woche 52 war die HbA1c-Senkung genau gleich in beiden Behandlungsarmen. Dazu heißt es im EPAR (European Medicines Agency (EMA), 2012a): Although the non-inferiority margin may be considered to be somewhat generous, the outcome supports the conclusion that dapagliflozin is non-inferior to glipizide.“ Gemäß Fachinformation von Glipizid (Pfizer, 2010) sollte die Aufdosierung normalerweise in Schritten von 2,5 bis 5 mg, in der Abhängigkeit vom Blutzucker erfolgen. Die Fachinformation schließt eine davon abweichende Aufdosierung nicht aus. Bei der Beratung zur Studie wurde die geplante Aufdosierung vorgestellt und auch im EPAR schreibt die EMA: “...*Dapa titrated to 2.5, 5, and 10 mg and glipizide titrated to 5, 10, and 20 mg... Study D1690C00004, the active comparator study, was the only study to implement a dose-titration procedure (2.5 mg ->5 mg -> 10 mg) to match the practice of gradual up-titration recommended for the active comparator, glipizide. (...)* The non-inferiority, active comparator study was adequately designed, with the vast majority of patients being treated with the target dose of both dapagliflozin and glipizide. (...)*Dapagliflozin 10 mg was shown to have non-inferior efficacy compared to glipizide (both as add-on to metformin) after 52 weeks of treatment in a thoroughly designed study using appropriate doses of glipizide...*” (European Medicines Agency (EMA), 2012a).

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

Als unterstützende Wirksamkeitsmessung wurden Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle erhoben. Eine unzureichende glykämische Kontrolle lag in der Studie vor, wenn folgende Messwerte zu bestimmten Visiten festgestellt wurden: Nüchternblutzucker (FPG) >270 mg/dL Visite 5-8; FPG >240 mg/dL Visite 9-11; FPG >220 mg/dL Visite 12-13; FPG >200 mg/dL oder HbA1c  $\geq$ 8.0 % Visite 15-18. In der Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) lag eine unzureichende glykämische Kontrolle vor, wenn folgende Messwerte zu bestimmten Visiten festgestellt wurden: HbA1c  $\geq$ 7.0 und <8.0 % Visite 19-27 (Initiierung der Rescuemedikation lag im Ermessen des Prüfarztes) oder HbA1c  $\geq$ 8.0 % (Rescuemedikation musste initiiert werden).

Tabelle 4–21: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle, n (%), SE)
<b>D1690C00004</b>		
<b>Nach 52 Wochen</b>		
Dapagliflozin + Metformin	198	1 (0,5 %; 0,50)
Metformin + Sulfonylharnstoff	189	10 (5,5 %; 1,62)
OR [95 %-KI]		0,09 [0,01, 0,72] <sup>§</sup>
<b>Nach 104 Wochen</b>		
Dapagliflozin + Metformin	198	41 (20,3 %; 2,75)
Metformin + Sulfonylharnstoff	189	46 (24,8 %; 3,03)
OR [95 %-KI]		0,81 [0,50; 1,31]
<b>Nach 208 Wochen<sup>1</sup></b>		
Dapagliflozin + Metformin	198	90 (45,0 %; 3,48)
Metformin + Sulfonylharnstoff	189	93 (49,7 %; 3,56)
OR [95 %-KI]		0,86 [0,58; 1,28]
SE: Standardfehler, OR: <i>Odds Ratio</i> , KI: Konfidenzintervall		
<sup>1</sup> Inklusive Rescuemedikation		
<sup>§</sup> p<0,05		
Quelle: (AstraZeneca, 2013c) Tabellen S. 33, 80, 114		

Innerhalb der Beobachtungsdauer von 52 Wochen brach in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe ein Patient (0,5 %) aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle die Studie ab, dagegen brachen in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe 10 Patienten (5,5 %) die Studie ab. Auch nach 2 Jahren brachen in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe tendenziell weniger Patienten die Studie wegen unzureichender Blutzuckerkontrolle ab (20,3 %; adjustiert bzgl. des HbA1c-Ausgangswertes) als in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe (24,8 %; adjustiert bzgl. des HbA1c-Ausgangswertes). Dieser Trend fand sich auch noch nach 4 Jahren mit 45,0 % Studienabbrüchern unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber 49,7 % unter Metformin + Sulfonylharnstoff.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Als wesentliches langfristiges Ziel der antihyperglykämischen Therapie wird in der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes die Verminderung mikrovaskulärer Folgekomplikationen genannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Basierend auf der in klinischen Studien gezeigten möglichen Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse durch medikamentöse Maßnahmen empfiehlt die NVL dabei, einen HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % anzustreben, wobei die Abwägung von Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (speziell Hypoglykämien, Gewichtszunahme) bei der Festlegung der individualisierten Therapieziele berücksichtigt werden soll. HbA1c ist zudem ein entscheidender Laborwert in der Verlaufskontrolle, da das Nicht-Erreichen des individuell definierten HbA1c-Ziels nach 3 bis 6 Monaten im Therapiealgorithmus der Trigger ist, der die jeweils indizierte Änderung der Behandlung auslöst.

In der Studie D1690C00004 wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren HbA1c >6,5 % aber ≤10 % betrug, wobei maximal 25 % der rekrutierten Patienten einen HbA1c-Wert <7 % aufweisen durften; als primärer Endpunkt wurde die absolute Veränderung des HbA1c zwischen *Baseline* und Woche 52 untersucht. Der in der Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Der durchschnittliche *Baseline*-HbA1c-Wert der Patienten der Zielpopulation (7,90 % / 7,83 %) ist vergleichbar mit dem HbA1c-Wert der in deutschen Praxen therapierten Patienten bei Umstellung ihrer antidiabetischen Behandlung (IMS-Daten (n=78): 7,69 % (SE: 3,35)). Damit sind die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Während HbA1c als Ergebnisparameter zur Bewertung von Arzneimitteln von der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde anerkannt ist (European

Medicines Agency (EMA), 2012b), zählt die Veränderung des HbA1c nicht zu den für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten und wurde hier nur zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, berücksichtigt.

#### 4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien – RCT

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

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

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

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

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

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

Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4–22: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1690 C00004	<p>Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb 52 / 104 / 208 Wochen (mittels <i>diary review</i>).</p> <p>Hypoglykämien wurden unterteilt in:</p> <p>Schwere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe von Nöten war und Blutzuckerwert &lt;54 mg/dL</p> <p>Leichte Hypoglykämie: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert von &lt;63 mg/dL, (unabhängig davon ob externe Hilfe von Nöten war) oder Anzahl der Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von &lt;63 mg/dL</p> <p>Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie (patientenberichtet), keine bestätigte Messung wurde durchgeführt</p> <p>Bestätigte Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 52 / 104 / 208 Wochen (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) <i>post-hoc</i> Berechnung</p> <p>Anzahl der Patienten mit mindestens einer bestätigte symptomatischen Hypoglykämie bei Patienten welche ≤ 10 mg Glipizid erhielten und bei Patienten welche auf 20 mg Glipizid aufdosiert wurden mit einem Nüchternblutzucker über 110 mg/dL bei der ersten Visite nach Auftitration auf 20 mg Glipizid.</p>

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 4–23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hypoglykämien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Auftreten einer Hypoglykämie war in dieser Studie neben der Gewichtsveränderung ein hierarchisch getesteter sekundärer *Key-Endpunkt*. Es wurde die Anzahl der Patienten erhoben, bei denen mittels Diary Review bzw. eines für die Studie ausgegebenen Glukometers mindestens eine Hypoglykämie berichtet wurde. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da das *Full Analysis Set* bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden. Da dies ebenfalls ein *Safety-Endpunkt* war, wurde die Analyse zusätzlich mit dem *Safety Analysis Set* durchgeführt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit kann das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet werden.

Zusätzlich wurden die bestätigten Hypoglykämien (Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie [Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dL]) als Sensitivitätsanalyse betrachtet. Der *Cut-off* von  $\leq 50$  mg/dL zur Bestätigung einer symptomatischen Hypoglykämie wurde in Anlehnung an den IQWiG-Bericht zu den Gliniden gewählt, da dieser eine hohe Messsicherheit aufweist (IQWiG, 2009a). Die bestätigten Hypoglykämien wurden zusätzlich für die Patienten in der Vergleichsgruppe mit einer Sulfonylharnstoffdosis bis 10 mg bzw. einer Auftitrierung bis zu 20 mg getrennt ausgewiesen.

*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 4–24: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie <b>D1690C00004</b>	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Odds Ratio [95 %-KI]
	N / n (%)	*% (SE)	N / n (%)	*% (SE)	
	Dapagliflozin + Metformin		Metformin + Sulfonylharnstoff		
<b>52 Wochen</b>					
Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie***	198	6 (3,0) *3,1 (1,22)	189	90 (47,6) *47,1 (3,56)	0,03 [0,01; 0,08]
Hypoglykämien**	201	6 (3,0)	193	90 (46,6)	0,04 [0,01; 0,08] <sup>§§</sup>
schwer		0		2 (1,0)	0,19 [0,01; 3,98]
leicht		2 (1,0)		82 (42,5)	0,01 [0,003; 0,06] <sup>§§</sup>
andere		4 (2,0)		22 (11,4)	0,16 [0,05; 0,47] <sup>§</sup>
Abbruch aufgrund von Hypoglykämien	201	0	193	5 (2,6)	0,09 [0,004; 1,55]

Studie <b>D1690C00004</b>	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Odds Ratio [95 %-KI]
	N / n (%)		N / n (%)		
	*% (SE)		*% (SE)		
	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>		<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>		
Bestätigte Hypoglykämien (BZ ≤50 mg/dL)	201	2 (1,0) *1,0 % (0,71)***	193	29 (15,0) *15,1 % (2,60)***	0,06 [0,01; 0,24] <sup>§§</sup>
Bestätigte Hypoglykämien					
SU ≤10 mg <sup>#</sup>	201	2 (1,0)	46	8 (17,4)	0,05 [0,01; 0,23] <sup>§</sup>
SU 20 mg <sup>##</sup>	201	2 (1,0)	117	14 (12,0)	0,07 [0,02; 0,33] <sup>§</sup>
<b>104 Wochen</b>					
Hypoglykämien**	201	8 (4,0)	193	96 (49,7)	0,04 [0,02; 0,09] <sup>§§</sup>
schwer		0		2 (1,0)	0,19 [0,01; 3,98]
leicht		4 (2,0)		91 (47,2)	0,02 [0,01; 0,06] <sup>§§</sup>
andere		4 (2,0)		23 (11,9)	0,15 [0,05; 0,44] <sup>§</sup>
Abbruch aufgrund von Hypoglykämien	201	0	193	5 (2,6)	0,09 [0,005; 1,55]
Bestätigte Hypoglykämien (BZ ≤50mg/dL)	201	2 (1,0)	193	34 (17,6)	0,05 [0,01; 0,20] <sup>§</sup>
Bestätigte Hypoglykämien					
SU ≤10 mg <sup>#</sup>	201	2 (1,0)	46	10 (21,7)	0,04 [0,01; 0,17] <sup>§§</sup>
SU 20 mg <sup>##</sup>	201	2 (1,0)	117	14 (12,0)	0,07 [0,02; 0,33] <sup>§</sup>
<b>208 Wochen</b>					
Hypoglykämien**	201	9 (4,5)	193	109 (56,5)	0,04 [0,02; 0,07] <sup>§§</sup>
schwer		0		2 (1,0)	0,19 [0,01; 3,98]
leicht		5 (2,5)		108 (56,0)	0,02 [0,01; 0,05] <sup>§§</sup>
andere		4 (2,0)		23 (11,9)	0,15 [0,05; 0,44] <sup>§</sup>
Abbruch aufgrund von Hypoglykämien	201	0	193	5 (2,6)	0,09 [0,005; 1,55]
Bestätigte Hypoglykämien (BZ ≤50 mg/dL)	201	2 (1,0)	193	40 (20,7)	0,04 [0,01; 0,16] <sup>§</sup>
Bestätigte Hypoglykämien					
SU ≤10 mg <sup>#</sup>	201	2 (1,0)	46	11 (23,9)	0,03 [0,01; 0,15] <sup>§§</sup>
SU 20 mg <sup>##</sup>	201	2 (1,0)	117	19 (16,2)	0,05 [0,01; 0,23] <sup>§</sup>

Studie <b>D1690C00004</b>	Zu bewertendes Arzneimittel	Vergleichstherapie	Odds Ratio [95 %-KI]
	N / n (%) *% (SE)	N / n (%) *% (SE)	
	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<p>* adjustiert (bzgl. des HbA1c-Ausgangswertes) mit Standardfehler (<math>N_{[DAPA+MET]}=198 / N_{[SU+MET]}=189</math>)</p> <p>** Sicherheitsendpunkt mittels <i>Safety Analysis Set</i> analysiert</p> <p>*** Sekundärer Key-Endpunkt (mittels <i>Full Analysis Set</i>) analysiert</p> <p>§§ <math>p &lt; 0,0001</math></p> <p>§ <math>p &lt; 0,05</math></p> <p># Patienten welche eine Glipizidosis von maximal 10 mg erhielten</p> <p>## Patienten wurden auf 20 mg Glipizid auftritiert und zeigten keine Reduktion des Nüchternblutzuckers unter 110 mg/dL bei der ersten Visite nach Auftitration auf 20 mg Glipizid</p> <p>SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, SU: Sulfonylharnstoff</p> <p>Schwere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie, bei der externe Hilfe von Nöten war und Blutzuckerwert <math>&lt; 54</math> mg/dL</p> <p>Leichte Hypoglykämie: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert von <math>&lt; 63</math> mg/dL, (unabhängig davon ob externe Hilfe von Nöten war) oder Anzahl der Patienten mit einer asymptomatischen Hypoglykämie und einem bestätigten Blutzuckerwert von <math>&lt; 63</math> mg/dL</p> <p>Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie (patientenberichtet), keine bestätigte Messung wurde durchgeführt</p> <p>Bestätigte Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 52 / 104 / 208 Wochen (Blutzuckerwert <math>\leq 50</math> mg/dL) <i>post-hoc</i> Berechnung</p> <p>Quellen: (AstraZeneca, 2013c): Woche 52 Tabellen S. 31/32, 56-58 /// Woche 104 Tabellen S. 91-93 /// Woche 208 Tabellen S. 131-133 /// Hypoglykämien nach Auftitration: (AstraZeneca, 2013g)</p>			

Sowohl bis zum Zeitpunkt nach 52 Wochen als auch nach 2 bzw. 4 Jahren hatten signifikant mehr Patienten in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe mindestens eine Hypoglykämie im Vergleich zur Dapagliflozin + Metformin-Gruppe (46,6 % / 49,7 % / 56,5 % gegen 3,0 % / 4,0 % / 4,5 %). Unter diesen Hypoglykämieereignissen waren schwere Hypoglykämien sowohl in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen als auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren sehr selten (0 % unter Dapagliflozin + Metformin versus 1,0 % unter Metformin + Sulfonylharnstoff). In der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe gab es insgesamt 5 (2,6 %) Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien im Zeitraum bis nach 52 Wochen, 2 sowie 4 Jahren, wohingegen es in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe während der gesamten Studiendauer keinen Studienabbruch wegen Hypoglykämie gab.

In der Sensitivitätsanalyse gab es in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe gegenüber der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe signifikant weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit dem Blutzucker-Cut-off von  $\leq 50$  mg/dL, sowohl nach 52 als auch nach 104 und 208 Wochen (jeweils 1,0 % für Dapagliflozin + Metformin versus 15,0 %, 17,6 % und 20,7 % für diese Zeitpunkte unter Metformin + Sulfonylharnstoff). Adjustiert bzgl. des HbA1c-Ausgangswertes ergaben sich bis zum Zeitpunkt nach 52 Wochen für Dapagliflozin + Metformin ebenfalls 1,0 % bestätigte symptomatische Hypoglykämien, für Metformin + Sulfonylharnstoff 15,1 %.

Die Darstellung der Hypoglykämien als Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie erfasst lediglich die jeweils erste Hypoglykämie, die ein betroffener Patient erleidet, nicht jedoch eventuelle Folgeereignisse, die ebenfalls im Rahmen der Studie ebenfalls erfasst wurden. Wie der stetig ansteigende Kurvenverlauf der Ereignisse bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dL) in der Studie D1690C00004 bis 4 Jahren illustriert, traten Hypoglykämien unter Glipizid + Metformin im gesamten Zeitverlauf um ein Vielfaches häufiger auf als unter Dapagliflozin + Metformin (Abbildung 3). Unter Glipizid + Metformin traten circa 30 % der bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 9 und Woche 34 auf. Zu diesen Zeitpunkten war eine Nicht-Unterlegenheit von Dapagliflozin versus Glipizid in HbA1c Senkung, gem. aktueller EMA Vorgaben nicht nachweisbar. Daher sind ca. 70 % der bestätigten Hypoglykämien (Glukose  $< 50$  mg/dL) auf den unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Substanzen und nicht auf eine stärkere Blutzuckersenkung zurückzuführen.

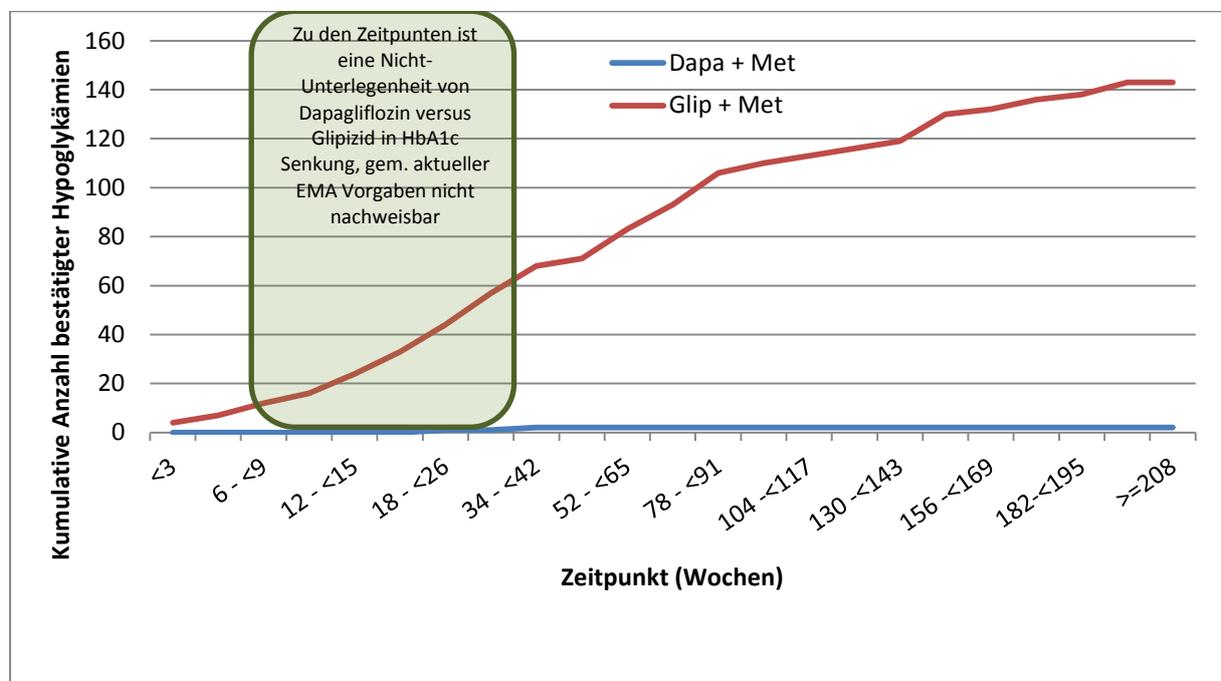


Abbildung 3: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dL) unter Dapagliflozin + Metformin versus Glipizid + Metformin kumulativ im Zeitverlauf der Studie D1690C00004 bis 208 Wochen (kumulative Anzahl Ereignisse)

Quelle: (AstraZeneca, 2013f), S. 103.

Um den Einfluss der Glipiziddosierung besser zu verstehen wurden zusätzlich die Patienten, welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten dargestellt. Darüber hinaus wurden auch Patienten getrennt betrachtet, die zwar auf die 20 mg Glipizid aufdosiert wurden, die aber bei der ersten Visite nach der Aufdosierung auf 20 mg einen Nüchternblutzuckers über 110 mg/dL zeigten und somit auf die 20 mg aufdosiert gewesen wären auch wenn ein 15 mg Aufdosierungsschritt in der Studie vorgesehen gewesen wäre. In beiden Subgruppen unter der Vergleichstherapie traten zu allen drei Zeitpunkten bei signifikant mehr Patienten bestätigte

symptomatische Hypoglykämien auf als bei den Patienten, welche Dapagliflozin + Metformin erhielten. Daraus lässt sich schließen, dass Hypoglykämien schon bei niedrigsten Glipizid-Dosierungen auftraten und nicht unbedingt durch weitere Auftitration bedingt waren. Dies wird dadurch untermauert, dass der Nüchternblutzucker der betrachteten Patientengruppe, die bis auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, bei der ersten Visite nach Auftitration weiterhin bei  $\geq 110$  mg/dL lag und diese damit zu diesem Zeitpunkt weiterhin eine unzureichende glykämische Kontrolle aufwiesen. Eine vorsichtiger Dosistitration auf zunächst 15 mg Glipizid hätte somit bei diesen Patienten voraussichtlich nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der glykämischen Kontrolle geführt.

Den Vorgaben im Studienprotokoll ist zu entnehmen, dass Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von  $>6,5$  % und  $\leq 10,0$  % in die Studie eingeschlossen wurden, solange der Anteil von Patienten der gesamten Studienpopulation mit einem HbA1c-Ausgangswert  $<7$  % weniger als ca. 25 % betrug. Danach wurden nur noch Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7$  % rekrutiert. Die HbA1c-Ausgangswerte der Patienten in der Dapagliflozin + Metformin Gruppe betrug im Durchschnitt 7,90 %, wobei 75 % dieser Patienten einen HbA1c-Ausgangswert von  $>7,30$  % (Q1, Q3: 7,30 %, 8,50 %) aufwiesen. In der Vergleichsgruppe betrug der durchschnittliche HbA1c-Ausgangswert 7,83 %, wobei 75 % dieser Patienten einen HbA1c-Ausgangswert von  $>7,10$  % (Q1, Q3: 7,10 %, 8,30 %) hatten. Der Anteil an rekrutierten Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von  $>6,5$  % und  $<7$  % lag für die Zielpopulation demnach unter den im Studienprotokoll für die gesamte Studienpopulation spezifizierten 25 %.

Um auszuschließen, dass Patienten, welche unter einem SU eine Hypoglykämie erleiden, als übertherapiert angesehen werden könnten, wurden Subgruppenanalysen der direkt vergleichenden Studie D1690C00004 durchgeführt und die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7$  % und Hypoglykämien untersucht. Bis zu Woche 52 hatten 2 Patienten mit Dapagliflozin+Metformin (1,0 %) gegenüber 14 Patienten mit Glipizid + Metformin (7,3 %) einen HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7$  % plus mind. ein hypoglykämisches Ereignis (Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -6,3 % [-10,3; -2,4]). Dagegen war die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert  $<7$  % ohne mind. ein hypoglykämischen Ereignis signifikant höher in der Dapagliflozin + Metformin Gruppe (MWD [95 %-KI]: 15,2 % [6,6; 23,8]) (AstraZeneca, 2013e). In der 18-wöchigen Auftitrationsphase (8,7 % der gesamt Studiendauer) traten 23 % der bestätigten Hypoglykämien auf, indes in den restlichen 190 Wochen 77 % der bestätigten Hypoglykämien auftraten.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Nicht zuletzt wegen des geringen Einflusses auf die Hypoglykämierate wird Metformin in der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes als Antidiabetikum der ersten Wahl genannt, während Hypoglykämien zu den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe zählen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a), die hier in Kombination mit Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Bewertung dienen. Die NVL räumt der Vermeidung von insbesondere schweren Hypoglykämien einen hohen Stellenwert ein (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a) und nennt sie explizit bei der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bei der Wirkstoffauswahl.

In der Studie D1690C00004 wurde als sekundärer Endpunkt der Anteil der Patienten untersucht, die während der 52-wöchigen Doppelblindphase unter der zu bewertenden Therapie mit Dapagliflozin + Metformin gegenüber der Vergleichstherapie mit Glipizid + Metformin wenigstens eine Hypoglykämie hatten. Zusätzlich wurde dieser Parameter über 2 bzw. 4 Jahren ausgewertet. *Post-hoc* wurde für die genannten Zeitpunkte die Anzahl von Patienten mit mindestens einer „bestätigten Hypoglykämie“ ausgewertet; hierfür wurde, um eine hohe Messsicherheit zu gewährleisten, als *Cut-off* ein Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dL gewählt. Mit diesem *Cut-off* ist die verwendete Definition für eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie sogar strikter als die auf einem Grenzwert von  $\leq 70$  mg/dL basierenden EMA Kriterien (European Medicines Agency (EMA), 2012b), welche der G-BA bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien als zu erhebenden Endpunkt aufführte (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012). Sie entspricht der in den aktuellen Nutzenbewertungen zu Sitagliptin/Metformin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013c) und Saxagliptin/Metformin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b) herangezogenen Eingrenzung auf Hypoglykämien, auf deren Basis eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Sinne einer Verbesserung des therapie relevanten Nutzens belegt werden konnte. Der in der Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt spiegelt

somit die in der aktuellen NVL wie den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider.

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

#### **4.3.1.3.1.4 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien**

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

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

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

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

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

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

Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4–25: Operationalisierung von gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1690C00004	Häufigkeit von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle

*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 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
D1690C00004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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

Im Folgenden werden zunächst die in den vorherigen Abschnitten 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3 dargestellten Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle sinnvoll beurteilt werden kann.

Tabelle 4–27: Ergebnisse für „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Zeit-punkt	Studie D1690C00004	Blutzucker- kontrolle	Gesamtrate Hypoglykämien	Bestätigte Hypo- glykämien	Beurtei- lung
52 Wochen	Dapagliflozin + Metformin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatz- nutzen
104 Wochen	Dapagliflozin + Metformin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatz- nutzen
208 Wochen	Dapagliflozin + Metformin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff	Kein Unterschied	Vorteil	Vorteil	Zusatz- nutzen

Kein Unterschied: kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.  
Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c-Unterschied von >0,35 % angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Typ-2-Diabetes mellitus“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z. B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsgrenze (>0,175 %) diskutiert. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.  
Bestätigte Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) *post-hoc* Berechnung

Beim Vergleich von Dapagliflozin + Metformin mit Metformin + Sulfonylharnstoff hinsichtlich der HbA1c-Senkung zum Zeitpunkt 52 Wochen lag keine Unterlegenheit in einer der Behandlungsgruppen vor. Auch nach Jahr 2 bzw. 4 war die HbA1c-Senkung in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. In der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe gab es nach 52, 104 und 208 Wochen eine statistisch signifikant geringere Anzahl von Patienten mit Hypoglykämien als in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe. Aus der gemeinsamen Betrachtung von Blutzuckerkontrolle und Anzahl der Hypoglykämien ergibt sich daher eine Überlegenheit für Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff und somit ein Zusatznutzen für Dapagliflozin + Metformin.

In der randomisierten, aktiv kontrollierten Studie D1690C00004 wurde Glipizid gemäß den Vorgaben der Fachinformation dosiert. Die Ergebnisse führten zur Zulassung von Forxiga<sup>®</sup> im Anwendungsgebiet *Kombinationstherapie mit Metformin* und wurden in die Fachinformation aufgenommen.

In der Studie D1690C00004 wurde der typische Verlauf der Sulfonylharnstoff-Kurve beobachtet – ein kurzer schneller Abfall mit einem anschließenden stetigen Anstieg der HbA1c-Werte (J-förmiger Kurvenverlauf).

Der typische Verlauf der HbA1c-Kurve begründet sich im Wirkprinzip der SU. Die Wirkung der SU ist Glukose-unabhängig, so dass Insulin, unabhängig ob dies gerade vom Körper gebraucht wird, oder nicht, ausgeschüttet wird, solange sich ausreichende Mengen Sulfonylharnstoff im Blut befinden. In Situationen, in denen der Patient nicht ausreichend Glukose im Blut hat, führt ein Insulin-Überangebot schnell zu einer Hypoglykämie. Das ist der Grund dafür, dass Patienten unter einer Sulfonylharnstofftherapie ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben. Am Anfang der Therapie, wenn das Pankreas noch über ausreichend funktionstüchtige Zellen verfügt, kommt es zu einer raschen Absenkung des Blutzuckers (abfallender Arm der J-Kurve), welche sich in einer schnellen Reduktion des HbA1c-Wertes widerspiegelt. Aufgrund der permanenten Anregung der insulinproduzierenden Zellen verliert jedoch das Pankreas langfristig die Fähigkeit, Insulin zu produzieren. Die Konsequenz ist: Der Blutzucker steigt wieder an (aufsteigender Arm der J-Kurve). Dieser Prozess, der letztendlich auf eine durch Sulfonylharnstoff beschleunigte Schädigung des Pankreas zurück zu führen ist, führt zum Fortschreiten des Diabetes mellitus und wird **Sekundärversagen** genannt. Ein komplettes Sekundärversagen erfordert eine Insulinsubstitution – der Patient wird insulinpflichtig.

Im Gegensatz dazu erfolgt bei einer Dapagliflozin-Behandlung eine Glukoseabhängige Elimination aus dem Kreislauf und eine radikale Absenkung des HbA1c-Wertes in der Anfangsphase der Therapie bleibt aus. Aufgrund des insulinunabhängigen Wirkmechanismus von Dapagliflozin kommt es zu keinem Sekundärversagen des Pankreas bei einem Fortschreiten des Diabetes mellitus. Die HbA1c-Wertsenkung bleibt konstant im Gegensatz zu einer Therapie mit SU. Bei wenig Glukose im Blut wird über SGLT-2 wenig Glukose ausgeschieden und über SGLT-1 mehr Glukose zurück resorbiert. Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glukoseproduktion, so dass der Körper auf einen niedrigen Blutzucker adäquat reagieren und eine Hypoglykämie verhindern kann (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b).

Die Titrationsstufe 15 mg hätte also weder den Wirksamkeitsverlust noch das Auftreten von Hypoglykämien verhindert, denn:

- die erhöhte Rate an Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen ist durch deren Wirkmechanismus bedingt
- bereits unter bis zu 10 mg Glipizid traten signifikant häufiger Hypoglykämien auf
- unter stabiler Dosiseinstellung während der Erhaltungstherapie mit Glipizid traten im weiteren Verlauf der Studie unter dem Sulfonylharnstoff ebenfalls häufiger Hypoglykämien auf
- aus dem Bewertungsverfahren zu Saxagliptin und Sitagliptin gibt es die Erkenntnis, dass auch bei Verwendung dieser Titrationsstufe von Glipizid (15 mg) Hypoglykämien nicht verhindert werden können

Darüber hinaus ist anzumerken, dass kein Patient eine Dosis maximal zugelassenen Dosis von 30 mg Glipizid erhalten hat.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die in der Studie D1690C00004 erfassten einzelnen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ spiegeln – wie in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3 dargelegt - die in der aktuellen NVL wie den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider.

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Entsprechend sind auch die Studienergebnisse zur „gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.3.1.5 Gewichtsveränderung – RCT**

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind

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

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

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

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

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

Tabelle 4–28: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1690C00004	Anhand der absoluten Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 (LOCF) betrachtet) bzw. bis Woche 104 oder 208 ( <i>Repeated-Measurement-Modell</i> ). Für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) wurde die <i>Repeated-Measurements-Analyse</i> inklusive Rescuemedikation betrachtet. Das Gewicht wurde ohne Schuhe, mit leichter Kleidung und nüchtern („on a fasting stomach“) gemessen  Anhand einer Responder-Analyse: - Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 5 % nach Woche 52, 104 und 208.
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 4–29: 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
D1690C00004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gewichtsveränderung war in dieser Studie ein hierarchisch getesteter sekundärer Key-Endpunkt und wurde anhand der Differenz des Gewichts zu Woche 52 mit dem Gewicht zu Studienbeginn verglichen. Ergänzend wurde die Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 5 % in beiden Gruppen untersucht. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, das *Full Analysis Set* bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, wurde analysiert. Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde der Endpunkt zusätzlich mit einem *Repeated-Measurement*-Modell über einen Zeitraum von 4 Jahren untersucht.

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

Tabelle 4–30: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert kg (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte** Veränderung Mittelwert kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Adjustierte** Veränderung Mittelwert kg (SE)	
<b>D1690C00004</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>				<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>				
<b>52 Wochen*</b>									
	198	88,47 (15,99)	84,76 (15,78)	-3,72 (0,26)	189	89,18 (18,19)	90,42 (18,58)	1,24 (0,27)	-4,96 (0,38) [-5,70; -4,22] <sup>§§</sup>
<b>52 Wochen°</b>									
	166		85,51 (15,88)	-4,02 (0,31)	144		91,10 (18,16)	1,12 (0,32)	-5,14 (0,42) [-5,98; -4,31] <sup>§§</sup>
<b>104 Wochen°</b>									
	109		84,78 (15,92)	-4,26 (0,37)	99		93,04 (18,29)	1,07 (0,39)	-5,33 (0,52) [-6,35; -4,30] <sup>§§</sup>
<b>208 Wochen<sup>1</sup></b>									
	68		85,08 (14,38)	-3,94 (0,50)	64		93,98 (18,51)	0,98 (0,52)	-4,92 (0,72) [-6,33; -3,50] <sup>§§</sup>
<p>* LOCF: last observation carried forward                  ** adjustiert nach Ausgangsgewicht                  SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall                  ° Repeated-Measurements-Modell  <sup>1</sup> Inklusive Rescuemedikation                  Quelle: (AstraZeneca, 2013c), Tabellen S. 10, 78/79, 109-113                  §§ p&lt;0,0001</p>									

Tabelle 4–31: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 5$  % Gewichtsreduktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Dapagliflozin + Metformin N / n (%*, SE)		Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%*, SE)		Odds Ratio [95 %-KI]
<b>D1690C00004</b>					
<b>52 Wochen</b>	198	67 (33,8 %, 3,36)	189	5 (2,6 %, 1,17)	18,82 [7,38; 47,98] <sup>§§</sup>
<b>104 Wochen</b>	198	43 (21,7 %, 2,92)	189	5 (2,6 %, 1,17)	10,21 [3,95; 26,41] <sup>§§</sup>
<b>208 Wochen</b>	198	30 (15,1 %, 2,55)	189	9 (4,5 %, 1,53)	5,45 [2,21; 13,41] <sup>§</sup>
* Adjustiert nach Ausgangsgewicht SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall Quellen: Wochen 52 und 104 (AstraZeneca, 2013d) / Woche 208 (AstraZeneca, 2013f) §§ p<0,0001 § p<0,05					

Tabelle 4–32: Ergebnisse für Gewichtsveränderung ( $\geq 5$  % Gewichtszunahme) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Dapagliflozin + Metformin N / n (%*, SE)		Metformin + Sulfonylharnstoff N / n (%*, SE)		Odds Ratio [95 %-KI]
<b>D1690C00004</b>					
<b>52 Wochen</b>	198	4 (2,0 %, 1,00)	189	19 (10,1 %, 2,19)	0,18 [0,062; 0,55] <sup>§</sup>
<b>104 Wochen</b>	198	1 (0,5 %, 0,50)	189	18 (9,5 %, 2,13)	0,05 [0,01; 0,37] <sup>§</sup>
<b>208 Wochen</b>	198	1 (0,5 %, 0,50)	189	16 (8,5 %, 2,02)	0,05 [0,01; 0,42] <sup>§</sup>
* Adjustiert nach Ausgangsgewicht SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall Quellen: Wochen 52 und 104 (AstraZeneca, 2013d) / Woche 208 (AstraZeneca, 2013f) §§ p<0,0001 § p<0,05					

Patienten mit einer Dapagliflozin + Metformin-Behandlung hatten in der Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt 52 Wochen einen mittleren Gewichtsverlust von -3,72 kg, während Patienten mit einer Metformin + Sulfonylharnstoff-Behandlung innerhalb eines Jahres im Mittel 1,24 kg an Gewicht zunahmen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied von -4,96 kg (95 %-KI: [-5,70; -4,22]) zugunsten von Dapagliflozin + Metformin. Das Resultat zeigte sich als robust in der *Repeated-Measurements*-Analyse: auch hier ergab sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe (-5,14 kg, 95 %-KI: [-5,98; -4,31]). Dieser

Unterschied war in den Verlängerungsphasen über 2 bzw. 4 Jahren stabil. Zu Woche 104 wie 208 hatten die Patienten unter Dapagliflozin + Metformin durchschnittlich 5 kg weniger Gewicht im Vergleich zu Patienten unter Metformin + Sulfonylharnstoff (MWD: -5,33 kg, 95 %-KI: [-6,35; -4,30] bzw. -4,92 kg, 95 %-KI: [-6,33; -3,50]).

Ein signifikant größerer Anteil (33,8 %) der Patienten mit Dapagliflozin + Metformin-Behandlung hatte nach 52 Wochen ein um mindestens 5 % - relativ zum Ausgangsgewicht - reduziertes Körpergewicht, wohingegen nur 2,6 % Patienten mit Metformin + Sulfonylharnstoff-Behandlung eine Gewichtsreduktion von mindestens 5 % erreichten (OR [95 %-KI]: 18,82 [7,38; 47,98]). Nach 2 bzw. 4 Jahren waren es noch 43 (21,7 %) bzw. 30 (15,1 %) Patienten in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe und 5 (2,6 %) bzw. 9 (4,5 %) in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe. Der Unterschied war zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant, zugunsten von Dapagliflozin + Metformin (Woche 104: OR [95 %-KI]: 10,21 [3,95; 26,41] / Woche 208: OR [95 %-KI]: 5,45 [2,21; 13,41]).

Gleichzeitig nahm ein signifikant größerer Anteil an Patienten in der Gruppe Metformin + Sulfonylharnstoff an Gewicht zu. In Woche 52 nahmen 10,1 % der Patienten mindestens 5 % - relativ zum Ausgangsgewicht – (OR [95 %-KI]: 0,18 [0,062; 0,55]) zu. In Woche 208 waren es immer noch 8,5 % der Patienten (OR [95 %-KI]: 0,05 [0,01; 0,42]).

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Bei den Grundsätzen zur Wirkstoffauswahl nennt die NVL bei der Abwägung von Nutzen und Risiken auch Gewichtsveränderungen und weist auf das diesbezüglich ungünstige Nebenwirkungsprofil von Sulfonylharnstoffen hin (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Als Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes nennt die NVL für die Gewichtsabnahme bei Übergewicht eine Gewichtsreduktion um etwa 5 % bei

Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m<sup>2</sup> und eine Reduktion um >10 % für Patienten mit einem höheren BMI.

Der durchschnittliche BMI von 31,7 / 31,2 kg/m<sup>2</sup> der Patienten der Zielpopulation in der Studie D1690C00004 (siehe Tabelle 4–12) ist mit dem durchschnittlichen BMI von 31,3 kg/m<sup>2</sup> (n=222) der im Rahmen der IMS-Analyse ausgewerteten Patienten in Deutschland, die mit Metformin  $\geq$ 1700 mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Sulfonylharnstoff, Glitazon) behandelt wurden, 18 - 74 Jahre alt waren, keine Niereninsuffizienz aufwiesen und nicht mit Schleifendiuretika therapiert wurden, vergleichbar. Dies zeigt, dass ein großer Teil der Typ-2-Diabetespatienten übergewichtig ist. Die Auswertung der Teilnehmer eines Disease Management Programmes einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 bestätigt die hohe Rate an übergewichtigen Typ-2-Diabetikern: nur ca. 16 % haben einen BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup> (Hagen, B et al., 2011). Vor allem für übergewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes spielt die Gewichtsreduktion eine mindestens genauso wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt, F et al., 2010).

In der Studie D1690C00004 wurde der Anteil der Patienten, die zwischen *Baseline* und Woche 52 eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5 % erreichten unter der zu bewertenden Therapie mit Dapagliflozin + Metformin gegenüber der Vergleichstherapie mit Glipizid + Metformin als sekundärer Endpunkt untersucht. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten der Zielpopulation vor Beginn der Therapie (88,5 / 89,2 kg) entsprach in etwa dem Durchschnittsgewicht der Patienten in Deutschland, die mit Metformin  $\geq$ 1700 mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Sulfonylharnstoff, Glitazon) behandelt wurden und die im Rahmen der IMS-Analyse ausgewertet wurden (91,1 kg, n=229).

Eine kürzlich durchgeführte Beobachtungsstudie mit mehr als 5000 Typ-2-Diabetespatienten zeigte, dass bereits eine Gewichtsreduktion von 2 bis 5 % nach einem Jahr zur günstigen Beeinflussung kardiovaskulärer Risikoparameter wie Lipidprofil oder Blutdruck führt (Wing, RR et al., 2011). In diesem Zusammenhang ist der in der Studie D1690C00004 definierte Grenzwert von 5 % auf jeden Fall therapierelevant.

Zum Einfluss des Effekts einer Gewichtsabnahme unter Dapagliflozin und Metformin auf die gewichtsbezogene Lebensqualität (SHIELD WQ-9 Fragebogen) liegen inzwischen Daten aus der D1690C00012 Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten (BMI  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>) vor. Dabei zeigte sich für die Therapie mit 10 mg Dapagliflozin in Kombination mit Metformin über 102 Wochen gegenüber der Vergleichstherapie Metformin + Placebo – parallel zum gegenüber der Metformin + Placebo-Gruppe höheren Anteil von Patienten mit einer Gewichtsreduktion – eine signifikante Verbesserung der Gesamtlebensqualität und des Selbstwertgefühls bei Patienten, die an Gewicht verloren hatten (Parikh, SJ et al., 2013).

Der in der Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Des Weiteren entsprechen die Patientencharakteristika der Zielpopulation der deutschen Versorgungsrealität. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.6 Blutdrucksenkung – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in

Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4–33: Operationalisierung von Blutdrucksenkung

Studie	Operationalisierung
D1690C00004	Anhand der Änderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes (mmHg) von Studienbeginn bis Woche 52 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 52 (LOCF) betrachtet) bzw. bis Woche 104 und 208 ( <i>Repeated-Measurements-Analyse</i> ). Für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) wurde die <i>Repeated-Measurements-Analyse</i> inklusive Rescuemedikation betrachtet. Es wurden an den Visiten 3 Blutdruckmessungen (es wurde der Durchschnitt von den 3 Messungen für die Analyse verwendet) vorgenommen mit einer Pause von einer Minute dazwischen. Davor sollte der Patient mindestens 5 Minuten in einer sitzenden Position ruhig verbringen. Es sollte immer das gleiche Blutdruckgerät für alle Visiten für den einzelnen Patienten verwendet werden. Eine Änderung der antihypertensiven Basistherapie wurde nicht berücksichtigt. Sicherheitsendpunkt: analysiert mittels <i>Safety Analysis Set</i>
LOCF: <i>Last observation carried forward</i>	

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 Blutdrucksenkung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Blutdrucksenkung war in dieser Studie ein vordefinierter sekundärer Endpunkt und wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdruckes zu Woche 52 bzw. Woche 104 / 208 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (*Full Analysis Set*). Dieser Endpunkt war auch ein *Safety*-Endpunkt und wurde mittels *Safety Analysis Set* untersucht (wird nicht dargestellt). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es gilt zu berücksichtigen, dass eine Änderung der antihypertensiven Basistherapie der Patienten nicht berücksichtigt wurde und es daher zu einer Verzerrung des Endpunkts kommen kann. Da dies jedoch für beide Behandlungsgruppen der Fall war, kann von einem konstanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde der Endpunkt zusätzlich mit einem *Repeated-Measurements*-Modell untersucht.

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

Tabelle 4–35: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert mmHg (SE)	
<b>D1690C000 04</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>				<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>				
<b>52 Wochen*</b>									
systolisch	198	131,9 (15,70)	126,8 (12,79)	-5,8 (0,79)	186	134,5 (15,23)	135,2 (13,42)	1,5 (0,81)	-7,3 (1,13) [-9,5; -5,1] <sup>§§</sup>
diastolisch	198	80,5 (9,02)	78,2 (9,02)	-2,4 (0,52)	186	80,9 (8,77)	80,1 (8,91)	-0,8 (0,54)	-1,6 (0,75) [-3,1; -0,1] <sup>§</sup>
<b>52 Wochen°</b>									
systolisch	166		127,76 (12,61)	-5,34 (0,92)	143		135,15 (13,35)	1,53 (0,97)	-6,86 (1,24) [-9,30; -4,43] <sup>§§</sup>
diastolisch	166		78,53 (8,83)	-1,99 (0,61)	143		79,99 (8,58)	-0,56 (0,64)	-1,43 (0,82) [-3,03; 0,18]
<b>104 Wochen°</b>									
systolisch	109		127,70 (14,07)	-4,38 (1,10)	99		135,04 (12,96)	0,75 (1,15)	-5,13 (1,51) [-8,10; -2,16] <sup>§</sup>
diastolisch	109		78,13 (8,10)	-1,87 (0,69)	99		78,95 (8,22)	-1,54 (0,72)	-0,32 (0,94) [-2,18; 1,53]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Adjustierte Veränderung Mittelwert mmHg (SE)	
<b>D1690C000 04</b>									
	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>				<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>				
<b>208 Wochen<sup>1</sup></b>									
systolisch	68		126,84 (11,46)	-5,76 (1,09)	64		134,23 (12,77)	0,20 (1,13)	-5,97 (1,57) [-9,08; -2,86] <sup>§</sup>
diastolisch	68		77,11 (8,28)	-3,01 (0,75)	64		77,19 (7,69)	-2,71 (0,78)	-0,31 (1,08) [-2,45; 1,83]
<p>Sicherheitsendpunkt: analysiert mittels <i>Safety Analysis Set</i></p> <p>* LOCF: <i>last observation carried forward</i></p> <p>° <i>Repeated-Measurements-Modell</i></p> <p><sup>1</sup> Inklusive Rescuemedikation</p> <p>SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall</p> <p>Quellen: (AstraZeneca, 2013c)</p> <p>Systolischer BD Tabellen: 34, 115-122</p> <p>Diastolischer BD Tabellen: 35, 123-130</p> <p>§§ p&lt;0,0001</p> <p>§ p&lt;0,05</p>									

Patienten mit einer Dapagliflozin + Metformin-Behandlung hatten im Mittel in der Behandlungsphase nach 52 Wochen eine Blutdrucksenkung (systolisch: -5,8 mmHg / diastolisch: -2,4 mmHg) erreicht, während bei Patienten mit einer Metformin + Sulfonylharnstoff-Behandlung der Blutdruck weitgehend unverändert blieb. (systolisch: +1,5 mmHg / diastolisch: -0,8 mmHg). Der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen war für den systolischen wie für den diastolischen Blutdruck signifikant (-7,3 mmHg respektive -1,6 mmHg). Mit dem *Repeated-Measurements*-Modell war der Unterschied im systolischen Blutdruck nach 52, 104 und 208 Wochen ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + Metformin. Die Differenz im diastolischen Blutdruck war in diesem Modell zu keinem der Zeitpunkte signifikant.

Dass Dapagliflozin einen Vorteil in der Blutdrucksenkung bei Diabetes-Patienten aufweist, konnte auch in den Placebo-kontrollierten Studien MB102-073 (Bristol-Myers Squibb Company, 2013a) und MB102-077 (Bristol-Myers Squibb Company, 2013b) gezeigt werden. In beiden Studien zeigte sich nach 12 Wochen eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -3,05 [-5,50; -0,62];  $p < 0,0010$  bzw. -4,28 [-7,85; -1,95];  $p < 0,0002$ ).

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die NVL nennt die arterielle Hypertonie unter den mit Typ-2-Diabetes häufig assoziierten Risikofaktoren, deren Behandlung zur Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen ebenso wichtig sei wie die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Bei den Orientierungsgrößen für die individuellen Therapieziele empfiehlt die NVL einen systolischen Blutdruck von  $< 140$  mmHg und einen diastolischen Blutdruck von 80 mmHg und verweist an anderer Stelle auf die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur arteriellen Hypertonie, die z. B. Empfehlungen zur

Durchführung der Blutdruckmessung enthält (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2004).

In der Studie D1690C00004 war die Blutdrucksenkung ein vordefinierter sekundärer Endpunkt und wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdruckes zu Woche 52 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet. Die Erhebung dieses Endpunkts mit einer Mittelung von 3 Messungen, die nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen durchgeführt wurden, entspricht den Empfehlungen der AkdÄ. Der in der Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL sowie den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur arteriellen Hypertonie enthaltenen Empfehlungen wider.

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

#### 4.3.1.3.1.7 Therapiezufriedenheit (DTSQ) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4–36: Operationalisierung von Therapiezufriedenheit (DTSQ)

Studie	Operationalisierung
D1690C00004	<p>Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung (anhand des DTSQ-Fragebogens zur Therapiezufriedenheit von Diabetes-Patienten). Der DTSQ hat 2 Versionen (Status-Version DTSQs und Change-Version DTSQc). Der DTSQ wurde von den Patienten selbst ausgefüllt.</p> <p>Der DTSQs enthält eine Skala von 0–36 und wurde nach Randomisierung (Woche 0) ausgefüllt. Je höher der Score, desto zufriedener war der Patient mit seiner Therapie. In Woche 52 füllten die Patienten den DTSQc aus, der die relative Veränderung in der Therapiezufriedenheit misst. Es konnten Werte von -18 bis +18 erreicht werden, wobei 0 keine Veränderung bedeutete.</p> <p>Zu den Zeitpunkten 104 bzw. 208 Wochen wurde der DTSQc nicht erhoben.</p>
DTSQ: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i>	

*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 Therapiezufriedenheit (DTSQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erfassung der Therapiezufriedenheit der Patienten mittels eines Fragebogens war in der Studie ein sekundärer Endpunkt und der Status wurde in Woche 52 erhoben. Die Patienten waren zu jedem Zeitpunkt bezüglich der Behandlung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Es gab daher unterschiedliche Abbrecherraten zwischen den Gruppen, so dass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fraglich ist. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es wird angenommen, dass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt niedrig ist.

Tabelle 4–38: Ergebnisse für Therapiezufriedenheit (DTSQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppen- unterschied Mittelwert (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert DTSQs Mittelwert (SD)	Endwert DTSQc Adjustierter Mittelwert (SE)	N	Ausgangs- wert DTSQs Mittelwert (SD)	Endwert DTSQc Adjustierter Mittelwert (SE)	
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>			<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>			
	198 (161*)	30,8 (5,51)	13,9 (0,43)	189 (139*)	31,7 (5,26)	13,3 (0,46)	0,6 (0,63) [-0,7; 1,8]

SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall  
DTSQ: *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Status-Version DTSQs und Change-Version DTSQc)*  
\* Anzahl mit keinem *Missing* in der Baseline  
Quellen: (AstraZeneca, 2013c), Tabelle S. 67

Die mittleren Werte der Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQc waren in beiden Behandlungsgruppen hoch (Dapagliflozin + Metformin: 13,9 und Metformin + Sulfonylharnstoff: 13,3), was eine Verbesserung der Therapiezufriedenheit in beiden Behandlungsgruppen bedeutet. In der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe war der Wert etwas höher als in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe, jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die Verbesserung der Therapiezufriedenheit ist eines der Ziele, die im Mittelpunkt der NVL stehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Wie vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (IQWiG, 2013a) mit Bezug auf die Anforderungen der *European Medicines Agency* (EMA) ausgeführt, sollen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit nur Instrumente eingesetzt werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind. Dies trifft für den *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Change-Version)* (DTSQc) zu, der in mehreren klinischen Studien eingesetzt wurde und im Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich der Therapiezufriedenheit als „zur Darstellung einer Veränderung geeignet“ charakterisiert wurde (IQWiG, 2005). In der Studie D1690C00004 wurde die Änderung in der Therapiezufriedenheit nach 52 Wochen mit dem *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Change-Version, DTSQc)* gemessen. Der in der Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL, sowie die in den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4–39: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1690C00004	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Todesfälle Anzeichen einer Genital- bzw. Harnwegsinfektion

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 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
D1690C00004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4–41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse*, n (%)	Todesfälle, n (%)
<b>D1690C00004</b>					
<b>Nach 52 Wochen</b>					
Dapagliflozin + Metformin	201	161 (80,1)	18 (9,0)	9 (4,5)	0
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	155 (80,3)	28 (14,5)	10 (5,2)	3 (1,6)
OR [95 %-KI]		0,99 [0,60; 1,62]	0,58 [0,31; 1,09]	0,86 [0,34; 2,16]	0,14 [0,01; 2,63]
<b>Nach 104 Wochen</b>					
Dapagliflozin + Metformin	201	170 (84,6)	26 (12,9)	12 (6,0)	0
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	161 (83,4)	35 (18,1)	12 (6,2)	4 (2,1)
OR [95 %-KI]		1,09 [0,64; 1,87]	0,67 [0,39; 1,16]	0,96 [0,42; 2,19]	0,10 [0,01; 1,95]
<b>Nach 208 Wochen</b>					
Dapagliflozin + Metformin	201	179 (89,1)	39 (19,4)	16 (8,0)	2 (1,0)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	167 (86,5)	43 (22,3)	18 (9,3)	4 (2,1)
OR [95 %-KI]		1,27 [0,69; 2,32]	0,84 [0,52; 1,37]	0,84 [0,42; 1,70]	0,47 [0,09; 2,62]
* Nur Hypoglykämien, die als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, sind bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse eingeschlossen. OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall Quellen: (AstraZeneca, 2013c), Tabellen S. 58, 93 und 133					

Zwischen den Behandlungsgruppen Dapagliflozin + Metformin und Metformin + Sulfonylharnstoff war die Gesamtrate der Patienten, die in der Behandlungsphase von 52 Wochen mindestens ein unerwünschtes Ereignis hatten (80,1 % versus 80,3 %), die Gesamtrate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (9,0 % versus 14,5 %) sowie der Anteil der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abbrachen (4,5 % versus 5,2 %) ähnlich. Auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren ergaben sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Insgesamt gab es bis zum Zeitpunkt nach 4 Jahren 2 Todesfälle in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe und 4 Todesfälle in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen fanden sich zu keinem Zeitpunkt.

Dapagliflozin 10 mg wurde von der EMA zugelassen, weil diese Dosierung das beste Wirksamkeits-/Sicherheits-Profil von allen getesteten Dosierungen von Dapagliflozin hat. Während unter niedrigen Dosierungen die Wirksamkeit reduziert war, wurden keine größeren Unterschiede in der Verträglichkeit gesehen. Im Kapitel 4.8 der Fachinformation wird ebenfalls auf diesen Umstand verwiesen „Die folgenden Nebenwirkungen... Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden.“ (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b) Eine Behandlung mit weniger als 10 mg Dapagliflozin stellt also eine Unterschätzung des Nutzens von Dapagliflozin dar und kann nicht als Vorteil zugunsten der Substanz gewertet werden. Dass die Verträglichkeit nicht wesentlich Dosis-abhängig ist, kann aus Ergebnissen vieler Studien abgeleitet werden, in denen alle drei Dosierungen nebeneinander getestet wurden. Eine solche Studie ist die Studie MB102014, in der Patienten mit einer Metformintherapie randomisiert wurden zu Dapagliflozin 2,5; 5 oder 10 mg und Placebo.

Die Studienergebnisse nach 2 Jahren zeigen, dass die Verträglichkeit bei den unterschiedlichen Dapagliflozin-Dosierungen sehr ähnlich war.

Dapagliflozin  
BMS-512148MB102014  
102-Week ST + LT Final Clinical Study Report

**Table 8.1: Overall Adverse Events Summary, Short-term Plus Long-term Period, Including Data after Rescue, Treated Subjects (MB1020014 ST + LT)**

	Number (%) of Subjects			
	FLA + MET N = 137	DAPA 2.5MG + MET N = 137	DAPA 5MG + MET N = 137	DAPA 10MG + MET N = 135
AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	111 (81.0)	111 (81.0)	111 (81.0)	111 (82.2)
AT LEAST ONE HYPOGLYCEMIA	8 (5.8)	5 (3.6)	7 (5.1)	7 (5.2)
AT LEAST ONE AE OR HYPOGLYCEMIA	111 (81.0)	111 (81.0)	111 (81.0)	111 (82.2)
AT LEAST ONE RELATED ADVERSE EVENT	28 (20.4)	36 (26.3)	33 (24.1)	45 (33.3)
DEATHS	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0
AT LEAST ONE SAE	14 (10.2)	15 (10.9)	9 (6.6)	14 (10.4)
AT LEAST ONE RELATED SAE	3 (2.2)	0	2 (1.5)	1 (0.7)
SAE LEADING TO DISC. OF STUDY MED.	6 (4.4)	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)
AE LEADING TO DISC. OF STUDY MED.	9 (6.6)	7 (5.1)	5 (3.6)	6 (4.4)
HYPOGLYCEMIA LEADING TO DISC. OF STUDY MED.	0	0	0	0

Abbildung 9: Die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen aber auch mit Hypoglykämien unterscheidet sich nicht zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen. (Bristol-Myers Squibb Company, 2010)

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

Tabelle 4–42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genitalinfektion, n (%)	Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion, n (%)
<b>D1690C00004</b>			
<b>Nach 52 Wochen</b>			
Dapagliflozin + Metformin	201	33 (16,4)	24 (11,9)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	6 (3,1)	8 (4,1)
OR [95 %-KI]		6,12 [2,50; 14,97] <sup>§§</sup>	3,14 [1,37; 7,16] <sup>§</sup>
<b>Nach 104 Wochen</b>			
Dapagliflozin + Metformin	201	37 (18,4)	30 (14,9)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	7 (3,6)	14 (7,3)
OR [95 %-KI]		5,99 [2,60; 13,81] <sup>§§</sup>	2,24 [1,15; 4,38] <sup>§</sup>
<b>Nach 208 Wochen</b>			
Dapagliflozin + Metformin	201	39 (19,4)	32 (15,9)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	10 (5,2)	15 (7,8)
OR [95 %-KI]		4,41 [2,13; 9,11] <sup>§</sup>	2,25 [1,17; 4,30] <sup>§</sup>
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall			
Quellen: (AstraZeneca, 2013c), Tabellen: 59/60, 94/95, 134/135			
<sup>§§</sup> p<0,0001			
<sup>§</sup> p<0,05			

Patienten unter Dapagliflozin + Metformin zeigten in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen sowie in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren signifikant häufiger Anzeichen für eine Genitalinfektion bzw. Harnwegsinfektion als die Gruppe mit Metformin + Sulfonylharnstoff. Sowohl die Anzeichen für eine Genitalinfektion als auch die Anzeichen für eine Harnwegsinfektion traten in beiden Behandlungsgruppen vornehmlich in den ersten 52 Wochen auf. Die Mehrzahl der Anzeichen für Genitalinfektionen deutete auf Pilzinfektionen hin.

Die meisten Anzeichen für Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Studienabbruch, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Bei Betrachtung der Verträglichkeit von 5 mg und 10 mg Dapagliflozin über alle Studien hinweg, zeigte die Häufigkeit der Anzeichen für eine Harnwegs- oder Genitalinfektion keine Dosisabhängigkeit.

Für die Zielpopulation werden die aufgetretenen Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen nach 4 Jahren im Folgenden detailliert beschrieben:

Zwei Patienten (1 %) in der mit Dapagliflozin + Metformin behandelten Gruppe brachen aufgrund Anzeichen für eine Genitalinfektion und ein Patient (0,5 %) aufgrund eines Anzeichens für eine Harnwegsinfektion die Behandlung innerhalb des vierjährigen Behandlungszeitraums ab. In der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe wurde die

Behandlung bei keinem Patienten wegen eines Anzeichens für eine Harnwegs- oder Genitalinfektion abgebrochen (AstraZeneca, 2013f).

Da es sich bei hier berichtetem Endpunkt um Symptome, welche als Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen gewertet wurden handelt (wie z. B. Dysurie oder Juckreiz) und diese häufig nicht mit einer Laboruntersuchungen auf entsprechende Keime bestätigt wurde, ist die Inzidenz der bestätigter Infekte geringer als die hier angegebenen Zahlen.

Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen nicht voneinander unterschied, ist nicht von einem zusätzlichen Schaden auszugehen, da Patienten unter einer Behandlung mit Metformin + Sulfonylharnstoff unabhängig von den Hypoglykämien andere unerwünschte Ereignisse häufiger erleiden als Patienten unter Dapagliflozin + Metformin.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie wird in der NVL unter den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen genannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Die Verringerung von Nebenwirkungen als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität wird zudem vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2013a).

Der in der Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL wie den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.9 Kardiale Ereignisse – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4–43: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1690C00004	Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden kardialen Ereignis innerhalb von 52 bzw. 104/208 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für kardiale Ereignisse). Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden als Annäherung zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet.
SOC: System Organ Class	

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

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

Tabelle 4–44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiale 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
D1690C00004	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst und der Preferred Terms fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt extrahiert.. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Kardiale Ereignisse“ vor. In der SOC-Ebene sind kardiale Ereignisse angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (*Safety Analysis Set*). Da alle kardialen SAEs betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse

erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, so dass das Verzerrungspotential der Endpunkte als hoch eingestuft wird.

*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 4–45: Ergebnisse für kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate schwerwiegende kardiale Ereignisse, n (%)
<b>D1690C00004</b>		
<b>Nach 52 Wochen</b>		
Dapagliflozin + Metformin	201	4 (2,0)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	5 (2,6)
OR [95 %-KI]		0,76 [0,20; 2,89]
<b>Nach 104 Wochen</b>		
Dapagliflozin + Metformin	201	8 (4,0)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	5 (2,6)
OR [95 %-KI]		1,56 [0,50; 4,85]
<b>Nach 208 Wochen</b>		
Dapagliflozin + Metformin	201	10 (5,0)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	5 (2,6)
OR [95 %-KI]		1,97 [0,66; 5,87]
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall		
Quellen: (AstraZeneca, 2013c), Tabellen S. 61, 96, 136		

Schwerwiegende kardiale Ereignisse traten über den Zeitraum von 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (2,0 % unter Dapagliflozin + Metformin versus 2,6 % unter Metformin + Sulfonylharnstoff). Im Zeitraum bis nach 2 bzw. 4 Jahren hatten in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe 4,0 % bzw. 5,0 % der Patienten ein schwerwiegendes kardiales Ereignis, wohingegen in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe bis zu beiden Zeitpunkten 2,6 % der Patienten ein schwerwiegendes kardiales Ereignis hatten. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen für diesen zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendeten Parameters fanden sich nicht.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie wird in der NVL unter den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen genannt. So empfiehlt die NVL u. a. bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie Belege der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte zu berücksichtigen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Obwohl makrovaskuläre Komplikationen die mit Abstand wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität des Typ-2-Diabetes mellitus darstellen, ist die Evidenz für klinisch relevante Endpunkte bisher lückenhaft, und es konnte, abgesehen von den Daten zu Metformin aus einer Teilstudie der UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a) sowie der UKPDS-Follow-up Studie (Holman, RR et al., 2008) in Einzelstudien bisher keine Senkung des Risikos für makrovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a).

Bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden nennt der G-BA als zu erhebende Endpunkte neben der kardiovaskulären Mortalität unter anderem Myokardinfarkte (nicht fatal, symptomatisch) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012). Zu den in Studien zu einer antihyperglykämischen Therapie erfassten und in Meta-Analysen ausgewerteten makrovaskulären Folgekomplikationen zählen neben der kardiovaskulären Mortalität kardiale Ereignisse wie nichttödlicher Myokardinfarkt sowie koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz (Kelly, TN et al., 2009; Ray, KK et al., 2009). Diese sind in den im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse nach SOC ausgewiesenen kardialen Ereignissen enthalten, die zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet wurden. Hinsichtlich der Untersuchung der kardiovaskulären Verträglichkeit von Dapagliflozin läuft momentan die Rekrutierung für eine große multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie mit über 17.000

Patienten, in welcher kardiovaskuläre Parameter untersucht werden (DECLARE-TIMI 58) (AstraZeneca, 2013b). Erste Ergebnisse werden im Jahr 2019 erwartet.

Der in der Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt kann nur als eine Annäherung an die kardiovaskuläre Ereignisse gesehen werden und spiegelt somit grob die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen wider und umfasst die vom G-BA definierten Endpunkte. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb nur mit niedriger Wahrscheinlichkeit auf die kardiovaskulären Ereignisse in der den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.10 Erkrankungen des Nervensystems – RCT

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

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

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

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

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

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

Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4–46: Operationalisierung von Erkrankungen des Nervensystems

Studie	Operationalisierung
D1690C00004	Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Erkrankung des Nervensystems innerhalb von 52 bzw. 104/208 Wochen. Die Erhebung der Erkrankungen des Nervensystems erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für Erkrankungen des Nervensystems). Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems wurden als eine Annäherung an die zerebralen Ereignisse zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet.
SOC: System Organ Class	

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

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

Tabelle 4–47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erkrankungen des Nervensystems in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems wurden im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst und der Preferred Terms fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt extrahiert. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“ vor. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (*Safety Analysis Set*). Da alle schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, so dass das Verzerrungspotential der Endpunkte als hoch eingestuft wird.

Tabelle 4–48: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems, n (%)
<b>D1690C00004</b>		
<b>Nach 52 Wochen</b>		
Dapagliflozin + Metformin	201	2 (1,0)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	1 (0,5)
OR [95 %-KI]		1,93 [0,17; 21,46]
<b>Nach 104 Wochen</b>		
Dapagliflozin + Metformin	201	4 (2,0)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	3 (1,6)
OR [95 %-KI]		1,29 [0,28; 5,82]
<b>Nach 208 Wochen</b>		
Dapagliflozin + Metformin	201	5 (2,5)
Metformin + Sulfonylharnstoff	193	4 (2,1)
OR [95 %-KI]		1,21 [0,32; 4,56]
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall		
Quellen: (AstraZeneca, 2013c), Tabellen S. 62, 97, 137		

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems traten über den Zeitraum von 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (1,0 % unter Dapagliflozin + Metformin versus 0,5 % unter Metformin + Sulfonylharnstoff). Im Zeitraum bis nach 2 bzw. 4 Jahren hatten in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe 2,0 % bzw. 2,5 % der Patienten eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems, wohingegen in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe bis zu diesen Zeitpunkten 1,6 % bzw. 2,1 % der

Patienten eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems hatten. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen fanden sich zu keinem Zeitpunkt.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie wird in der NVL unter den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen genannt. So empfiehlt die NVL u. a. bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie Belege der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte zu berücksichtigen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Obwohl makrovaskuläre Komplikationen die mit Abstand wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität des Typ-2-Diabetes mellitus darstellen, ist die Evidenz für klinisch relevante Endpunkte bisher lückenhaft, und es konnte, abgesehen von den Daten zu Metformin aus einer Teilstudie der UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a) sowie der UKPDS-Follow-up Studie (Holman, RR et al., 2008) in Einzelstudien bisher keine Senkung des Risikos für makrovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a).

Bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden nennt der G-BA als zu erhebende Endpunkte neben der kardiovaskulären Mortalität unter anderem Schlaganfälle (nicht fatal, ischämisch) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012). Zu den in Studien zu einer antihyperglykämischen Therapie erfassten und in Meta-Analysen ausgewerteten makrovaskulären Folgekomplikationen zählen neben der kardiovaskulären Mortalität zerebrale Ereignisse wie Schlaganfall (Kelly, TN et al., 2009; Ray, KK et al., 2009). Diese sind in den im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC ausgewiesenen Erkrankungen des Nervensystems enthalten, die als eine Annäherung an die zerebralen Ereignisse zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet wurden.

Der in der Studie D1690C00004 erfasste Endpunkt sind als eine Annäherung an die zerebralen Ereignisse zur beurteilen und spiegelt somit nur entfernt die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen wider und umfasst die vom G-BA definierten Endpunkte. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb nur mit niedriger Wahrscheinlichkeit auf die zerebrovaskulären Ereignisse in der 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 im Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen wurden Interaktionstests berichtet. Diese beziehen sich ausschließlich auf den Endpunkt HbA1c und auf zusammenfassende sicherheitsrelevante Endpunkte basierend auf der Studienpopulation.

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der präspezifizierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht für den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ vom Ausgangswert bis Woche 52 für die Studienpopulation angegeben:

Tabelle 4–49: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (Studienpopulation)

Merkmals	Subgruppen	Interaktion p-Wert
Geschlecht	(männlich / weiblich)	p=0,1061
Alter	(<65 / ≥65 / ≥75 Jahre)	p=0,2178
Alter und Geschlecht	(Alter der Frau ≤50 / Alter der Frau >50 Jahre )	p=0,1307
Ethnische Zugehörigkeit	(weiß / schwarz / asiatisch / anders)	p=0,0362
Ethnizität	(Latino / kein Latino)	p=0,4041
Ausgangswert des Body Mass Index	(<25 kg/m <sup>2</sup> , ≥25 kg/m <sup>2</sup> )	p=0,8960
Geografische Herkunft	(Latein-Amerika / Europa)	p=0,5515
HbA1c-Ausgangswert	(<8 % / ≥8-<9 % / ≥9 %)	p=0,2038
eGFR-Ausgangswert	(<30 / ≥30-<60 / ≥60-<90 / ≥90 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	p=0,0055
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate		

Signifikante Interaktionen wurden hinsichtlich folgender Faktoren beobachtet: Zwischen den Behandlungsgruppen und der ethnischen Zugehörigkeit sowie zwischen den Behandlungsgruppen und dem eGFR-Ausgangswert. Für die Interaktion hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit ist jedoch keine Interpretation der Interaktion möglich, da die Subgruppen der Asiaten (n=27 / 36), der Schwarzen (n=26 / 24) und der Patienten anderer ethnischer Zugehörigkeit (n=20 / 20) sehr viel kleiner waren als die Subgruppe der Weißen (n=327 / 323). Auch ist der Behandlungseffekt in jeder dieser Subgruppen gleich (es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen). Patienten mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> zu Beginn der Studie hatten mit der Dapagliflozin + Metformin-Behandlung eine größere HbA1c-Senkung als mit der Metformin + Sulfonylharnstoff-Behandlung, wohingegen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (*Baseline* eGFR <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) eine etwas geringere Wirksamkeit unter der Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin aufwiesen. Für Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (*Baseline* eGFR <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> bzw. Kreatininclearance <60 mL/min) wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens die Anwendung von Dapagliflozin nicht empfohlen (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b). Dies gilt auch für die Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin Xigduo<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

Zusätzlich werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen (*post-hoc*) nach

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)
- Nüchternblutzucker (FPG) bei Randomisierung (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)
- Ländereffekten

durchgeführt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum) wurden die Subgruppenanalysen nicht auf Zentrebene durchgeführt.

Diese Daten beruhen auf der Zielpopulation gemäß Zulassung (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

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

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Diabetes-Erkrankung war nicht erforderlich. Die Einteilung der Schweregradstufen richtet sich beim Diabetes bei den intensiver zu behandelnden Stufen in erster Linie nach der Notwendigkeit der Insulingabe. Diabetes mellitus wird gemäß der DDG folgendermaßen klassifiziert (Kerner,W et al., 2012):

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

Da die hier betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe der Typ-2-Diabetiker, die ohne Insulin behandelt werden, zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht sinnvoll.

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht nur auf einer Studie. Aus diesem Grund wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)**

Tabelle 4–50: Ergebnisse für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker (FPG), Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Länder- effekt
<b>Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (FAS)</b>				
<b>Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LOCF)</b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,21 <sup>§</sup>	0,48 <sup>§</sup>	0,81 <sup>§</sup>	0,07 <sup>°</sup>
<b>Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LRM)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	1,0	0,44	0,87	0,10 <sup>°</sup>
Woche 104	1,0	0,43	0,31	0,09 <sup>°</sup>
Woche 208 <sup>1</sup>	1,0	0,47	0,44	0,08 <sup>°</sup>
<b>Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,31 <sup>§</sup>	0,0012 <sup>§*</sup>	0,14 <sup>§°</sup>	0,99
Woche 104	0,39 <sup>§</sup>	0,02 <sup>§*</sup>	0,50 <sup>§</sup>	0,02 <sup>§*</sup>
Woche 208 <sup>1</sup>	0,95 <sup>§</sup>	0,32 <sup>§</sup>	0,99 <sup>§</sup>	0,95 <sup>§</sup>
Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)				
<i>Anmerkungen</i>				
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.				
<sup>1</sup> : Inklusive Rescuemedikation				
*: signifikanter p-Wert bei p <0,05 (Beleg für Heterogenität)				
°: p <0,2 (Hinweis auf Heterogenität)				
#: nicht adjustierte Werte				
§: Werte aus dem ANOVA-Modell				
n.e.: <i>not estimable</i>				
FAS: <i>Full Analysis Set</i>				
FPG: <i>Fasting Plasma Glucose</i>				
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				
LOCF: <i>last observation carried forward</i>				
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>				
SAS: <i>Safety Analysis Set</i>				
UE: unerwünschte Ereignisse				

Hinsichtlich des Endpunktes **Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (FAS)** zeigte sich bei der **adjustierten Veränderung des HbA1c-Wertes (LOCF)** nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Land ( $p=0,07$ ), welche auch durch die *Repeated-Measurements-Analyse* bestätigt wird ( $p=0,10$ ). Der Hinweis auf einen Ländereffekt blieb in der *Repeated-Measurements-Analyse* auch nach 2 ( $p=0,09$ ) und 4 Jahren ( $p=0,08$ ) bestehen. Bei näherer Betrachtung einer Effektmodifikation durch das **Land** zeigten sich nach 52 Wochen bis auf eine geringere Reduktion des HbA1c unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff in Deutschland (LOCF/LRM, MWD [95 %-KI]; p-Wert: 0,74% [0,30; 1,18]; 0,0009 / 0,65% [0,17; 1,13]; 0,008) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der HbA1c-Reduktion. Nach 2 Jahren zeigte sich eine signifikant geringere Reduktion des HbA1c-Wertes unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff in den Niederlanden auf (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 1,02 % [0,15; 1,89]; 0,02), aber keine weiteren signifikanten Unterschiede. Nach 4 Jahren war die HbA1c-Reduktion in allen Ländern in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Hinsichtlich des Endpunktes **Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle** ergaben sich nach 52 Wochen und 2 Jahren Belege für eine Effektmodifikation durch das Alter (Woche 52/2 Jahre:  $p=0,0012/0,0182$ ), sowie nach 52 Wochen ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den FPG-Wert ( $p=0,1412$ ) der Patienten. Nach 2 Jahren trat dazu ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Land ( $p=0,0196$ ) auf. Bezüglich des **Alters** zeigte sich nach 52 Wochen, dass es in der Gruppe <65 Jahre signifikant weniger Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,01; 0,70]; 0,02) gab. Nach 2 Jahren war dieser Effekt nicht mehr signifikant.

Bezüglich des **FPG-Wert** (Blutzuckerwert) der Patienten konnte nach 52 Wochen festgestellt werden, dass es signifikant weniger Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff in Gruppe  $FPG \geq 160$  mg/dL (OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,10 [0,01; 0,82]; 0,03) gab. Die Richtung des Effekts war jeweils gleichgerichtet. Ein **Ländereffekt** konnte bei näherer Betrachtung ausgeschlossen werden, da es keine signifikanten Unterschiede gab.

Tabelle 4–51: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Stratifizierungsvariable	N / n; Mittelwert (SD)	N / n; Mittelwert (SD)	Mittelwertsdifferenz; [95 %-KI]; p-Wert
<b>Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (FAS)</b>			
<b>Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LOCF)</b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Ländereffekt<sup>#</sup></i>			
<i>Argentinien</i>	42/42; -0,82 (0,724)	44/44; -0,76 (0,886)	-0,06 [-0,40; 0,28]; 0,73
<i>Frankreich</i>	7/7; -1,06 (0,529)	6/6; -0,92 (0,884)	-0,14 [-0,95; 0,67]; 0,73
<i>Deutschland</i>	33/33; -0,42 (0,692)	27/27; -1,16 (0,976)	0,74 [0,30; 1,18]; 0,0009
<i>Italien</i>	1/1; 0,80 (0)	2/2; -0,15 (0,354)	n. e.
<i>Mexiko</i>	3/3; -0,10 (0,361)	1/1; 0,1 (0)	n. e.
<i>Niederlande</i>	10/10; -0,76 (0,542)	4/4; -0,50 (2,285)	-0,26 [-2,52; 2,00]; 0,82
<i>Südafrika</i>	35/35; -0,28 (1,185)	47/47; -0,01 (1,295)	-0,27 [-0,81; 0,27]; 0,33
<i>Spanien</i>	10/10; -0,75 (0,536)	14/14; -0,46 (0,989)	-0,29 [-0,91; 0,33]; 0,36
<i>Schweden</i>	26/26; -0,47 (0,690)	20/20; -0,50 (0,509)	0,03 [-0,32; 0,38]; 0,87
<i>Vereinigtes Königreich</i>	31/31; -0,60 (0,736)	24/24; -0,76 (0,607)	0,16 [-0,20; 0,52]; 0,38
<b>Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LRM)</b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Ländereffekt<sup>#</sup></i>			
<i>Argentinien</i>	42/39; -0,82 (0,741)	44/32; -0,82 (0,933)	0,00 [-0,40; 0,40]; 1,0
<i>Frankreich</i>	7/6; -1,13 (0,535)	6/4; -0,65 (0,733)	-0,48 [-1,32; 0,36]; 0,26
<i>Deutschland</i>	33/25; -0,6 (0,583)	27/20; -1,25 (0,992)	0,65 [0,17; 1,13]; 0,008
<i>Italien</i>	1/1; 0,80 (0)	2/2; -0,15 (0,354)	n. e.
<i>Mexiko</i>	0 (0)	1/1; 0,10 (0)	n. e.
<i>Niederlande</i>	10/9; -0,79 (0,567)	4/3; -1,53 (1,193)	0,74 [-0,66; 2,14]; 0,3
<i>Südafrika</i>	35/28; -0,43 (1,173)	47/37; -0,06 (1,059)	-0,37 [-0,92; 0,18]; 0,19
<i>Spanien</i>	10/9; -0,70 (0,543)	14/10; -0,51 (1,098)	-0,19 [-0,96; 0,58]; 0,63
<i>Schweden</i>	26/20; -0,52 (0,518)	20/15; -0,49 (0,559)	-0,03 [-0,39; 0,33]; 0,87
<i>Vereinigtes Königreich</i>	31/28; -0,67 (0,735)	24/20; -0,89 (0,566)	0,22 [-0,15; 0,59]; 0,24
<b>104 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Ländereffekt<sup>#</sup></i>			
<i>Argentinien</i>	42/31; -0,81 (0,735)	44/22; -0,89 (0,889)	0,08 [-0,38; 0,54]; 0,73

<i>Frankreich</i>	7/4; -1,03 (0,873)	6/3; -0,13 (0,907)	-0,90 [-2,24; 0,44]; 0,19
<i>Deutschland</i>	33/12; -0,47 (0,602)	27/17; -0,91 (1,238)	0,44 [-0,24; 1,12]; 0,20
<i>Italien</i>	0; 0 (0)	0; 0 (0)	n. e.
<i>Mexiko</i>	0; 0 (0)	0; 0 (0)	n. e.
<i>Niederlande</i>	10/8; -0,51 (0,757)	4/3; -1,53 (0,611)	1,02 [0,15; 1,89]; 0,02
<i>Südafrika</i>	35/16; -0,37 (0,726)	47/20; 0,12 (0,938)	-0,49 [-1,03; 0,05]; 0,08
<i>Spanien</i>	10/5; -0,18 (0,363)	14/6; 0,07 (1,227)	-0,25 [-1,28; 0,78]; 0,63
<i>Schweden</i>	26/13; -0,12 (0,581)	20/10; -0,11 (0,63)	-0,01 [-0,51; 0,49]; 0,97
<i>Vereinigtes Königreich</i>	31/19; -0,42 (0,705)	24/15; -0,57 (0,535)	0,15 [-0,27; 0,57]; 0,48
<b>208 Wochen<sup>1</sup></b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<b>Ländereffekt<sup>#</sup></b>			
<i>Argentinien</i>	42/22; -0,65 (0,969)	44/18; -0,59 (1,143)	-0,06 [-0,73; 0,61]; 0,86
<i>Frankreich</i>	7/3; -0,43 (1,041)	6/1; -1,1 (0)	n. e.
<i>Deutschland</i>	33/8; -0,45 (0,877)	27/12; -1,23 (1)	0,78 [-0,05; 1,61]; 0,07
<i>Italien</i>	0; 0 (0)	0; 0 (0)	n. e.
<i>Mexiko</i>	0; 0 (0)	0; 0 (0)	n. e.
<i>Niederlande</i>	10/7; -0,7 (0,911)	4/1; -1 (0)	n. e.
<i>Südafrika</i>	35/9; -0,8 (0,84)	47/10; -0,01 (0,989)	-0,79 [-1,61; 0,03]; 0,06
<i>Spanien</i>	10/1; 0,7 (0)	14/3; -1,07 (0,451)	n. e.
<i>Schweden</i>	26/6; -0,23 (0,301)	20/6; 0,13 (0,561)	-0,36 [-0,87; 0,15]; 0,17
<i>Vereinigtes Königreich</i>	31/10; -0,79 (0,841)	24/13; -0,87 (0,539)	0,08 [-0,52; 0,68]; 0,79
<b>Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle<sup>#</sup></b>			
	<b>N / n</b>	<b>N / n</b>	<b>Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<i>&lt;65 Jahre</i>	159/1	133/9	0,09 [0,01; 0,70]; 0,02
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/0	56/1	0,47 [0,02; 11,80]; 0,64
<i>FPG</i>			
<i>&lt;160 mg/dL</i>	79/ 0	86/2	0,21 [0,01; 4,50]; 0,32
<i>≥160 mg/dL</i>	119/1	103/8	0,10 [0,01; 0,82]; 0,03
<b>104 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<i>&lt;65 Jahre</i>	159/32	133/35	0,71 [0,41; 1,22]; 0,21
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/9	56/11	1,23 [0,45; 3,32]; 0,69
<b>Ländereffekt<sup>#</sup></b>			

<b>Argentinien</b>	42/7	44/9	0,78 [0,26; 2,32]; 0,65
<b>Frankreich</b>	7/2	6/2	0,80 [0,08; 8,47]; 0,85
<b>Deutschland</b>	33/8	27/4	1,84 [0,49; 6,94]; 0,37
<b>Italien</b>	1/0	2/0	n. e.
<b>Mexiko</b>	3/0	1/0	n. e.
<b>Niederlande</b>	10/1	4/1	0,33 [0,02; 7,14]; 0,48
<b>Südafrika</b>	35/10	47/16	0,78 [0,30; 2,00]; 0,60
<b>Spanien</b>	10/4	14/4	1,67 [0,30; 9,27]; 0,56
<b>Schweden</b>	26/5	20/6	0,56 [0,14; 2,18]; 0,40
<b>Vereinigtes Königreich</b>	31/4	24/4	0,74 [0,17; 3,33]; 0,70

Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)

#### Anmerkungen

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

<sup>1</sup>: Inklusive Rescuemedikation

\*: signifikanter p-Wert bei  $p < 0,05$  (Beleg für Heterogenität)

°:  $p < 0,2$  (Hinweis auf Heterogenität)

#: nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

n.e.: *not estimable*

FAS: *Full Analysis Set*

FPG: *Fasting Plasma Glucose*

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

LOCF: *last observation carried forward*

LRM: *longitudinal repeated measure analysis*

SAS: *Safety Analysis Set*

UE: unerwünschte Ereignisse

**4.3.1.3.2.2 Hypoglykämien**

Tabelle 4–52: Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Ländereffekt
<b>Hypoglykämien (LOCF)</b>				
<b>Personen mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (FAS)</b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,18 <sup>so</sup>	0,0028 <sup>§*</sup>	0,89 <sup>§</sup>	0,94 <sup>#</sup>
<b>Personen mit einer Hypoglykämie (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,78	1,00	0,45	0,99
Woche 104	0,52	0,81	0,85	1,00
Woche 208	0,97	0,65	0,42	1,00
<b>Personen mit einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,96	0,73	0,51	0,95
Woche 104	0,97	0,80	0,52	0,92
Woche 208	0,85	0,90	0,49	0,87
<b>Schwerwiegend (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	n. e.	0,79	0,93	1,0
Woche 104	n. e.	0,79	0,93	1,0
Woche 208	n. e.	0,79	0,93	1,0
<b>Leicht (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,80	0,83	0,66	0,95
Woche 104	0,60	0,80	0,28	0,93
Woche 208	0,76	0,60	0,57	0,94
<b>Andere (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,80	0,82	0,20	0,97

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Ländereffekt
Woche 104	0,84	0,91	0,24	0,97
Woche 208	0,84	0,91	0,24	0,97
<b>SU ≤10 mg (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,74	0,91	0,61	0,76
Woche 104	0,95	0,91	0,75	0,91
Woche 208	0,94	0,92	0,81	0,84
<b>SU 20 mg (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,67	0,85	0,25	0,87
Woche 104	0,67	0,85	0,25	0,87
Woche 208	0,45	0,95	0,30	0,97
Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)				
<i>Anmerkungen</i>				
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.				
*: signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)				
°: $p < 0,2$ (Hinweis auf Heterogenität)				
#: nicht adjustierte Werte				
§: Werte aus dem ANOVA-Modell				
n. e.: <i>not estimable</i>				
FAS: <i>Full Analysis Set</i>				
FPG: <i>Fasting Plasma Glucose</i>				
LOCF: <i>last observation carried forward</i>				
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>				
SAS: <i>Safety Analysis Set</i>				
SU: Sulfonylharnstoff				
UE: unerwünschte Ereignisse				

Hinsichtlich des Endpunktes **Hypoglykämien (LOCF)** zeigte sich in der Unterkategorie **Personen mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (FAS)** nach 52 Wochen aber nicht nach 2 und 4 Jahren eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ( $p=0,1848$ ) sowie durch das Alter der Patienten ( $p=0,0028$ ). Bezüglich der Personen mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (FAS) ergab sich bei näherer Betrachtung einer Effektmodifikation durch das **Geschlecht**, dass für Männer wie Frauen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + Metformin besteht (männlich/weiblich, OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,05

[0,01; 0,41]; 0,005 / 0,06 [0,01; 0,46]; 0,007) und es in beiden Behandlungsgruppen unter den weiblichen Patienten numerisch häufiger zu bestätigten Hypoglykämien kommt (Männer/Frauen, N/n; MW (SD): unter Dapagliflozin + Metformin: 109/1; 0,9 (0,913)/ 89/1; 1,1 (1,117) unter Sulfonylharnstoff + Metformin: 116/17; 14,2 (3,256) / 12/ 73; 16,6 (4,300)).

Bei näherer Betrachtung der Effektmodifikation durch das **Alter** zeigte sich für Patienten <65 Jahre ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + Metformin (N/n, MW (SD): unter Dapagliflozin + Metformin: 159/2; 1,3 (0,884) unter Sulfonylharnstoff + Metformin: 133/23; 17,0 (3,241), OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,06 [0,01; 0,26]; 0,0002).

In den anderen Unterkategorien des Endpunktes **Hypoglykämien** zeigten sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, Alter, Blutzuckerwert (FPG) der Patienten und auch keine Ländereffekte.

Tabelle 4–53: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Stratifizierungsvariable	N / n; % (SE)	N / n; % (SE)	Odds Ratio, [95 %-KI]; p-Wert
<b>Hypoglykämien (LOCF)</b>			
<b>Personen mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (FAS)<sup>#</sup></b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<b>Geschlecht</b>			
<i>männlich</i>	109/1; 0,9 (0,913)	116/17; 14,2 (3,256)	0,05 [0,01; 0,41]; 0,005
<i>weiblich</i>	89/1; 1,1 (1,117)	12/73; 16,6 (4,300)	0,06 [0,01; 0,46]; 0,007
<b>Alter</b>			
<i>&lt;65 Jahre</i>	159/2; 1,3 (0,884)	133/23; 17,0 (3,241)	0,06 [0,01; 0,26]; 0,0002
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/0; 0 (0)	56/6; 10,7 n. e.	0,10 [0,01; 1,80]; 0,12
Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)			
<i>Anmerkungen</i>			
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.			
*: signifikanter p-Wert bei p <0,05 (Beleg für Heterogenität)			
°: p <0,2 (Hinweis auf Heterogenität)			
#: nicht adjustierte Werte			
§: Werte aus dem ANOVA-Modell			
n. e.: <i>not estimable</i>			
FAS: <i>Full Analysis Set</i>			
FPG: <i>Fasting Plasma Glucose</i>			
LOCF: <i>last observation carried forward</i>			
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>			
SAS: <i>Safety Analysis Set</i>			
SU: Sulfonylharnstoff			
UE: unerwünschte Ereignisse			

**4.3.1.3.2.3 Gewichtsveränderung**

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gewichtsveränderung stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Ländereffekt
<b>Gewichtsveränderung (FAS)</b>				
<b>Adjustierte Veränderung (LOCF)</b>				
Woche 52	0,73 <sup>§</sup>	0,79 <sup>§</sup>	0,25 <sup>§</sup>	0,63 <sup>#</sup>
<b>Adjustierte Veränderung (LRM)</b>				
Woche 52	0,88	0,80	0,22	0,88 <sup>#</sup>
Woche 104	0,78	0,54	0,89	0,87 <sup>#</sup>
Woche 208	0,63	0,41	0,85	0,22 <sup>#</sup>
<b>≥5 % Gewichtsreduktion</b>				
Woche 52	0,91 <sup>§</sup>	0,16 <sup>§°</sup>	0,98 <sup>§</sup>	0,0019 <sup>§*</sup>
Woche 104	0,93 <sup>§</sup>	0,05 <sup>§°</sup>	0,02 <sup>§*</sup>	0,20 <sup>#</sup>
Woche 208	0,93 <sup>§</sup>	0,006 <sup>§*</sup>	0,09 <sup>§°</sup>	0,34 <sup>#</sup>
<b>≥5 % Gewichtszunahme</b>				
Woche 52	0,36 <sup>§</sup>	0,0022 <sup>§*</sup>	0,24 <sup>§</sup>	0,82 <sup>#</sup>
Woche 104	0,17 <sup>§°</sup>	0,0066 <sup>§*</sup>	0,61 <sup>§</sup>	0,89 <sup>#</sup>
Woche 208	0,37 <sup>§</sup>	0,0009 <sup>§*</sup>	0,45 <sup>§</sup>	0,86 <sup>#</sup>
Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)				
<i>Anmerkungen</i>				
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.				
*: signifikanter p-Wert bei p <0,05 (Beleg für Heterogenität)				
°: p <0,2 (Hinweis auf Heterogenität)				
#: nicht adjustierte Werte				
§: Werte aus dem ANOVA-Modell				
n. e.: <i>not estimable</i>				
FAS: <i>Full Analysis Set</i>				
FPG: <i>Fasting Plasma Glucose</i>				
LOCF: <i>last observation carried forward</i>				
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>				
SAS: <i>Safety Analysis Set</i>				

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Ländereffekt
UE: unerwünschte Ereignisse				

Hinsichtlich des Endpunktes **Gewichtsveränderung (FAS)** gab es keinen Beleg oder Hinweis für eine Interaktion im Punkt **Adjustierte Veränderung (LOCF/LRM)**.

Bezüglich der **Personen, mit einer mindestens 5 %igen Gewichtsreduktion** zeigten sich nach 52 Wochen und 2 und 4 Jahren Hinweise respektive Belege auf Effektmodifikationen durch das Alter ( $p=0,16/0,05/0,006$ ), nach 2 und 4 Jahren durch den FPG ( $p=0,02/0,09$ ) der Patienten und nach 52 Wochen wie in der 2 jährigen Verlängerungsphase durch das Land ( $p=0,0019/0,12$ ). In der detaillierten Betrachtung derjenigen Personen, mit einer mindestens 5 %igen Gewichtsreduktion und einer möglichen Modifikation durch das **Alter** zeigten sich nach 52 Wochen 2 und 4 Jahren signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin sowohl für Patienten <65 Jahre (52 Wochen/2 Jahre/4 Jahre: OR [95 %-KI]; p-Wert: 22,92 [6,97; 75,35]; 0,00001/12,23 [3,67; 40,79]; <0,0001/2,78 [1,20; 6,41]; 0,02) als auch für Patienten ≥65 bis <75 Jahre (52 Wochen/2 Jahre/4 Jahre: OR [95 %-KI]; p-Wert: 12,00 [2,51; 57,48]; 0,002/6,97 [1,39; 34,90]; 0,02/10,00 [1,15; 86,76]; 0,04).

Bei näherer Betrachtung der Effektmodifikation durch den **FPG** der Patienten zeigte sich nach 2 Jahren sowohl für Patienten mit einem FPG <160 mg/dL (OR [95 %-KI]; p-Wert: 34,91 [4,58; 265,90]; 0,0006) als auch für Patienten mit einem FPG ≥160 mg/dL (OR [95 %-KI]; p-Wert: 5,00 [1,65; 15,16]; 0,004) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin, der auch nach 4 Jahren für die Gruppe FPG <160 mg/dL bestehen blieb (FPG <160 mg/dL/≥160 mg/dL: OR [95 %-KI]; p-Wert: 6,48 [1,80; 23,36]; 0,004/2,33 [0,87; 6,25]; 0,09).

Bei näherer Betrachtung eines möglichen **Ländereffektes** waren die Unterschiede für Argentinien, Südafrika, das Vereinigte Königreich und Deutschland nach 52 Wochen signifikant. Für Argentinien (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 39,09 [4,92; 310,73]; 0,0005), Südafrika (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 21,08 [2,57; 173,17]; 0,005), Vereinigtes Königreich (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 23,93 [1,32; 432,98]; 0,03), Deutschland (52 Wochen: OR [95 %-KI]; p-Wert: 11,30 [1,34; 95,20]; 0,03) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin.

Auch in der Gruppe der **Personen, mit einer mindestens 5 %igen Gewichtszunahme** traten Hinweise und Belege auf eine Effektmodifikation auf. Nach 2 Jahren bestand ein Hinweis auf eine Modifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $p=0,17$ ). Zu allen Zeitpunkten konnten Belege für eine Effektmodifikation durch das Alter ( $p=0,0022/0,01/0,0009$ ) festgestellt werden.

In der Woche 52 und nach 2 Jahren war der Unterschied für Patienten mit einem **Alter <65 Jahre** signifikant zugunsten von Dapagliflozin + Metformin (52 Wochen/2 Jahre: OR [95

%-KI]; p-Wert: 0,15 [0,04; 0,53]; 0,003/0,06 [0,01; 0,45]; 0,01). Nach 4 Jahren war der Unterschied nur in der Alterskategorie <65 Jahre signifikant zugunsten von Dapagliflozin + Metformin (4 Jahre: OR [95 %-KI]; p-Wert: <65 Jahre 0,05 [0,01; 0,41]; 0,01;  $\geq$ 65 bis <75 Jahre 0,28 [0,01; 5,91]; 0,41).

Für beide **Geschlechter** war der Unterschied nach 2 Jahren signifikant (2 Jahre OR [95 %-KI]; p-Wert: Männer 0,05 [0,003; 0,80]; 0,03/ Frauen OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,09 [0,01; 0,76]; 0,03).

Tabelle 4–55: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Stratifizierungsvariable	N / n	N / n	Odds Ratio, [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gewichtsveränderung (FAS)</b>			
<b><math>\geq</math>5 % Gewichtsreduktion<sup>#</sup></b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<65 Jahre	159/55	133/3	22,92 [6,97; 75,35]; 0,00001
$\geq$ 65 bis <75 Jahre	39/12	56/2	12,00 [2,51; 57,48]; 0,002
<i>Ländereffekt<sup>#</sup></i>			
Argentinien	42/20	44/1	39,09 [4,92; 310,73]; 0,0005
Frankreich	7/2	6/0	5,91 [0,23; 151,15]; 0,28
Deutschland	33/10	27/1	11,30 [1,34; 95,20]; 0,03
Italien	1/0	2/1	0,33 [0,01; 16,80]; 0,58
Mexiko	3/0	1/0	n.e.
Niederlande	10/4	4/1	2,00 [0,15; 26,73]; 0,60
Südafrika	35/11	47/1	21,08 [2,57; 173,17]; 0,005
Spanien	10/4	14/0	20,08 [0,94; 430,22]; 0,06
Schweden	26/6	20/0	13,00 [0,69; 246,12]; 0,09
Vereinigtes Königreich	31/10	24/0	23,93 [1,32; 432,98]; 0,03
<b>Woche 104</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<65 Jahre	159/35	133/3	12,23 [3,67; 40,79]; <0,0001
$\geq$ 65 bis <75 Jahre	39/8	56/2	6,97 [1,39; 34,90]; 0,02
<i>FPG</i>			
<160 mg/dL	79/23	86/1	34,91 [4,58; 265,90]; 0,0006
$\geq$ 160 mg/dL	119/20	103/4	5,00 [1,65; 15,16]; 0,004
<b>Woche 208</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			

<65 Jahre	159/24	133/8	2,78 [1,20; 6,41]; 0,02
≥65 bis <75 Jahre	39/6	56/1	10,00 [1,15; 86,76]; 0,04
<b>FPG</b>			
<160 mg/dL	79/15	86/3	6,48 [1,80; 23,36]; 0,004
≥160 mg/dL	119/15	103/6	2,33 [0,87; 6,25]; 0,09
<b>≥5 % Gewichtszunahme</b>			
<b>Woche 52</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<b>Alter</b>			
<65 Jahre	159/3	133/15	0,15 [0,04; 0,53]; 0,003
≥65 bis <75 Jahre	39/1	56/4	0,34 [0,04 ; 3,18]; 0,35
<b>Woche 104</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<b>Geschlecht</b>			
<i>männlich</i>	109/0	116/10	0,05 [0,003; 0,80]; 0,03
<i>weiblich</i>	89/1	73/8	0,09 [0,01; 0,76]; 0,03
<b>Alter</b>			
<65 Jahre	159/1	133/13	0,06 [0,01; 0,45]; 0,01
≥65 bis <75 Jahre	39/0	56/5	0,12 [0,01; 2,21]; 0,15
<b>Woche 208</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<b>Alter</b>			
<65 Jahre	159/1	133/14	0,05 [0,01; 0,41]; 0,005
≥65 bis <75 Jahre	39/0	56/2	0,28 [0,01; 5,91]; 0,41
Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)			
<i>Anmerkungen</i>			
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.			
*: signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)			
°: $p < 0,2$ (Hinweis auf Heterogenität)			
#: nicht adjustierte Werte			
§: Werte aus dem ANOVA-Modell			
n. e.: <i>not estimable</i>			
FAS: <i>Full Analysis Set</i>			
FPG: <i>Fasting Plasma Glucose</i>			
LOCF: <i>last observation carried forward</i>			
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>			
SAS: <i>Safety Analysis Set</i>			
UE: unerwünschte Ereignisse			

**4.3.1.3.2.4 Blutdrucksenkung**

Tabelle 4–56: Ergebnisse für den Endpunkt Blutdrucksenkung stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Ländereffekt
<b>Blutdrucksenkung (SAS)</b>				
<b>Systolisch (LOCF)</b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,82 <sup>§</sup>	0,04 <sup>§*</sup>	0,91 <sup>§</sup>	0,04 <sup>*#</sup>
<b>Diastolisch (LOCF)</b>				
Woche 52	0,81 <sup>§</sup>	0,17 <sup>§°</sup>	0,55 <sup>§</sup>	0,13 <sup>°#</sup>
<b>Systolisch (LRM)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,89	0,09 <sup>°</sup>	0,91	0,25
Woche 104	0,009 <sup>*</sup>	0,82	0,83	0,97
Woche 208	0,25	0,92	0,83	0,88
<b>Diastolisch (LRM)<sup>#</sup></b>				
Woche 52	0,56	0,15 <sup>°</sup>	0,52	0,70
Woche 104	0,63	0,19 <sup>°</sup>	0,66	0,19 <sup>°</sup>
Woche 208	0,01 <sup>*</sup>	0,35	0,86	0,98
Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)				
<i>Anmerkungen</i>				
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.				
*: signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)				
°: $p < 0,2$ (Hinweis auf Heterogenität)				
# : nicht adjustierte Werte				
§: Werte aus dem ANOVA-Modell				
n. e.: <i>not estimable</i>				
FAS: <i>Full Analysis Set</i>				
LOCF: <i>last observation carried forward</i>				
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>				
SAS: <i>Safety Analysis Set</i>				
UE: unerwünschte Ereignisse				

Hinsichtlich der **Blutdrucksenkung** ergaben sich anhand von Interaktionstests sowohl Hinweise als auch Belege für Effektmodifikationen durch verschiedene Parameter, die im Folgenden beschrieben werden:

Nach 52 Wochen ergaben sich bezüglich der **Senkung des systolischen Blutdrucks (LOCF)** signifikante Effektmodifikationen durch das Alter ( $p=0,04$ ) und das Land, in dem die Patienten behandelt wurden ( $p=0,04$ ). Bei näherer Betrachtung einer Modifikation durch das **Alter** zeigten sich signifikante Unterschiede (jeweils  $p<0,00001$ ). Der Behandlungseffekt war in der Subgruppe der älteren Patienten ( $\geq 65$  und  $<75$  Jahre) größer als bei jüngeren Patienten ( $<65$  Jahre). In der *Repeated-Measurements*-Analyse zeigte sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Interaktion ( $p=0,09$ ), der bei näherer Betrachtung die Daten der LOCF-Analyse bestätigte ( $<65$  Jahre/ $\geq 65$  und  $<75$  Jahre: MWD [95 %-KI]; p-Wert: -5,44 mmHg [-8,46; -2,42]; 0,0004/-10,50 mmHg [-15,61; -5,39];  $< 0,0001$ ). Bei näherer Betrachtung eines möglichen **Ländereffektes** zeigte sich, dass nicht in allen Ländern eine signifikante Blutdrucksenkung unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff feststellbar war: In Argentinien, Deutschland, Südafrika und Schweden gab es signifikante Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen zugunsten von Dapagliflozin + Metformin. Diese Interaktion zeigte sich allerdings nicht in den *Repeated-Measurements*-Analysen.

Nach 2 Jahren, nicht aber zu den anderen beiden Zeitpunkten, zeigte sich eine signifikante Interaktion mit dem **Geschlecht** der Patienten ( $p=0,009$ ). Bei Männern wurde der systolische Blutdruck signifikant im Vergleich zu Metformin + Sulfonylharnstoff gesenkt (MWD [95 %-KI]: -8,16 mmHg [-11,94; -4,38]) wie das auch für die gesamte Zielpopulation gezeigt wurde. Bei Frauen war dieser Effekt nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Diese qualitative Interaktion konnte sich weder in der LOCF-Analyse nach 52 Wochen noch den *Repeated-Measurements*-Analysen nach 2 und 4 Jahren bestätigen.

Bezüglich der **Senkung des diastolischen Blutdrucks (LOCF)** ergaben sich nach 52 Wochen Hinweise auf eine Effektmodifikationen durch das Alter ( $p=0,17$ ) und das Land, in dem die Patienten behandelt wurden ( $p=0,13$ ). Bezüglich des **Alters** der Patienten gab es nur eine signifikante Senkung des diastolischen Blutdrucks unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff bei Patienten  $\geq 65$  und  $<75$  Jahre (MWD [95 %-KI]: -3,60 mmHg [-6,62; -0,58]). Dieser Hinweis auf eine Interaktion mit dem Alter zeigte sich auch in der *Repeated-Measurements*-Analyse nach 52 Wochen und 2 Jahren ( $p=0,15/0,19$ ), war allerdings nur für 52 Wochen signifikant zugunsten von Dapagliflozin + Metformin (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -3,62 mmHg [-6,85; -0,39]; 0,03). Der Hinweis auf die Interaktion mit dem **Land** zeigte sich darin, dass nur in Deutschland eine signifikante Senkung des diastolischen Blutdrucks unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff feststellbar war. In der *Repeated-Measurements*-Analyse nach 52 Wochen fand sich dieser Hinweis auf die qualitative Interaktion nicht, bestätigte sich aber in der *Repeated-Measurements*-Analyse nach 104 Wochen ( $p=0,18$ ), zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied mehr. Nach 4 Jahren aber nicht zu den anderen beiden Zeitpunkten

zeigte sich eine signifikante Interaktion mit dem **Geschlecht** der Patienten ( $p=0,01$ ). Bei Männern wurde der diastolische Blutdruck verglichen mit Metformin + Sulfonylharnstoff numerisch stärker gesenkt, was analog für die gesamte Zielpopulation gezeigt wurde. Bei Frauen war die Senkung des diastolischen Blutdrucks unter Dapagliflozin + Metformin geringer als unter Metformin + Sulfonylharnstoff (MWD [95 %-KI]: 4,18 mmHg [0,55; 7,81]).

Tabelle 4–57: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Stratifizierungsvariable	N / n; Mittelwert (SD)	N / n; Mittelwert (SD)	Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
<b>Blutdrucksenkung (SAS)</b>			
<b>Systolisch (LOCF)</b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<65 Jahre	162/159; -5,2 (11,0964)	133/131; 0,7 (11,0106)	-5,90 [-8,46; -3,34]; <0,00001
≥65 bis <75 Jahre	39/39; -8,3 (11,0911)	60/55; 3,2 (11,0056)	-11,50 [-16,04; -6,96]; <0,00001
<i>Ländereffekt<sup>#</sup></i>			
<i>Argentinien</i>	43/42; -1,6 (9,88)	44/43; 3,7 (11,29)	-5,30 [-9,81; -0,79]; 0,02
<i>Frankreich</i>	7/7; -1,4 (13,78)	6/6; -7,3 (14,64)	5,90 [-9,64; 21,44]; 0,46
<i>Deutschland</i>	33/33; -9,9 (13,27)	30/27; 4,9 (12,06)	-14,80 [-21,22; -8,38]; <0,00001
<i>Italien</i>	1/1; 1,7 (0)	2/2; -22,0 (6,13)	n. e.
<i>Mexiko</i>	3/3; 4,0 (8,45)	1/1; 10,3 (0)	n. e.
<i>Niederlande</i>	10/10; -5,8 (16,37)	4/4; -7,0 (15,64)	1,20 [-17,18; 19,58]; 0,90
<i>Südafrika</i>	36/35; -4,5 (10,76)	47/47; 2,2 (16,09)	-6,70 [-12,52; -0,88]; 0,02
<i>Spanien</i>	10/10; -4,6 (17,81)	14/14; -10,6 (14,65)	6,00 [-7,44; 19,44]; 0,38
<i>Schweden</i>	27/26; -9,9 (15,88)	21/20; 0,4 (12,74)	-10,30 [-18,57; -2,03]; 0,01
<i>Vereinigtes Königreich</i>	31/31; -3,4 (15,03)	24/22; -0,5 (14,32)	-2,90 [-10,89; 5,09]; 0,48
<b>Diastolisch (LOCF)</b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<65 Jahre	162/159; -1,9 (7,3261)	133/131; -0,8 (7,3709)	-1,10 [-2,80; 0,60]; 0,20
≥65 bis <75 Jahre	39/39; -4,3 (7,3254)	60/55; -0,7 (7,3939)	-3,60 [-6,62; -0,58]; 0,02
<i>Ländereffekt<sup>#</sup></i>			
<i>Argentinien</i>	43/42; 0,6 (7,02)	44/43; 0,3 (8,04)	0,30 [-2,91; 3,51]; 0,85
<i>Frankreich</i>	7/7; 1,9 (12,65)	6/6; -3,7 (7,78)	5,60 [-5,65; 16,85]; 0,33
<i>Deutschland</i>	33/33; -5,4 (8,47)	30/27; 1,4 (6,54)	-6,80 [-10,60; -3,00]; 0,0005

<i>Italien</i>	1/1; -1,7 (0)	2/2; -18,0 (3,30)	n. e.
<i>Mexiko</i>	3/3; 3,7 (1,85)	1/1; -1,7 (0)	n. e.
<i>Niederlande</i>	10/10; -4,5 (8,51)	4/4; -7,0 (15,18)	2,50 [-13,28; 18,28]; 0,76
<i>Südafrika</i>	36/35; -1,8 (6,30)	47/47; -0,9 (8,04)	-0,90 [-4,00; 2,20]; 0,57
<i>Spanien</i>	10/10; -4,8 (11,10)	14/14; -2,7 (11,59)	-2,10 [-11,28; 7,08]; 0,65
<i>Schweden</i>	27/26; -4,2 (7,44)	21/20; -1,0 (9,57)	-3,20 [-8,28; 1,88]; 0,22
<i>Vereinigtes Königreich</i>	31/31; -1,8 (7,21)	24/22; -1,0 (7,04)	-0,80 [-4,69; 3,09]; 0,69
<b>Systolisch (LRM)<sup>#</sup></b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<i>&lt;65 Jahre</i>	162/133; -4,51 (11,8174)	133/100; 0,93 (11,483)	-5,44 [-8,46; -2,42]; 0,0004
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/33; -10,05 (11,2915)	60/43; 0,45 (11,2526)	-10,50 [-15,61; -5,39]; < 0,0001
<b>104 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Geschlecht</i>			
<i>männlich</i>	112/59; -6,05 (10,7505)	119/68; 2,11(10,9345)	-8,16 [-11,94; -4,38]; < 0,0001
<i>weiblich</i>	89/50; -1,67 (11,7832)	74/31; -2,02 (11,2625)	0,35 [-4,79; 5,49]; 0,89
<b>Diastolisch (LRM)<sup>#</sup></b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<i>&lt;65 Jahre</i>	162/133; -1,70 (7,8779)	133/100; -0,89 (7,671)	-0,81 [-2,82; 1,20]; 0,43
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/33; -4,60 (7,1549)	60/43; -0,98 (7,0755)	-3,62 [-6,85; -0,39]; 0,03
<b>104 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<i>&lt;65 Jahre</i>	162/91; -1,92 (7,166)	133/73; -0,93 (7,0924)	-0,99 [-3,18; 1,20]; 0,38
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/18; -2,55 (6,9363)	60/26; -4,72 (6,9816)	2,17 [-2,01; 6,35]; 0,31
<b>Ländereffekt<sup>#</sup></b>			
<i>Argentinien</i>	43/31; 0,31 (8,259)	44/22; 1,76 (9,121)	-1,45 [-6,24; 3,34]; 0,55
<i>Frankreich</i>	7/4; 1,83 (5,998)	6/3; -6,22 (2,343)	8,05 [1,60; 14,50]; 0,01
<i>Deutschland</i>	33/12; -2,25 (9,353)	30/17; -3,9 (8,023)	1,65 [-4,87; 8,17]; 0,62
<i>Italien</i>	1/0; 0 (0)	2/1; -30,00 (0)	n. e.
<i>Mexiko</i>	3/0; 0 (0)	1/1; 3,00 (0)	n. e.
<i>Niederlande</i>	10/8; -7,17 (11,099)	4/3; -11,00 (11,684)	3,83 [-11,47; 19,13]; 0,62
<i>Südafrika</i>	36/17; -3,63 (10,101)	47/21; -0,16 (9,370)	-3,47 [-9,72; 2,78]; 0,28
<i>Spanien</i>	10/5; -0,67 (6,800)	14/6; 2,78 (4,478)	-3,45 [-10,40; 3,50]; 0,33
<i>Schweden</i>	27/13; -1,87 (7,719)	21/10; 1,33 (6,781)	-3,20 [-9,14; 2,74]; 0,29
<i>Vereinigtes Königreich</i>	31/19; -3,11 (6,283)	24/15; -2,16 (8,295)	-0,95 [-6,01; 4,11]; 0,71

208 Wochen	Dapagliflozin + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff	
<b>Geschlecht</b>			
<b>männlich</b>	112/38; -3,90 (5,7933)	119/45; -2,32 (5,8422)	-1,58 [-4,09; 0,93]; 0,22
<b>weiblich</b>	89/30; -1,42 (6,3985)	74/19; -5,60 (6,2537)	4,18 [0,55; 7,81]; 0,02
<p>Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)</p> <p><i>Anmerkungen</i></p> <p>Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.</p> <p>*: signifikanter p-Wert bei <math>p &lt; 0,05</math> (Beleg für Heterogenität)</p> <p>°: <math>p &lt; 0,2</math> (Hinweis auf Heterogenität)</p> <p># : nicht adjustierte Werte</p> <p>§: Werte aus dem ANOVA-Modell</p> <p>n. e.: <i>not estimable</i></p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i></p> <p>FPG: <i>Fasting Plasma Glucose</i></p> <p>LOCF: <i>last observation carried forward</i></p> <p>LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i></p> <p>SAS: <i>Safety Analysis Set</i></p> <p>UE: unerwünschte Ereignisse</p>			

**4.3.1.3.2.5 Therapiezufriedenheit**

Tabelle 4–58: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiezufriedenheit stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Länder- effekt
<b>Therapiezufriedenheit (FAS)<sup>#</sup></b>				
<b>DTSQ</b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,14 <sup>°</sup>	0,89	0,43	0,02*
Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)				
<i>Anmerkungen</i> Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.				
*: signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität) °: $p < 0,2$ (Hinweis auf Heterogenität) #: nicht adjustierte Werte §: Werte aus dem ANOVA-Modell n. e.: <i>not estimable</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i> LOCF: <i>last observation carried forward</i> LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i> SAS: <i>Safety Analysis Set</i> UE: unerwünschte Ereignisse				

Hinsichtlich der **Therapiezufriedenheit**, die für die Behandlungsphase von 52 Wochen erfasst wurde, ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $p=0,14$ ) und einen Beleg auf eine Effektmodifikation durch das Land, in dem die Patienten behandelt wurden ( $p=0,02$ ). Bei näherer Betrachtung der Effektmodifikation durch das **Geschlecht** konnte festgestellt werden, dass die Interaktion qualitativer Art war, sowohl für Männer als auch für Frauen war der Behandlungseffekt nicht signifikant. Die Unterschiede in den **Ländern** waren hauptsächlich quantitativer Art; vergleichsweise niedrige Werte ( $<10$ ) für Therapiezufriedenheit im DTSQc sowohl für Dapagliflozin + Metformin als auch für Sulfonylharnstoff + Metformin wurden in Frankreich, Italien und den Niederlanden dokumentiert. In Schweden gab es einen signifikanten Unterschied der Therapiezufriedenheit zugunsten von Dapagliflozin + Metformin (13,7 versus 6,3; OR [95 %-KI]; p-Wert: 7,40 [3,41, 11,34], 0,0009)].

Tabelle 4–59: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Therapiezufriedenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Stratifizierungsvariable	N / n; Mittelwert (SD)	N / n; Mittelwert (SD)	Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
<b>Therapiezufriedenheit (FAS)<sup>#</sup></b>			
<b>DTSQ</b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Geschlecht</i>			
<i>männlich</i>	109/91; 13,5 (5,199)	116/90; 13,7 (5,19)	-0,20 [-1,71; 1,31]; 0,80
<i>weiblich</i>	89/70; 14,4 (5,87)	73/49; 12,6 (5,876)	1,80 [-0,34; 3,94]; 0,10
<i>Ländereffekt<sup>#</sup></i>			
<i>Argentinien</i>	42/39, 15,9 (3,56)	44/31, 15,7 (3,78)	0,20 [-1,54, 1,94], 0,82
<i>Frankreich</i>	7/7, 6,3 (10,67)	6/2, 13,0 (7,07)	-6,70 [-19,23, 5,89], 0,44
<i>Deutschland</i>	33/24, 13,3 (5,20)	27/20, 14,5 (4,29)	-1,20 [-4,00, 1,60], 0,41
<i>Italien</i>	1/1, 7,0 (n.e.)	2/2, 10,5 (6,36)	-3,50 (n. e.).
<i>Mexiko</i>	3/0, n.a. (n.e.)	1/1 10,0 (n.e.)	n.e.
<i>Niederlande</i>	10/7, 7,4 (7,79)	4/1 0,0 (n.e.)	n.e.
<i>Südafrika</i>	35/27, 16,9 (1,95)	47/37 14,9 (6,32)	2,00 [-0,17, 4,17], 0,12
<i>Spanien</i>	10/9, 11,3 (2,50)	14/10, 10,9 (3,28)	0,40 [-2,20, 3,01], 0,76
<i>Schweden</i>	26/19, 13,7 (5,67)	20/15, 6,3 (6,04)	7,40 [3,41, 11,34], 0,0009
<i>Vereinigtes Königreich</i>	31/28, 12,6 (5,98)	24/20 14,1 (4,30)	-1,50 [-4,41, 1,41], 0,31
Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)			
<i>Anmerkungen</i>			
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.			
*: signifikanter p-Wert bei p < 0,05 (Beleg für Heterogenität)			
°: p < 0,2 (Hinweis auf Heterogenität)			
#: nicht adjustierte Werte			
§: Werte aus dem ANOVA-Modell			
n. e.: <i>not estimable</i>			
FAS: <i>Full Analysis Set</i>			
LOCF: <i>last observation carried forward</i>			
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>			

**4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4–60: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Ländereffekt
<b>Unerwünschte Ereignisse (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Gesamtrate</b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,79	0,14°	0,13°	0,34
Woche 104	0,88	0,26	0,26	0,60
Woche 208	0,83	0,13°	0,69	0,65
<b>Todesfälle</b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,73	0,97	n. e.	0,73
Woche 104	0,61	0,78	0,63	0,92
Woche 208	0,70	0,13°	0,53	0,61
<b>Schwerwiegend</b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,78	0,13°	0,63	0,67
Woche 104	0,83	0,16°	0,69	0,50
Woche 208	0,13°	0,58	0,47	0,65
<b>Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,31	0,35	0,94	0,94
Woche 104	0,12°	0,18°	0,86	0,90
Woche 208	0,64	0,08°	0,33	0,42
<b>UE Anzeichen für Genitalinfektionen (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,79	0,54	0,47	0,84
Woche 104	0,55	0,52	0,80	0,91
Woche 208	0,83	0,74	0,92	0,71

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Ländereffekt
<b>UE Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,19°	n. e.	0,26	0,64
Woche 104	0,21	0,83	0,28	0,43
Woche 208	0,31	0,81	0,13°	0,27
<p>Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)</p> <p><i>Anmerkungen</i></p> <p>Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.</p> <p>*: signifikanter p-Wert bei <math>p &lt; 0,05</math> (Beleg für Heterogenität)</p> <p>°: <math>p &lt; 0,2</math> (Hinweis auf Heterogenität)</p> <p># : nicht adjustierte Werte</p> <p>§: Werte aus dem ANOVA-Modell</p> <p>n. e.: <i>not estimable</i></p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i></p> <p>FPG: <i>Fasting Plasma Glucose</i></p> <p>LOCF: <i>last observation carried forward</i></p> <p>LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i></p> <p>SAS: <i>Safety Analysis Set</i></p> <p>UE: unerwünschte Ereignisse</p>				

Hinsichtlich **unerwünschter Ereignisse** ergaben sich Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Geschlecht, das Alter, den FPG und das Land, die im Folgenden aufgelistet werden:

Nach 52 Wochen zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** durch das **Alter** ( $p=0,14$ ) und den **FPG** ( $p=0,13$ ) der Patienten. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe war sowohl bei Patienten <65 Jahren als auch bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL numerisch höher als unter Metformin + Sulfonylharnstoff (81,5 % versus 78,2 % und 86,1 % versus 79 %). Demgegenüber war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe sowohl bei Patienten  $\geq 65$  und <75 Jahren als auch bei Patienten mit einem FPG  $\geq 160$  mg/dL numerisch geringer als unter Metformin + Sulfonylharnstoff (74,4 % versus 85,0 % und 76,2 % versus 81,3 %). Der Hinweis auf die qualitative Interaktion der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit dem Patientenalter bestätigte sich nach 2 bzw. 4 Jahren nicht ( $p \geq 0,2$ ). Zu den Jahren 2 bzw. 4 gab es keinen Hinweis mehr auf eine Interaktion mit FPG ( $p \geq 0,2$ ). Der Behandlungseffekt war sowohl für die unterschiedlichen Altersgruppen als auch die unterschiedlichen Nüchternblutzuckerwerte nicht signifikant.

Für **Todesfälle** zeigte sich nach 4 Jahren ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das **Geschlecht** der Patienten ( $p=0,13$ ). In der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe starben in diesem Zeitraum zwei Männer und in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe ein Mann und drei Frauen. Der qualitative Behandlungseffekt für die beiden Geschlechter war nicht signifikant.

Hinsichtlich **schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** ergab sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das **Alter** der Patienten ( $p=0,13$ ). Bei Patienten <65 Jahren war die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Dagegen traten in der Patientengruppe  $\geq 65$  und <75 Jahre numerisch weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff auf (10,0 % versus 26,7 %). Dieser Hinweis auf eine qualitative Interaktion fand sich auch nach 2 Jahren ( $p=0,16$ ). Der Behandlungseffekt für die unterschiedlichen Altersgruppen war nicht signifikant.

Für **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** ergab sich nach 2 Jahren ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das **Geschlecht** der Patienten ( $p=0,12$ ). Bei den Männern brachen numerisch mehr Patienten der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe gegenüber der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe ab (7,1 % versus 4,2 %), wogegen bei den Frauen numerisch weniger Patientinnen der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe gegenüber der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe die Studie abbrachen (4,5 % versus 9,5 %). Des Weiteren zeigte sich sowohl nach 2 ( $p=0,18$ ) als auch nach 4 Jahren ( $p=0,08$ ) aber nicht nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das **Alter** der Patienten. Studienabbrüche traten innerhalb 2 bzw. 4 Jahren in der

Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bei Patienten <65 Jahren numerisch häufiger auf als unter Metformin + Sulfonylharnstoff, waren aber numerisch seltener unter Dapagliflozin + Metformin bei Patienten  $\geq 65$  und <75 Jahren.

Hinsichtlich **Anzeichen für Harnwegsinfektionen** zeigte sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Modifikation durch das **Geschlecht** ( $p=0,19$ ) und nach 4 Jahren ein Hinweis auf eine qualitative Interaktion durch den **FPG** der Patienten ( $p=0,13$ ). Der Unterschied für das Geschlecht war in der Gruppe der Männer signifikant (OR [95 %-KI];  $p$ -Wert: 3,79 [1,02; 14,15]; 0,047). Während die Patienten mit einem FPG <160 mg/dL in Analogie zu denen der gesamten Zielpopulation unter Dapagliflozin + Metformin signifikant häufiger Anzeichen einer Harnwegsinfektion hatten (OR [95 %-KI];  $p$ -Wert: 6,09 [1,29; 28,71]; 0,02), war die Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit FPG  $\geq 160$  mg/dL in beiden Behandlungsgruppen annähernd vergleichbar (OR [95 %-KI];  $p$ -Wert: 2,18 [0,81; 5,90]; 0,12). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf eine vergleichbare Inzidenz von Harnwegsinfekten für Dapagliflozin + Metformin und Metformin + Sulfonylharnstoff bei Patienten mit einem FPG  $\geq 160$  mg/dL. Dieser Effekt lässt sich möglicherweise damit erklären, dass Harnwegsinfekte bei Typ-2-Diabetes eine häufige Komplikation sind (Weissenbacher,E et al., 2012). Ein Grund dafür sind hohe Glukosekonzentrationen im Urin, welche natürlich vor allem bei Patienten mit hohem FPG-Wert zu finden sind, und welche die Aszension uropathogener Mikroorganismen begünstigen (Geerlings,SE et al., 1999).

Tabelle 4–61: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Stratifizierungsvariable	N / n	N / n	Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse (SAS)<sup>#</sup></b>			
<b>Gesamtrate</b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<65 Jahre	162/132	133/104	1,23 [0,69; 2,17]; 0,48
$\geq 65$ bis <75 Jahre	39/29	60/51	0,51 [0,19; 1,40]; 0,19
<i>FPG</i>			
<160 mg/dL	79/68	86/68	1,64 [0,72; 3,72]; 0,24
$\geq 160$ mg/dL	122/93	107/87	0,74 [0,39; 1,40]; 0,35
<b>208 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<65 Jahre	162/144	133/112	1,50 [0,76; 2,95]; 0,24
$\geq 65$ bis <75 Jahre	39/35	60/55	0,80 [0,20; 3,17]; 0,75
<b>Todesfälle</b>			
<b>208 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	

<i>Alter</i> <i>&lt;65 Jahre</i>	162/2	133/2	0,82 [0,11; 5,89]; 0,84
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/0	60/2	0,30 [0,01; 6,34]; 0,44
<b>Schwerwiegend</b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i> <i>&lt;65 Jahre</i>	162/14	133/12	0,95 [0,43; 2,14]; 0,91
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/4	60/16	0,31 [0,10; 1,03]; 0,05
<b>104 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i> <i>&lt;65 Jahre</i>	162/19	133/15	1,05 [0,51; 2,15]; 0,90
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/7	60/20	0,44 [0,16; 1,16]; 0,10
<b>208 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Geschlecht</i> <i>männlich</i>	112/25	119/28	0,93 [0,51; 1,73]; 0,83
<i>weiblich</i>	89/14	74/15	0,73 [0,33; 1,64]; 0,45
<b>Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>			
<b>104 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Geschlecht</i> <i>männlich</i>	112/8	119/5	1,75 [0,56; 5,53]; 0,34
<i>weiblich</i>	89/4	74/7	0,45 [0,13; 1,60]; 0,22
<i>Alter</i> <i>&lt;65 Jahre</i>	162/8	133/3	2,25 [0,59; 8,66]; 0,24
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/4	60/9	0,65 [0,18; 2,27]; 0,50
<b>208 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i> <i>&lt;65 Jahre</i>	162/11	133/5	1,86 [0,63; 5,51]; 0,26
<i>≥65 bis &lt;75 Jahre</i>	39/5	60/13	0,53 [0,17; 1,63]; 0,27
<b>UE Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)<sup>#</sup></b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Geschlecht</i> <i>männlich</i>	112/10	119/3	3,79 [1,02; 14,15]; 0,047
<i>weiblich</i>	89/14	74/5	2,58 [0,88; 7,53]; 0,08
<i>FPG</i> <i>&lt;160 mg/dL</i>	79/10	86/2	6,09 [1,29; 28,71]; 0,02
<i>≥160 mg/dL</i>	122/14	107/6	2,18 [0,81; 5,90]; 0,12

Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)

#### Anmerkungen

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

\*: signifikanter p-Wert bei  $p < 0,05$  (Beleg für Heterogenität)

°:  $p < 0,2$  (Hinweis auf Heterogenität)

# : nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

n. e.: *not estimable*

FPG: *Fasting Plasma Glucose*

LOCF: *last observation carried forward*

LRM: *longitudinal repeated measure analysis*

SAS: *Safety Analysis Set*

UE: unerwünschte Ereignisse

### 4.3.1.3.2.7 Kardiale Ereignisse

Tabelle 4–62: Ergebnisse für den Endpunkt Kardiale Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter ( $<65$ Jahre; $\geq 65$ bis $<75$ Jahre)	FPG ( $<160$ mg/dL; $\geq 160$ mg/dL)	Ländereffekt
<b>UE Kardiale Ereignisse (SAS)<sup>#</sup></b>				
<b>Zeitpunkt</b>				
Woche 52	0,52	0,27	0,09°	0,89
Woche 104	0,98	0,15°	0,22	0,59
Woche 208	0,82	0,09°	0,20	0,64

Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)

#### Anmerkungen

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

\*: signifikanter p-Wert bei  $p < 0,05$  (Beleg für Heterogenität)

°:  $p < 0,2$  (Hinweis auf Heterogenität)

# : nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

n. e.: *not estimable*

FAS: *Full Analysis Set*

FPG: *Fasting Plasma Glucose*

LOCF: *last observation carried forward*

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Ländereffekt
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>				
SAS: <i>Safety Analysis Set</i>				
UE: unerwünschte Ereignisse				

Für **kardiale Ereignisse** ergab sich nach 52 Wochen im Interaktionstest ein Hinweis auf eine Interaktion durch den **FPG** der Patienten ( $p=0,09$ ). Kardiale Ereignisse waren in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL numerisch häufiger als unter Metformin + Sulfonylharnstoff (3/79 versus 1/86). Demgegenüber war die Rate kardialer Ereignisse in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bei Patienten mit einem FPG ≥160 mg/dL numerisch geringer als unter Metformin + Sulfonylharnstoff (1/122 versus 4/107). Der Hinweis auf die qualitative Interaktion der Rate kardialer Ereignisse mit dem FPG bestätigte sich nach 2 bzw. 4 Jahren nicht ( $p \geq 0,2$ ). Des Weiteren zeigte sich sowohl nach 2 ( $p=0,15$ ) als auch nach 4 Jahren ( $p=0,09$ ) aber nicht nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das **Alter** der Patienten. Kardiale Ereignisse traten innerhalb 2 bzw. 4 Jahren in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bei Patienten <65 Jahren numerisch häufiger auf als unter Metformin + Sulfonylharnstoff, waren aber vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen bei Patienten ≥65 und <75 Jahren. Der qualitative Behandlungseffekt war sowohl für die unterschiedlichen Altersgruppen als auch die unterschiedlichen Nüchternblutzuckerwerte nicht signifikant.

Tabelle 4–63: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Stratifizierungsvariable	N / n	N / n	Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
UE Kardiale Ereignisse (SAS) <sup>#</sup>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>FPG</i>			
<160 mg/dL	79/3	86/1	3,36 [0,34; 32,94]; 0,30
≥160 mg/dL	122/1	107/4	0,21 [0,02; 1,93]; 0,17
<b>104 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<65 Jahre	162/5	133/0	9,32 [0,51; 170,17]; 0,13
≥65 bis <75 Jahre	39/3	60/5	0,92 [0,21; 4,07]; 0,91
<b>208 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Alter</i>			
<65 Jahre	162/7	133/0	12,88 [0,73; 227,59]; 0,08
≥65 bis <75 Jahre	39/3	60/5	0,92 [0,21; 4,07]; 0,91

Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)

#### Anmerkungen

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

\*: signifikanter p-Wert bei  $p < 0,05$  (Beleg für Heterogenität)

°:  $p < 0,2$  (Hinweis auf Heterogenität)

# : nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

n. e.: *not estimable*

FPG: *Fasting Plasma Glucose*

LOCF: *last observation carried forward*

LRM: *longitudinal repeated measure analysis*

SAS: *Safety Analysis Set*

UE: unerwünschte Ereignisse

### 4.3.1.3.2.8 Erkrankungen des Nervensystems

Tabelle 4–64: Ergebnisse für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) in Woche 52, 104 und 208

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter ( $<65$ Jahre; $\geq 65$ bis $<75$ Jahre)	FPG ( $<160$ mg/dL; $\geq 160$ mg/dL)	Ländereffekt
UE Erkrankungen des Nervensystems (SAS) <sup>#</sup>				
Zeitpunkt				
Woche 52	0,19°	n. e.	0,26	0,64
Woche 104	0,26	0,97	0,34	0,74
Woche 208	0,11°	0,86	0,89	0,90

Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)

#### Anmerkungen

Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.

\*: signifikanter p-Wert bei  $p < 0,05$  (Beleg für Heterogenität)

°:  $p < 0,2$  (Hinweis auf Heterogenität)

#: nicht adjustierte Werte

§: Werte aus dem ANOVA-Modell

n. e.: *not estimable*

FAS: *Full Analysis Set*

FPG: *Fasting Plasma Glucose*

LOCF: *last observation carried forward*

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	FPG (<160 mg/dL; ≥160 mg/dL)	Ländereffekt
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>				
SAS: <i>Safety Analysis Set</i>				
UE: unerwünschte Ereignisse				

Für **Erkrankungen des Nervensystems** ergab sich sowohl nach 52 Wochen ( $p=0,19$ ) als auch nach 4 Jahren ( $p=0,11$ ) aber nicht nach 2 Jahren ein Hinweis auf eine Interaktion durch das **Geschlecht** der Patienten. Bei Therapie mit Dapagliflozin + Metformin hatten 5 von 112 Männern aber 0 von 89 Frauen im Zeitraum bis nach 4 Jahren eine Erkrankung des Nervensystems, wogegen unter Metformin + Sulfonylharnstoff im gleichen Zeitraum 2 von 119 Männern und 2 von 74 Frauen eine Erkrankung des Nervensystems hatten. Der qualitative Behandlungseffekt war für die beiden Geschlechter nicht signifikant und die Ereignisraten waren sehr gering.

Tabelle 4–65: Subgruppen mit signifikanten Interaktionstests für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Stratifizierungsvariable	N / n	N / n	Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
<b>UE Erkrankungen des Nervensystems (SAS)#</b>			
<b>52 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Geschlecht</i> <i>männlich</i>	112/2	119/0	5,41 [0,26; 113,87]; 0,28
<i>weiblich</i>	89/0	74/1	0,27 [0,01; 6,82]; 0,43
<b>208 Wochen</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>	<b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b>	
<i>Geschlecht</i> <i>männlich</i>	112/5	119/2	2,73 [0,52; 14,39]; 0,24
<i>weiblich</i>	89/0	74/2	0,16 [0,01; 3,43]; 0,24
Quellen: (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i)			
<i>Anmerkungen</i>			
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.			
*: signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)			
°: $p < 0,2$ (Hinweis auf Heterogenität)			
# : nicht adjustierte Werte			
§: Werte aus dem ANOVA-Modell			
n. e.: <i>not estimable</i>			
FPG: <i>Fasting Plasma Glucose</i>			

LOCF: *last observation carried forward*

LRM: *longitudinal repeated measure analysis*

SAS: *Safety Analysis Set*

UE: unerwünschte Ereignisse

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene RCT D1690C00004 war eine Zulassungsstudie für Dapagliflozin + Metformin (Xigduo®). Im Rahmen des Zulassungsprozesses ergab sich eine Zielpopulation für Dapagliflozin + Metformin, die Patienten unter 75 Jahren mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. Kreatininclearance  $\geq 60$  mL/min und nicht mit Schleifendiuretika behandelt umfasst und die zusätzlich dadurch charakterisiert ist, dass sie die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat. Die Resultate dieser für die Nutzenbewertung relevanten Zielpopulation werden im Folgenden zusammengefasst. Die Resultate sind konsistent mit denen der Studienpopulation.

#### Vermeidung von Hypoglykämien bei ähnlich effektiver Blutzuckerkontrolle

Bezüglich des **Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle** ergab sich **nach 52 Wochen** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe und der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe. Ausgehend von mittleren Ausgangswerten von 7,90 % bzw. 7,83 % im HbA1c in der Dapagliflozin + Metformin- bzw. der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe wurde der HbA1c in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe um durchschnittlich 0,55 % gesenkt, in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe betrug die durchschnittliche HbA1c-Senkung 0,59 %. Somit war in beiden Behandlungsgruppen eine ähnliche, im Ausmaß klinisch relevante HbA1c-Senkung (Reduktion des HbA1c  $> 0,5\%$ ) zu beobachten.

Die HbA1c-Senkung unter Dapagliflozin + Metformin blieb über die Zeit erhalten, während die glykämische Kontrolle unter Metformin + Sulfonylharnstoff nachließ, so dass **nach 2 Jahren** (-0,57 % vs. -0,44 %) und **nach 4 Jahren** (-0,26 % vs. -0,19 %) die HbA1c-Senkung bei der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe tendenziell größer war als in der Gruppe mit Vergleichstherapie (*Repeated-Measurements-Analyse*).

Nach 52 Wochen brachen in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe statistisch signifikant weniger Patienten die Studie wegen unzureichender Blutzuckerkontrolle ab (0,5 % vs. 5,5 %) (OR [95 %-KI]: 0,09 [0,01;0,72]). Dieser Trend fand sich auch noch nach 2 bzw. nach 4 Jahren mit 20,3 % bzw. 45,0 % Studienabbruchern unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber 24,8 % bzw. 49,7 % unter Metformin + Sulfonylharnstoff (OR 0,81 [0,50; 1,31] /

0,86 [0,58; 1,28]), wobei für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) Daten inklusive Rescuemedikation betrachtet wurden.

Bezüglich der adjustierten Veränderung des HbA1c (LOCF) ergab sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine qualitative Interaktion hinsichtlich des Landes. Es zeigten sich bis auf eine signifikant geringere Reduktion des HbA1c unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff in Deutschland keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich HbA1c-Reduktion. Das gleiche Resultat zeigte sich für die *Repeated-Measurements*-Analyse nach 52 Wochen ( $p=0,10$ ). Der Hinweis auf die qualitative Interaktion mit dem Land blieb auch in den *Repeated-Measurements*-Analysen nach 2 ( $p=0,09$ ) und 4 Jahren ( $p=0,08$ ) bestehen. Nach 2 Jahren zeigte sich auch in den Niederlanden eine signifikant geringere Reduktion des HbA1c-Wertes unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin. Nach 4 Jahren war die HbA1c-Reduktion in allen Ländern in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Länderspezifische Auswertung keinen nennenswerten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrollen zeigten sich nach 52 Wochen und 2 Jahren Belege für eine Effektmodifikation durch das Alter (Woche 52/2 Jahre:  $p=0,0012/0,0182$ ), sowie nach 52 Wochen ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den FPG-Wert ( $p=0,1412$ ) der Patienten. Nach 2 Jahren trat dazu ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Land ( $p=0,0196$ ) auf. Dennoch ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits. Alle anderen Interaktionstests zeigten  $p$ -Werte  $\geq 0,2$ .

Die Resultate bzgl. des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle wurden zur Interpretation des patientenrelevanten Endpunktes Hypoglykämien herangezogen.

Hinsichtlich der **Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie** ergab sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff. Nur 6/201 Patienten (3,1 %) in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe hatten im Beobachtungszeitraum von 52 Wochen mindestens eine Hypoglykämie; in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe waren es 90/193 (46,6 %) (OR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,08]). Schwere Hypoglykämien traten insgesamt bei 2 Patienten auf, beide in den ersten 52 Wochen und beide unter Metformin + Sulfonylharnstoff (0 % unter Dapagliflozin + Metformin vs. 1,0 % unter Metformin + Sulfonylharnstoff, OR [95 %-KI: 0,19 [0,01; 3,98]). Auch gab es in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe gegenüber der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe signifikant weniger Patienten mit mindestens einer **bestätigten symptomatischen Hypoglykämie** mit dem *Cut-off* von  $\leq 50$  mg/dL sowohl nach 52, 104 und 208 Wochen (OR [95 %-KI]: 0,06 [0,013; 0,24] / 0,05 [0,01; 0,20] / 0,04 [0,01; 0,16]). Adjustiert bzgl. des HbA1c-Ausgangswertes ergaben sich bis zum Zeitpunkt nach 52 Wochen für Dapagliflozin + Metformin 1,0 % und für Metformin + Sulfonylharnstoff 15,1 % Patienten mit mind. einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie.

Die Hypoglykämien traten schon bei niedrigsten Glipizid-Dosierungen von maximal 10mg statistisch signifikant häufiger auf im Glipizid Arm im Vergleich zum Dapagliflozinarm und waren nicht unbedingt durch weitere Auftitration bedingt. Dies wird dadurch untermauert, dass der Nüchternblutzucker der betrachteten Patientengruppe, die bis auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, bei der ersten Visite nach Auftitration weiterhin bei  $\geq 110$  mg/dL lag und diese damit zu diesem Zeitpunkt weiterhin eine unzureichende glykämische Kontrolle aufwiesen. Eine vorsichtiger Dosistitration auf zunächst 15 mg Glipizid hätte bei diesen Patienten voraussichtlich nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der glykämischen Kontrolle geführt.

Bezüglich der für die Zielpopulation untersuchten Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien ergaben sich in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe insgesamt 5 (2,6 %) Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien innerhalb der ersten 52 Wochen und keine weiteren Abbrüche nach 2 bzw. 4 Jahren. In der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe gab es keine Studienabbrüche aufgrund von Hypoglykämien.

Hinsichtlich des Endpunktes Hypoglykämien (LOCF) zeigte sich in der Unterkategorie Personen mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (FAS) nach 52 Wochen aber nicht nach 2 und 4 Jahren eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ( $p=0,1848$ ) sowie durch das Alter der Patienten ( $p=0,0028$ ). Männer wie Frauen zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + Metformin, wobei es in beiden Behandlungsgruppen unter den weiblichen Patienten häufiger zu bestätigten Hypoglykämien. Patienten <65 Jahre zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + Metformin. In den anderen Unterkategorien des Endpunktes Hypoglykämien zeigten sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, Alter, Blutzuckerwert (FPG) der Patienten und auch keine Ländereffekte.

Aus der gemeinsamen Betrachtung von Blutzuckerkontrolle und Anzahl der Hypoglykämien ergibt sich somit eine Überlegenheit für Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff.

**Signifikante Gewichtsreduktion mit Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff und signifikante Gewichtszunahme mit Metformin + Sulfonylharnstoff gegenüber Dapagliflozin + Metformin**

Patienten in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe hatten in der Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt 52 Wochen eine mittlere Gewichtsreduktion von -3,72 kg, während Patienten unter Metformin + Sulfonylharnstoff im Mittel 1,24 kg an Körpergewicht zunahmten. Das entspricht einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied von -4,96 kg (95 %-KI: [-5,70; -4,22]). Dieser Unterschied war in den Verlängerungsphasen über 2 bzw. 4 Jahren stabil. Zu Woche 104 wie 208 hatten die Patienten unter Dapagliflozin + Metformin durchschnittlich 5 kg weniger gewogen als Patienten unter Metformin + Sulfonylharnstoff (MWD: -5,33 kg, 95 %-KI: [-6,35; -4,30] nach 2 Jahren / -4,92 kg, 95 %-KI: [-6,33; -3,50] nach 4 Jahren). Die klinische Relevanz des beobachteten Unterschieds wurde auch in einer präspezifizierten Responder-Analyse gezeigt, in der eine Response definiert wurde als eine Gewichtsreduktion

von  $\geq 5$  % gegenüber dem Ausgangsgewicht. Ein signifikant größerer Anteil (33,8 %) der Patienten mit Dapagliflozin + Metformin-Behandlung hatte nach 52 Wochen ein um mindestens 5 % - relativ zum Ausgangsgewicht - reduziertes Körpergewicht, wohingegen nur 2,6 % Patienten mit Metformin + Sulfonylharnstoff-Behandlung eine Gewichtsreduktion von mindestens 5 % erreichten (OR [95 %-KI]: 18,82 [7,38; 47,98]). Nach 2 bzw. 4 Jahren waren es noch 43 (21,7 %) bzw. 30 (15,1 %) Patienten in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe und 5 (2,6 %) bzw. 9 (4,5 %) in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe. Der Unterschied war zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ), zugunsten von Dapagliflozin + Metformin. W104: OR [95 %-KI]: 10,21 [3,95; 26,41] / W208: OR [95 %-KI]: 5,45 [2,21; 13,41].

Gleichzeitig nahm ein signifikant größerer Anteil an Patienten in der Gruppe Metformin + Sulfonylharnstoff an Gewicht zu. In Woche 52 nahmen 10,1 % mindestens 5 % - relativ zum Ausgangsgewicht – (OR [95 %-KI]: 0,18 [0,062; 0,55]) zu. Nach 2 Jahren waren es immer noch 8,5 % der Patienten (OR [95 %-KI]: 0,05 [0,01; 0,42])

Zum Einfluss des Effekts einer Gewichtsabnahme unter Dapagliflozin und Metformin auf die gewichtsbezogene Lebensqualität (SHIELD WQ-9 Fragebogen) liegen jedoch inzwischen Daten aus einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit übergewichtigen Typ-2-Diabetes-Patienten ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) vor. Dabei zeigte sich für die Therapie mit 10 mg Dapagliflozin in Kombination mit Metformin über 102 Wochen gegenüber der Vergleichstherapie Metformin + Placebo – parallel zum gegenüber der Metformin + Placebo-Gruppe höheren Anteil von Patienten mit einer Gewichtsreduktion – eine signifikante Verbesserung der Gesamtlebensqualität und des Selbstwertgefühls bei Patienten, die an Gewicht verloren hatten (Parikh, SJ et al., 2013).

Für den Endpunkt „Gewichtsveränderungen“ ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker oder Land. Lediglich für die Gewichtsreduktion von mindestens 5 % ergaben sich nach 52 Wochen, 2 und 4 Jahren Hinweise und Belege auf Effektmodifikationen durch das Alter ( $p=0,16/0,05/0,006$ ), nach 2 und 4 Jahren durch den FPG ( $p=0,02/0,09$ ) der Patienten und nach 52 Wochen Verlängerungsphase durch das Land ( $p=0,0019$ ). Es zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + Metformin sowohl für Patienten  $< 65$  Jahre (52 Wochen/2 Jahre/4 Jahre: OR [95 %-KI]; p-Wert: 22,92 [6,97; 75,35]; 0,00001/12,23 [3,67; 40,79];  $< 0,0001/2,78$  [1,20; 6,41]; 0,02) als auch für Patienten  $\geq 65$  bis  $< 75$  Jahre (52 Wochen/2 Jahre/4 Jahre: OR [95 %-KI]; p-Wert: 12,00 [2,51; 57,48]; 0,002/6,97 [1,39; 34,90]; 0,02/10,00 [1,15; 86,76]; 0,04). Nach 52 Wochen zeigte sich sowohl für Patienten mit einem FPG  $< 160 \text{ mg/dL}$  (OR [95 %-KI]; p-Wert: 34,91 [4,58; 265,90]; 0,0006) als auch für Patienten  $\geq 160 \text{ mg/dL}$  (OR [95 %-KI]; p-Wert: 5,00 [1,65; 15,16]; 0,004) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + Metformin, der auch nach 2 Jahren bestehen blieb.

Auch in der Gruppe der Personen, mit einer mindestens 5 %igen Gewichtszunahme traten Hinweise und Belege auf eine Effektmodifikation auf. Nach 2 Jahren bestand ein Hinweis auf

eine Modifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $p=0,17$ ), zu allen Zeitpunkten konnten Belege für eine Effektmodifikation durch das Alter ( $p=0,0022/0,0066/0,0009$ ) der Patienten festgestellt werden.

In der Woche 52, nach 2 und 4 Jahren war der Unterschied für Patienten mit einem Alter <65 Jahre signifikant zugunsten von Dapagliflozin + Metformin. Für beide Geschlechter war der Unterschied nach 2 Jahren signifikant. Für die Männer setzte sich dieser Trend bis zum letzten Erhebungszeitpunkt (4 Jahre) fort. In Bezug auf den FPG war der Unterschied sowohl für die Gruppe <160 mg/dL als auch für die Gruppe  $\geq 160$  mg/dL nach 4 Jahren signifikant – zugunsten von Dapagliflozin+Metformin.

### **Statistisch signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks um ca. 5 mmHg**

Patienten mit einer Dapagliflozin + Metformin-Behandlung hatten im Mittel in der Behandlungsphase nach 52 Wochen eine Blutdrucksenkung (systolisch: -5,8 mmHg / diastolisch: -2,4 mmHg) erreicht, während Patienten mit einer Metformin + Sulfonylharnstoff-Behandlung einen weitgehend unveränderten Blutdruck aufwiesen (systolisch: +1,5 mmHg / diastolisch: -0,8 mmHg). Der Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen war für den systolischen (-7,3 mmHg) wie für den diastolischen Blutdruck (-1,6 mmHg) signifikant (95 %-KI: [-9,5; -5,1] / [-3,1; -0,1]). Mit dem *Repeated-Measurements*-Modell war der Unterschied im systolischen Blutdruck nach 52, 104 und 208 Wochen ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + Metformin (-5,34 mmHg / -4,38 mmHg / -5,76 mmHg). Der Unterschied in der Reduktion des diastolischen Blutdrucks mit Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff wies ebenfalls diesen Trend auf, war aber im Ausmaß geringer und erreichte nach 2 bzw. 4 Jahren keine statistische Signifikanz.

Nach 52 Wochen ergaben sich bezüglich der Senkung des systolischen Blutdrucks (LOCF) signifikante Effektmodifikationen durch das Alter ( $p=0,04$ ) und das Land, in dem die Patienten behandelt wurden ( $p=0,04$ ). Der Behandlungseffekt war in der Subgruppe der älteren Patienten ( $\geq 65$  und <75 Jahre) größer als bei jüngeren Patienten (<65 Jahre). In der *Repeated-Measurements*-Analyse ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion ( $p=0,09$ ). Da die Interaktion für den systolischen Blutdruck nicht qualitativer sondern quantitativer Art war, wird sie als nicht fazitrelevant gesehen. Die Interaktion mit dem Land zeigte sich darin, dass nicht in allen Ländern eine signifikante Blutdrucksenkung unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff feststellbar war: Da diese qualitative Interaktion sich in den *Repeated-Measurements*-Analysen zu allen drei Zeitpunkten nicht bestätigte, wird sie als nicht fazitrelevant gesehen. Nach 2 Jahren aber nicht zu den anderen beiden Zeitpunkten zeigte sich eine signifikante Interaktion mit dem Geschlecht der Patienten ( $p=0,009$ ). Bei Männern wurde der systolische Blutdruck signifikant im Vergleich zu Metformin + Sulfonylharnstoff gesenkt, analog zum Effekt in der gesamten Zielpopulation. Bei Frauen war dieser Effekt nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Da diese qualitative Interaktion sich in der LOCF-Analyse nach 52

Wochen und den *Repeated-Measurements*-Analysen nach 52 und 4 Jahren nicht bestätigte, wird sie als nicht fazitrelevant gesehen.

### **Kein Unterschied in der Therapiezufriedenheit**

Die mittleren Werte der Therapiezufriedenheit basierend auf dem DTSQc (Skala -18 bis +18, positive Werte = Verbesserung) waren in beiden Behandlungsgruppen hoch (Dapagliflozin + Metformin: 13,9 (SE 0,43) und Metformin + Sulfonylharnstoff: 13,53 (SE 0,46)), was eine Verbesserung der Therapiezufriedenheit in beiden Behandlungsgruppen bedeutet. In der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe war der Wert etwas höher als in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe, jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95 %-KI]: 0,6 [0,7; 1,8]).

Hinsichtlich der Therapiezufriedenheit ergab sich eine signifikante Effektmodifikation durch das Land, in dem die Patienten behandelt wurden ( $p=0,02$ ). Die Unterschiede in den Ländern waren hauptsächlich quantitativer Art; vergleichsweise niedrige Werte für Therapiezufriedenheit im DTSQc sowohl für Dapagliflozin + Metformin als auch für Metformin + Sulfonylharnstoff wurden in Frankreich, Italien und den Niederlanden dokumentiert. In Schweden gab es einen signifikanten Unterschied der Therapiezufriedenheit zugunsten Dapagliflozin + Metformin (MWD [95 %-KI];  $p$ -Wert: 7,40 [3,41, 11,34], 0,0009). Aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahlen pro Land ergibt sich aber diesbezüglich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits. Einen Hinweis auf eine Effektmodifikation der Therapiezufriedenheit zeigte sich auch für das Geschlecht der Patienten ( $p=0,14$ ). Die Interaktion war qualitativer Art, sowohl für Männer als auch für Frauen war der Behandlungseffekt allerdings nicht signifikant. Somit ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

### **Keine statistisch signifikanten Unterschiede für unerwünschte Ereignisse**

Zwischen den Behandlungsgruppen Dapagliflozin + Metformin und Metformin + Sulfonylharnstoff war die Gesamtrate der Patienten, die in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen mindestens ein unerwünschtes Ereignis hatten (80,1 % vs. 80,3 %), die Gesamtrate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (9,0 % vs. 14,5 %), der Anteil der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abbrachen (4,5 % vs. 5,2 %) sowie die Anzahl der Todesfälle (0 % vs. 1,6 %) nicht signifikant unterschiedlich (OR [95 %-KI]: 0,99 [0,60; 1,62] / 0,58 [0,31; 1,09] / 0,86 [0,34; 2,16] / 0,14 [0,01; 2,63]). Auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren ergaben sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Patienten unter Dapagliflozin + Metformin zeigten in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen signifikant häufiger Anzeichen für eine Genitalinfektion (16,4 % vs. 3,1 %) bzw. Harnwegsinfektion (11,9 % vs. 4,1 %) als die Gruppe mit Metformin + Sulfonylharnstoff (OR [95 %-KI]: 6,12 [2,50; 14,97] / 3,14 [1,37; 7,16]). Der Unterschied in den Inzidenzen war auch nach 2 bzw. 4 Jahren statistisch signifikant. Die Symptome waren in der Regel leicht bis mittelschwer in der Ausprägung und die betroffenen Patienten sprachen auf eine

Erstbehandlung mit einer Standardtherapie (antimikrobielle Wirkstoffe, überwiegend Antibiotika) an. Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an.

Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen nicht voneinander unterschied, ist nicht von einem zusätzlichem Schaden auszugehen, da Patienten unter einer Behandlung mit Metformin + Sulfonylharnstoff andere unerwünschte Ereignisse (Hypoglykämien nicht mit inbegriffen) häufiger erleiden als Patienten unter Dapagliflozin + Metformin.

Nach 52 Wochen zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse durch das Alter ( $p=0,14$ ) und den FPG ( $p=0,13$ ) der Patienten. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe war sowohl bei Patienten <65 Jahren als auch bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL numerisch höher als unter Metformin + Sulfonylharnstoff. Demgegenüber war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe sowohl bei Patienten  $\geq 65$  und <75 Jahren als auch bei Patienten mit einem FPG  $\geq 160$  mg/dL numerisch geringer als unter Metformin + Sulfonylharnstoff. Der Hinweis auf die qualitative Interaktion der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit dem Patientenalter bestätigte sich nach 2 Jahren nicht, war aber bei der Auswertung nach 4 Jahren wieder vorhanden ( $p=0,13$ ). Zu den Jahren 2 bzw. 4 gab es keinen Hinweis mehr auf eine Interaktion mit FPG ( $p\geq 0,2$ ). Da der Behandlungseffekt sowohl für die unterschiedlichen Altersgruppen als auch die unterschiedlichen Nüchternblutzuckerwerte nicht signifikant war, ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

Für Todesfälle zeigte sich nach 4 Jahren ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $p=0,13$ ). In der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe starben in diesem Zeitraum zwei Männer und in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe ein Mann und drei Frauen. Der qualitative Behandlungseffekt für die beiden Geschlechter war nicht signifikant.

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ( $p=0,13$ ). Bei Patienten <65 Jahren war die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Dagegen traten in der Patientengruppe  $\geq 65$  und <75 Jahre numerisch weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff auf. Dieser Hinweis auf eine qualitative Interaktion fand sich auch nach den Wochen 104 ( $p=0,16$ ). Da der Behandlungseffekt für die unterschiedlichen Altersgruppen nicht signifikant war, ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

Für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich nach 2 Jahren ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $p=0,12$ ). Bei den

Männern brachen numerisch mehr Patienten der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe gegenüber der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe ab, wogegen bei den Frauen numerisch weniger Patienten der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe gegenüber der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe die Studie abbrachen. Des Weiteren zeigte sich sowohl nach 2 ( $p=0,18$ ) als auch nach 4 Jahren ( $p=0,08$ ) aber nicht nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Studienabbrüche traten innerhalb 4 Jahren in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bei Patienten  $<65$  Jahren numerisch häufiger auf als unter Metformin + Sulfonylharnstoff, waren aber numerisch seltener unter Dapagliflozin + Metformin bei Patienten  $\geq 65$  und  $<75$  Jahren. Da der qualitative Behandlungseffekt sowohl für die unterschiedlichen Altersgruppen als auch die beiden Geschlechter nicht signifikant war, ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

Hinsichtlich der Anzeichen für Harnwegsinfektionen zeigte sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Modifikation durch das Geschlecht ( $p=0,19$ ) und nach 4 Jahren ein Hinweis auf eine qualitative Interaktion durch den FPG der Patienten ( $p=0,13$ ). Der Unterschied für das Geschlecht war in der Gruppe der Männer signifikant. Während die Patienten mit einem FPG  $<160$  mg/dL in Analogie zu denen der gesamten Zielpopulation unter Dapagliflozin + Metformin signifikant häufiger Anzeichen einer Harnwegsinfektion hatten, war die Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit FPG  $\geq 160$  mg/dL in beiden Behandlungsgruppen annähernd vergleichbar. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf eine vergleichbare Inzidenz von Harnwegsinfekten für Dapagliflozin + Metformin und Metformin + Sulfonylharnstoff bei Patienten mit einem FPG  $\geq 160$  mg/dL. Dieser Effekt lässt sich möglicherweise damit erklären, dass Harnwegsinfekte bei Typ-2-Diabetes an sich eine häufige Komplikation sind (Weissenbacher, E et al., 2012). Ein Grund dafür sind die hohen Glukosekonzentrationen im Urin, welche natürlich vor allem bei Patienten mit hohem FPG-Wert zu finden sind, und welche die Aszension uropathogener Mikroorganismen begünstigen (Geerlings, SE et al., 1999).

### **Kardiale Ereignisse: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dapagliflozin + Metformin und Metformin + Sulfonylharnstoff.**

Schwerwiegende kardiale Ereignisse traten über den Zeitraum von 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (2,0 % unter Dapagliflozin + Metformin vs. 2,6 % unter Metformin + Sulfonylharnstoff). Im Zeitraum bis nach 2 bzw. 4 Jahren hatten in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe 4,0 % bzw. 5,0 % der Patienten ein schwerwiegendes kardiales Ereignis, wohingegen in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe bis zu beiden Zeitpunkten 2,6 % der Patienten ein schwerwiegendes kardiales Ereignis hatten. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen für diesen Endpunkt fanden sich nicht.

Für kardiale Ereignisse ergab sich nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Interaktion durch den FPG der Patienten ( $p=0,09$ ). Kardiale Ereignisse waren in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bei Patienten mit einem FPG  $<160$  mg/dL numerisch häufiger als unter Metformin + Sulfonylharnstoff (3/79 versus 1/86). Demgegenüber war die

Rate kardialer Ereignisse in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bei Patienten mit einem FPG  $\geq 160$  mg/dL numerisch geringer als unter Metformin + Sulfonylharnstoff (1/122 versus 4/107). Der Hinweis auf die qualitative Interaktion der Rate kardialer Ereignisse mit dem FPG bestätigte sich nach 2 Jahren und 4 Jahren nicht. Des Weiteren zeigte sich sowohl nach 2 (p=0,15) als auch nach 4 Jahren (p=0,09) aber nicht nach 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Kardiale Ereignisse traten innerhalb 2 bzw. 4 Jahren in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bei Patienten <65 Jahren numerisch häufiger auf als unter Metformin + Sulfonylharnstoff, waren aber vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen bei Patienten  $\geq 65$  und <75 Jahren. Da der qualitative Behandlungseffekt sowohl für die unterschiedlichen Altersgruppen als auch die unterschiedlichen Nüchternblutzuckerwerte nicht signifikant war und auch die Ereignisraten sehr gering waren, ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

**Erkrankungen des Nervensystems: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dapagliflozin + Metformin und Metformin + Sulfonylharnstoff.**

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems traten über den Zeitraum von 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (1,0 % unter Dapagliflozin + Metformin vs. 0,5 % unter Metformin + Sulfonylharnstoff). Im Zeitraum bis nach 2 bzw. 4 Jahren hatten in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe 2,0 % bzw. 2,5 % der Patienten eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems, wohingegen in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe bis zu diesen Zeitpunkten 1,6 % bzw. 2,1 % der Patienten eine schwerwiegend Erkrankungen des Nervensystems hatten. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen fanden sich nicht.

Für Erkrankungen des Nervensystems ergab sich sowohl nach 52 Wochen (p=0,19) als auch nach 4 Jahren (p=0,11) aber nicht nach 2 Jahren ein Hinweis auf eine Interaktion durch das Geschlecht der Patienten. Bei Therapie mit Dapagliflozin + Metformin hatten 5 von 112 Männern aber 0 von 89 Frauen im Zeitraum bis nach 4 Jahren eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems, wogegen unter Metformin + Sulfonylharnstoff im gleichen Zeitraum 2 von 119 Männern und 2 von 74 Frauen eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems hatten. Da der qualitative Behandlungseffekt für die beiden Geschlechter nicht signifikant war und auch die Ereignisraten sehr gering waren, ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

Zusammenfassend gelten die Aussagen, die für die Zielpopulation getroffen wurden, auch für die untersuchten Subgruppen bezüglich Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker und Land. Für einzelne Endpunkte ergaben sich Hinweise bzw. signifikante Interaktionen durch die untersuchten vier Parameter. Diese Interaktionen wurden in der Regel als nicht fazitrelevant eingestuft.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4–66: 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 4–67: 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4–68: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4–69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4–70: 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>	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4–71: 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

#### 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 4–72: 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 4–73: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

*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.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

#### **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.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

##### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie*

**Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

#### **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.**

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

#### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

##### **4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4–74: 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.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

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

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens lag eine relevante Studie vor. Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie und entspricht demnach der Evidenzstufe Ib. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nach Prüfung aller möglichen Verzerrungsaspekte ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Darüber hinaus

wurden Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt (siehe dazu auch 4.5.4). Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Dapagliflozin + Metformin alleine im Vergleich zu Metformin + Sulfonylharnstoff anhand einer randomisierten *Head-to-Head*-Studie eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse, Aussagen gemacht werden, die als Hinweis gewertet werden müssen.

In die Studie D1690C00004 wurden Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker mit Metformin alleine, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert wurde. In der Studie wurde eine Dosierung von mindestens 1500 mg Metformin täglich als angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis einer Metformin-Monotherapie bei gleichzeitig unzureichender Blutzuckereinstellung angenommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung der Kombination von Dapagliflozin + Metformin (zu bewertendes Arzneimittel Xigduo<sup>®</sup>) alleine gegen Metformin + Sulfonylharnstoff (zweckmäßige Vergleichstherapie) wurde aus der Studie nur die Teilpopulation berücksichtigt, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat. Entsprechend wurden in beide Behandlungsgruppen Patienten ausgeschlossen, die Metformin  $< 1700$  mg/Tag erhielten, da diese Dosierung unter der gemäß Zulassung empfohlenen Anwendung von Xigduo<sup>®</sup> nicht erreichbar ist. Die AkdÄ empfiehlt Metformin nur bis zu einer Maximaldosis von 2550mg – und nur vorübergehend bis 3000mg, da es hier laut AkdÄ zu tödlich verlaufenden Laktatazidosen kommen kann. Auch das a-t konstatiert: "Höhere Dosierungen haben keinen nachgewiesenen zusätzlichen Nutzen, steigern aber das (dosisabhängige) Risiko lebensbedrohlicher Laktatazidosen." (Arznei-Telegramm, 2001)

Da sich im Rahmen des Zulassungsprozesses für Dapagliflozin die Empfehlung für eine Population ergeben hatte, die nur Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. einer Kreatininclearance  $\geq 60$  mL/min einschließt, welche  $< 75$  Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014), wurde diese Präzisierung auch für die Zielpopulation zur Bewertung der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin übernommen.

Im Zusammenhang mit der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise sei noch die in der Titrationsphase der Studie D1690C00004 gewählte Auftitration diskutiert. Die Titrationsschritte bei Glipizid waren 5 mg (Anfangsdosis), 10 mg und 20 mg. Produktinformationen empfehlen für Glipizid eine Aufdosierung in Abhängigkeit vom Blutzucker normalerweise in Schritten von 2,5 oder 5 mg vorzunehmen, schließen aber eine davon abweichende Aufdosierung nicht aus (Pfizer, 2010). Im *Assessment Report* der EMA zum Dapagliflozin-Monopräparat heißt es explizit: "*The study program is in line with the*

*adopted EMA Guideline “Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00)” und “... in a thoroughly designed study using appropriate doses of glipizide...” (European Medicines Agency (EMA), 2012a).*

Zu diskutieren wäre, inwieweit die gewählte Titration von Glipizid möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z. B. hinsichtlich der Hypoglykämierate führen könnte.

1. Um den Einfluss der Glipiziddosierung besser zu verstehen wurden zusätzlich die Patienten, welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten dargestellt. Darüber hinaus wurden auch Patienten getrennt betrachtet, die zwar auf die 20 mg Glipizid aufdosiert wurden, die aber bei der ersten Visite nach der Aufdosierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzuckers über 110 mg/dL zeigten und somit auf die 20 mg aufdosiert gewesen wären auch wenn ein 15mg Aufdosierungsschritt in der Studie vorgesehen gewesen wäre. In beiden Subgruppen unter der Vergleichstherapie traten zu allen drei Zeitpunkten bei signifikant mehr Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf als bei den Patienten, welche Dapagliflozin + Metformin erhielten. Daraus lässt sich schließen, dass Hypoglykämien schon bei niedrigsten Glipizid-Dosierungen auftraten und nicht unbedingt durch weitere Auftitration bedingt waren. Dies wird dadurch untermauert, dass der Nüchternblutzucker der betrachteten Patientengruppe, die bis auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, bei der ersten Visite nach Auftitration weiterhin bei  $\geq 110$  mg/dL lag und diese damit zu diesem Zeitpunkt weiterhin eine unzureichende glykämische Kontrolle aufwiesen. Eine vorsichtigere Dosis titration auf zunächst 15 mg Glipizid hätte somit bei diesen Patienten voraussichtlich nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der glykämischen Kontrolle geführt. Auch aus der Studie D1680C00001 mit Saxagliptin + Metformin versus Glipizid + Metformin (Göke, B et al., 2010) und dem Bewertungsverfahren zu Saxagliptin + Metformin (Fixkombination Komboglyze<sup>®</sup>) gibt es die Erkenntnis, dass mit Verwendung der 15 mg Titrationsstufe Hypoglykämien nicht verhindert werden können.
2. Um auszuschließen, dass Patienten, welche unter einem SU eine Hypoglykämie erleiden, als übertherapiert angesehen werden könnten, wurden Subgruppenanalysen der direkt vergleichenden Studie D1690C00004 durchgeführt und die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  und Hypoglykämien untersucht. Bis zu Woche 52 hatten 2 Patienten mit Dapagliflozin+Metformin (1,0%) gegenüber 14 Patienten mit Glipizid+Metformin (7,3%) einen HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  plus mind. ein hypoglykämisches Ereignis (Mittelwertdifferenz [95%KI]: -6,3% [-10,3; -2,4]). Dagegen war die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert  $< 7\%$  ohne mind. ein hypoglykämischen Ereignis signifikant höher in der Dapagliflozin+Metformin Gruppe (MWD [95% KI]: 15,2% [6,6; 23,8]) (AstraZeneca, 2013e).
3. Im gesamten Zeitverlauf der Studie traten bestätigte symptomatische Hypoglykämien im Glipizid + Metformin-Arm um ein Vielfaches häufiger auf als im

Dapagliflozin + Metformin-Arm. In der 18-wöchigen Auftitrationsphase (8.7% der gesamt Studiendauer) traten 23% der bestätigten Hypoglykämien auf, indes in den restlichen 190 Wochen 77% der bestätigten Hypoglykämien auftraten (siehe Abbildung 3).

Die Annahme, dass durch die in der Studie D1690C00004 gewählte Titration in größeren Schritten für Glipizid starke Blutzuckersenkungen und in Folge mehr Hypoglykämien entstanden sein könnten, die bei einer vorsichtigeren Titration ggf. nicht aufgetreten wären, erscheint daher wissenschaftlich betrachtet nicht haltbar. Vielmehr ist die erhöhte Hypoglykämierate unter dem Sulfonylharnstoff durch den Wirkmechanismus, d. h. blutglukoseunabhängige Insulinfreisetzung, erklärbar.

Für Dapagliflozin betragen die Titrationsschritte 2,5 mg (Anfangsdosis), 5 mg und 10 mg. Obwohl eine Titration und eine Behandlung mit einer Dosis unter 10 mg täglich für die Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin gemäß Zulassung nicht vorgesehen ist, erfolgte in dieser Studie in Absprache mit den Zulassungsbehörden die gewählte Dosisauf titration von Dapagliflozin, um die für Glipizid notwendige Aufdosierung nachzuahmen und damit vergleichbare Bedingungen für beide Substanzen zu schaffen. Die hier angewandte Aufdosierung wurde gewählt, um einen fairen HbA1c-Vergleich und einen robusten Nachweis der Nicht-Unterlegenheit in der HbA1c-Senkung von Dapagliflozin gegen eine optimierte Dosierung von Glipizid zu erbringen. Insgesamt wurde das Design der Studie von der EMA explizit als adäquat beurteilt und die Dosistitration beider Substanzen somit als angemessen angesehen (European Medicines Agency (EMA), 2012a).

Zu diskutieren wäre, inwieweit die Titration von Dapagliflozin möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z. B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung als auch bei unerwünschten Ereignissen führen könnte.

1. Im Vergleich zur Dosierung mit 10 mg, die von der EMA zugelassen wurde, da sie das beste Wirksamkeits-/Sicherheits-Verhältnis aller getesteten Dosierungen von Dapagliflozin aufweist, wird bei der Behandlung mit einer geringeren Dosierung die Wirksamkeit der Substanz nicht voll ausgeschöpft (European Medicines Agency (EMA), 2012a).

Die Verträglichkeit von Dapagliflozin 2,5 mg, 5 mg und 10 mg in Kombination mit Metformin war in der vorliegenden Studie D1690C00004 vergleichbar (AstraZeneca, 2010; AstraZeneca, 2011; AstraZeneca, 2013a). Dies ist in Einklang mit Daten zur Verträglichkeit aus der Studie MB102-014, in der Dosierungen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg Dapagliflozin in Kombination mit Metformin parallel nebeneinander getestet wurden und sich auch nach 2 Jahren keine Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zeigten (Bristol-Myers Squibb Company, 2010). Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis betrug unter allen drei Dosierungen ca. 80 % (2,5 mg: 81 %; 5 mg: 81 %; 10 mg: 82 %) (Bristol-Myers Squibb Company, 2010). Die Fachinformation nennt bezüglich der Nebenwirkungen

Folgendes: „Keine von Ihnen wurde als dosisabhängig befunden.“ (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b).

Zusammengenommen stellt eine Dapagliflozin-Titration somit den ungünstigsten Fall für Dapagliflozin dar und bevorteilt es nicht. Da die Verträglichkeit von Dapagliflozin in den genannten Studien nicht dosisabhängig war, wird durch eine geringere Dosis als Dapagliflozin 10 mg also keine bessere Verträglichkeit gewonnen.

Nach der Titrationsphase erhielten 86,9 % der Patienten in der Dapagliflozingruppe die heute zugelassene Dosis von 10 mg Dapagliflozin über mindestens 34-86 Wochen (European Medicines Agency (EMA), 2012a). Mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten haben somit die Einschlusskriterien bezüglich der Zielpopulation erfüllt, was nach den Kriterien des IQWiG zur Qualitätsbewertung von Einzelstudien ausreicht, um auf entsprechende Subgruppenanalysen dieser Studien für die Bewertung zurückzugreifen (IQWiG, 2013a).

Eine Minderung der Aussagekraft der Nachweise durch die gewählte Auftitration erscheint somit nicht wahrscheinlich.

Zur Erfüllung der Anforderungen an ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß G-BA und IQWiG-Vorgaben sind im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung *post-hoc*-Analysen der Studie D1690C00004 für die beschriebene Zielpopulation durchgeführt worden.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten *post-hoc*-Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG, 2013a). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inkl. Angabe von 95 %-Konfidenzintervallen, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten ohne, dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte. Auch wurden *post-hoc* statistische Tests unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Effektschätzer und Signifikanzen, die für die Verlängerungsphase einer Studie berechnet werden, müssen mit besonderer Vorsicht interpretiert werden, da der Anteil der Patienten, die die Studie abbrechen oder eine Notfall-Medikation erhalten, in der Verlängerungsphase ansteigt.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. 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.*

#### **Beschreibung des Zusatznutzens**

Die hier betrachtete Patientenpopulation schließt erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus ein, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Gemäß evidenzbasierter Therapieleitlinien wird bei den Patienten, die ihren Blutzucker unter Metformin als Monotherapie nicht mehr ausreichend kontrollieren können, nach dem Therapiealgorithmus der DDG und DGIM eine Zweifachkombination empfohlen. Als Kombinationspartner werden DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), GLP-1-Rezeptoragonisten, Glukosidasehemmer, SGLT-2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe / Glinide oder Pioglitazon genannt, wobei darauf hingewiesen wird, dass es zur Auswahl der Kombinationen wenig eindeutige Evidenz gibt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a).

Die meisten für diese Patienten in Frage kommenden antiglykämischen Behandlungsoptionen fokussieren sich auf die Stimulation der Insulinsekretion (z. B. Sulfonylharnstoffe / Glinide,

DPP-4-Inhibitoren) und sind damit abhängig von der Insulinverfügbarkeit. Da sich die Insulinresistenz und die Betazellfunktion mit zunehmender Erkrankungsdauer verschlechtern, können einige dieser Substanzen mit der Zeit ihre Wirksamkeit verlieren (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b; Viberti,G et al., 2002). Für die DPP-4-Inhibitoren konnte eine Langzeitwirksamkeit nachgewiesen werden (Göke,B et al., 2010), wohingegen insbesondere die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe in der Regel im Behandlungsverlauf schneller nachlässt als die der anderen OAD (Kahn,SE et al., 2006).

Darüber hinaus bewirken einige Antidiabetika (z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe / Glinide) eine Gewichtszunahme und das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Glitazone wie das in der NVL genannte Pioglitazon sind in Deutschland nicht mehr regelhaft zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010). Glukosidasehemmer rufen aufgrund ihrer Wirkungsweise gastrointestinale Nebenwirkungen hervor, die beim Patienten zu einer verminderten Therapie-Adhärenz führen können und spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a; Freichel,M et al., 2012). Schließlich wird die Kombination von Sulfonylharnstoff und Metformin wegen des unklaren Sicherheitsrisikos bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte kritisch gesehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Dadurch besteht ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Typ-2-Diabetiker, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können

Eine solche Behandlungsoption stellt Xigduo<sup>®</sup> (Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin) dar. Metformin hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität (höhere periphere Glukoseaufnahme und –verwertung). Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Dapagliflozin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zur Metformin-Monotherapie führen (Henry,RR et al., 2012). Dapagliflozin ist ein Vertreter der sogenannten SGLT-2-Inhibitoren. Bei SGLT-2 handelt es sich um ein Carrier-Protein, das in der menschlichen Niere im S1-Segment des proximalen Tubulus 90 % der Glukose aus dem Primärharn in das Blut rückresorbiert. Die restlichen 10 % werden über SGLT-1 rückresorbiert, welcher im S3-Segment des proximalen Tubulus lokalisiert ist und eine sehr hohe Glukoseaffinität besitzt (Brooks,AM et al., 2009). SGLT-2-Inhibitoren hemmen den renalen natriumabhängigen Glukosetransport in den Nierentubuli selektiv, führen damit zu einer Reduktion der Glukoserückresorption und fördern so die konzentrationsabhängige Ausscheidung von Glukose über den Urin. Dies führt sowohl zu einer Senkung des Blutzuckers, als auch zu einem direkten Abtransport von Kalorien aus dem Körper und damit zu einem möglichen Gewichtsverlust. Dapagliflozin hat keinen Einfluss auf die endogene Glukose-Produktion, sein Wirkmechanismus ist unabhängig von der Insulinproduktion durch die Betazellen des Pankreas. Da die Menge der Glukose, die von den Nieren ausgeschieden wird, von der Blutglukosekonzentration abhängig ist und die SGLT-1-Aktivität von der Hemmung unbeeinflusst bleibt, ist das Hypoglykämie-Risiko unter Dapagliflozin gering. Des

Weiteren greift Dapagliflozin nicht in die Gegenregulation bei einer Hypoglykämie ein (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b). Auch unter Metformin ist das Hypoglykämierisiko bekanntermaßen gering, da es ebenfalls die Insulinfreisetzung aus den Betazellen nicht direkt stimuliert (Merck,SG, 2013).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für Xigduo<sup>®</sup> betrachtet. Sie basieren auf einer direkt vergleichenden RCT mit der freien Kombination der Wirkstoffe Dapagliflozin + Metformin gegen Metformin + Sulfonylharnstoff bei Typ-2-Diabetikern, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufwiesen. In Bioäquivalenzstudien wurde gezeigt, dass die Fixkombination aus Metformin und Dapagliflozin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (European Medicines Agency (EMA), 2014).

Im Rahmen des Zulassungsprozesses für Dapagliflozin hatte sich die Empfehlung für eine Population ergeben, die Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. einer Kreatinin-clearance  $\geq 60$  mL/min einschließt, welche  $< 75$  Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Um den Zulassungsstatus von Xigduo<sup>®</sup> abzubilden, erfolgte die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens in dieser sogenannten **Zielpopulation**, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination Dapagliflozin + Metformin erreichbare Dosierung von  $\geq 1700$  mg Metformin und 10 mg Dapagliflozin täglich erhalten hat. Diese Teilpopulation wurde zum Zweck dieser Nutzenbewertung *post-hoc* aus der Studienpopulation extrahiert und ausgewertet.

### **Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien**

Zur Prävention von Folgekomplikationen empfiehlt die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele einen HbA1c im Korridor von 6,5 % bis 7,5% anzustreben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Dabei sollen Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanzen (insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme) abgewogen werden. Kann dieser Zielwert unter Metformin als Monotherapie der ersten Wahl, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht erreicht werden, wird eine Zweifachkombination z. B. mit einem anderen oralen Antidiabetikum (OAD) wie einem geeigneten Sulfonylharnstoff empfohlen. Ähnliche Ausführungen zur Individualisierung der Therapieziele finden sich in einem aktuellen Positionspapier der Europäischen und Amerikanischen Diabetesgesellschaften (ADA/EASD Consensus statement) (Inzucchi,SE et al., 2012). In der großen klinischen Studie UKPDS wurde gezeigt, dass sich bereits bei einer Senkung des HbA1c um 1 % das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37 % und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16 % verringert (Stratton,IM et al., 2000). In der ADVANCE-Studie bewirkte die intensiviertere antihyperglykämische Therapie eine signifikante Reduktion des Neuauftretens bzw. der Progression der Nephropathie und des kombinierten Endpunktes „mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen“ (Patel,A et al., 2008). Eine optimale Blutzuckereinstellung

stellt somit ein wichtiges Therapieziel dar, insbesondere wenn sie unter Vermeidung von Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien erreicht werden kann.

In aktuellen Meta-Analysen prospektiv-randomisierter Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes fand sich ferner eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutzuckersenkung (Kelly,TN et al., 2009; Ray, KK et al., 2009). Schließlich legt die *Follow-up*-Untersuchung der Patienten der UKPD-Studie die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutzuckereinstellung auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann (Holman, RR et al., 2008).

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Niedrige Blutzuckerwerte in der Nacht können Veränderungen im EKG, insbesondere QTc-Veränderungen hervorrufen und zu Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzstörungen führen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Frier, BM et al., 2011; Wiesner, T, 2010). Bei bestimmten Berufsgruppen (z. B. LKW Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten) können Unterzuckerungen nicht nur zur Eigensondern auch zur Gefährdung anderer Personen führen. Des Weiteren sind z. B. auch allein lebende Senioren speziell hypoglykämiegefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann sogar zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt (Ehlers, PF, 2011). Aus diesem Grund kann die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff regelhaft zur Notwendigkeit von Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten führen. Aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzucker-Selbstkontrolle angezeigt sein, was mit einer entsprechenden Belastung für den Patienten und auch einem Anstieg der Therapie-assoziierten Kosten verbunden sein kann.

Erschwerend kommt hinzu, dass Todesfälle durch Hypoglykämien vermutlich nicht in vollem Umfang in der Literatur berichtet werden, so dass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird und dieses Problem in der Realität noch größer ist als allgemein angenommen (Inzucchi, SE et al., 2012). Eine blutzuckersenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet, stellt somit ein wichtiges Ziel der Diabetestherapie dar. Nicht zuletzt führen schwere Hypoglykämien regelhaft zu Hospitalisierung und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems (Holstein, A et al., 2003; Holstein, A et al., 2012).

In Hinblick auf die Interpretation der direkten Vergleichsstudie zwischen Dapagliflozin und Glipizid muss somit berücksichtigt werden, dass Probleme der mangelnden Adhärenz in kontrollierten klinischen Studien in der Regel nicht zum Tragen kommen, was

möglicherweise zu einer systematischen Überbewertung des Nutzens von Sulfonylharnstoffen in klinischen Studien im Vergleich zur praktischen Therapie führt (Alvarez Guisasola, F et al., 2008).

Die Blutzuckerkontrolle, gemessen am HbA1c, unterschied sich in der Behandlungsphase nach 52 Wochen zwischen den beiden Behandlungsgruppen Dapagliflozin + Metformin im Vergleich zu Metformin + Sulfonylharnstoff kaum. Beide Behandlungen konnten in der Zielpopulation den HbA1c-Wert effektiv und klinisch relevant ( $>0,5$  % Reduktion des HbA1c im Vergleich zum Ausgangswert) senken (MWD [95 %-KI]: 0,04 % [-0,13; 0,21]). Der blutzuckersenkende Effekt im Vergleich zum Ausgangswert war auch in den Verlängerungsphasen nach 2 bzw. 4 Jahren Studiendauer bei der mit Dapagliflozin + Metformin behandelten Gruppe ähnlich stark ausgeprägt wie bei den Patienten, die mit Metformin + Sulfonylharnstoff behandelt wurden (MWD [95 %-KI]: -0,12 % [-0,16; 0,19] und -0,07 % [-0,34; 0,21]). Studienabbrüche aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle waren in der Behandlungsphase von 52 Wochen signifikant häufiger in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe aufgetreten (OR [95 %-KI]: 0,09 [0,01; 0,72]). Von den Patienten, welche sich für die Verlängerungsphasen I bzw. Verlängerungsphasen II eigneten, brachen in beiden Gruppen vergleichbar viele Patienten ab (OR [95 %-KI]: 0,81 [0,50; 1,31] nach 2 Jahren OR [95 %-KI]: 0,86 [0,58; 1,28] nach 4 Jahren). Für die Verlängerungsphase II (bis 208 Wochen) wurde die Daten inklusive Rescuemedikation betrachtet.

In der direkten Vergleichsstudie von Dapagliflozin + Metformin mit Metformin + Sulfonylharnstoff konnte sowohl in der Behandlungsphase von 52 Wochen als auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren gezeigt werden, dass bei signifikant weniger Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin behandelt wurden, patientenberichtete Hypoglykämien, d. h. vom Patienten mittels Tagebuch dokumentierte Hypoglykämien, auftraten als in der Gruppe der mit Metformin + Sulfonylharnstoff behandelten Patienten (OR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,08] nach 52 Wochen / OR [95 %-KI]: 0,04 [0,02; 0,09] nach 2 Jahren und OR [95 %-KI]: 0,04 [0,02; 0,07] nach 4 Jahren). Von diesen hatten 2 (1,0 %) Patienten, die mit Metformin + Sulfonylharnstoff behandelt wurden, eine schwere Hypoglykämie. Bei den mit Dapagliflozin + Metformin behandelten Patienten trat dieses Ereignis nicht auf. Auch Studienabbrüche aufgrund einer Hypoglykämie traten bei Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin behandelt wurden, nicht auf, wohingegen 5 (2,6 %) Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, die Studie abbrachen.

Dass eine adäquate Langzeitblutzuckerkontrolle über vier Jahre hinweg bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung erreicht werden konnte, ist als eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin alleine zu interpretieren, so dass sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) ergibt.

Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Typ-2-Diabetikern wurde in mehreren Studien untersucht (Davis,RE et al., 2005; Lundkvist,J et al., 2005; Pettersson,B et al., 2011; Vexiau,P et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten sowie die Schwere einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert (Barnett,AH et al., 2010; Davis,RE et al., 2005; Pettersson,B et al., 2011; Vexiau,P et al., 2008). Durch die ständige Angst, eine Hypoglykämie zu erleiden, kann es zu Beeinträchtigungen z. B. im Berufsleben, bei der Freizeitgestaltung und damit im Sozialleben kommen (Barnett,AH et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Angst vor einer hypoglykämischen Episode kann so groß sein, dass sie zu verminderter Therapieadhärenz führen kann (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Dazu kommt, dass die Patienten durch häufigeres Essen versuchen, den Hypoglykämien entgegenzuwirken, was wiederum zur Gewichtszunahme führt. Durch die oben erwähnte bedeutsame Vermeidung der Hypoglykämien könnte somit die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

### **Betrachtung der Gewichtsveränderung**

Adipositas (Fettleibigkeit) und insbesondere die viszerale/abdominelle Adipositas ist der wichtigste Risikofaktor zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus (Freemantle,N et al., 2008). Adipositas führt zusammen mit der Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie zu einer Insulinresistenz (unzureichende Insulinwirksamkeit), welche zur Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus beiträgt. Eine Verminderung des Körpergewichts stellt somit zusammen mit einer Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage einer Diabetestherapie dar und spielt für die Patienten eine ähnlich wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzsolt,F et al., 2010). Einige Therapieoptionen haben diesbezüglich günstige Wirkungen, wie die OAD Metformin oder DPP-4-Inhibitoren. Einige andere Wirkstoffklassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe, weshalb auch in diesem Punkt ein klarer therapeutischer Bedarf besteht. Das metabolische Syndrom<sup>13</sup>, dessen wichtigster Einzelfaktor die Adipositas darstellt, ist weiterhin wesentlich für das hohe kardiovaskuläre bzw. Makroangiopathierisiko verantwortlich (Perk,J et al., 2012), welches wiederum die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit bei Typ-2-Diabetikern darstellt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Insbesondere der Anteil der Körperfettmasse korreliert positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und es scheint, dass eine Verringerung der Fettmasse diese Risikofaktoren vermindern kann (Vega,GL et al., 2006).

Um die Patientenpräferenz des Körpergewichts zu untersuchen, wurde eine systematische Literaturrecherche in Embase mit den Suchwörtern [(diabetes/exp OR diabetes) AND

---

<sup>13</sup> Zusammenschluss mehrerer Merkmale bzw. Risikofaktoren wie abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie, Hypertonie, die zur Entstehung des klinischen Krankheitsbildes beitragen (AkdÄ 2009).

(weight/exp OR weight) AND (patient/exp OR patient) AND preference)] durchgeführt. Die Recherche ergab 258 Treffer. Nach Entfernung von Doubletten und Sichtung von Titeln und Abstracts blieben 18 Treffer übrig. Die Sichtung der Volltexte ergab 5 relevante Treffer. Die Erkenntnisse aus diesen Literaturstellen werden im Folgenden übersichtsartig dargestellt.

In verschiedenen europäischen Ländern wurde gezeigt, dass Patienten eine Gewichtszunahme negativ bewerten (Arnardottir,AH et al., 2012) und dass Patienten besonderen Wert auf eine nicht mit einer Gewichtszunahme assoziierten oralen Diabetestherapie legen sowie die Vermeidung einer Gewichtszunahme von 5 kg w 1,5-mal bis 2,3-mal wichtiger war als das Erreichen einer moderaten Blutzuckerkontrolle (Mohamed,A, 2012). Weiterhin wurde von den Patienten eine Körpergewichts-Zunahme von 3% als Schaden und eine 3%- ige Abnahme des Körpergewichts als Nutzen eingestuft (Matza,LS et al., 2007), sowie eine Gewichtsabnahme gegenüber 5 anderen mit der Diabetes-Behandlung assoziierte Charakteristika (HbA1c, Hypoglykämien, Notwendigkeit von Injektionen, vorübergehende Übelkeit, Notwendigkeit von Blutzuckermessungen) präferiert (Bogelund,M et al., 2011). Eine internationale Studie demonstrierte, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Sekundärversagen von Metformin und Sulfonylharnstoffen vorallem jene Patienten mit einem hohen Körpermassindex (BMI) eine mit Gewichtsreduktion assoziierte Kombinations-Therapie bevorzugen (Khan,H et al., 2009).

Hinsichtlich der Gewichtsveränderung zeigte sich in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dapagliflozin + Metformin (MWD [95 %-KI]: -4,96 kg [-5,70; -4,22]. Dieser signifikante Unterschied blieb auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren erhalten (MWD [95 %-KI]: -5,33 kg [-6,35; -4,30] nach 2 Jahren und -4,92 kg [-6,33; -3,50] nach 4 Jahren). Die mit Dapagliflozin + Metformin behandelten Patienten nahmen in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen im Mittel um 3,72 kg ab, während die mit Metformin + Sulfonylharnstoff behandelten Patienten an Gewicht zunahmen (1,24 kg). Diese Gewichtsabnahme unter Dapagliflozin + Metformin blieb auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 respektive 4 Jahren erhalten (-4,26 kg und -3,94 kg), im Gegensatz zur Gewichtszunahme in der Vergleichsgruppe (1,07 kg bzw. 0,98 kg). Eine mittlere Gewichtsabnahme von etwa 5 kg ist bei einem mittleren Körpergewicht der Zielpopulation von 88,47 kg in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe bzw. 89,18 kg für die Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant. Eine Gewichtsreduktion von etwa 5 % wird bei einem BMI von 27-35 kg/m<sup>2</sup> empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a) (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Der Anteil der Patienten, die mindestens 5 % an Gewicht verloren hatten, war in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe signifikant höher als in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe. Ein signifikant größerer Anteil (33,8 %) der Patienten mit Dapagliflozin + Metformin-Behandlung hatte nach 52 Wochen ein um mindestens 5 % - relativ zum Ausgangsgewicht - reduziertes Körpergewicht, wohingegen nur 2,6 % Patienten mit Metformin + Sulfonylharnstoff-Behandlung eine Gewichtsreduktion von mindestens 5 % erreichten (OR [95 %-KI]: 18,82 [7,38; 47,98]). Nach 2 bzw. 4 Jahren waren es noch 43 (21,7 %) bzw. 30 (15,1 %) Patienten in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe

und 5 (2,6 %) bzw. 9 (4,5 %) in der Metformin + Sulfonylharnstoff-Gruppe. Der Unterschied war zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ), zugunsten von Dapagliflozin + Metformin. Woche 104: OR [95 %-KI]: 10,21 [3,95; 26,41] / Woche 208: OR [95 %-KI]: 5,45 [2,21; 13,41]. Dies bedeutet, dass Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin behandelt wurden, eine etwa 5-fach höhere Chance auf eine Gewichtsreduktion von  $\geq 5$  % hatten nach vier Jahren.

Gleichzeitig nahm ein signifikant größerer Anteil an Patienten in der Gruppe Sulfonylharnstoff + Metformin an Gewicht zu. In Woche 52 nahmen 10,1 % mindestens 5 % - relativ zum Ausgangsgewicht – (OR [95 %-KI]: 0,18 [0,062; 0,55]) zu. In Woche 208 waren es immer noch 8,5 % der Patienten (OR [95 %-KI]: 0,05 [0,01; 0,42]).

Die gewichtsreduzierende Eigenschaft von Dapagliflozin + Metformin in der hier diskutierten Studie ist im Einklang mit den Ergebnissen der Studie D1690C00012, die speziell darauf ausgelegt war, über 24 Wochen den Einfluss einer Zugabe von 10 mg Dapagliflozin zu einer Metformin-Therapie auf das Gewicht zu untersuchen (Bolinder, J et al., 2012). Deren Ergebnisse zeigten darüberhinaus, dass durch die Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin + Placebo nicht nur das Körpergewicht signifikant stärker abnahm, sondern auch der Taillenumfang signifikant reduziert werden konnte. So beruhte der bei der zusätzlichen Gabe von Dapagliflozin beobachtete Gewichtsverlust zu zwei Dritteln auf einer Reduktion der Körperfettmasse; auch die Abnahme des viszeralen und des subkutanen Fettgewebes war in dieser Studie unter Dapagliflozin + Metformin im Vergleich zu Metformin + Placebo signifikant. In der Verlängerungsphase der Studie über 102 Wochen nahmen Körpergewicht wie Körperfettmasse unter Dapagliflozin + Metformin weiter ab (Bolinder, J et al., 2013). Zum Einfluss des Effekts einer Gewichtsabnahme unter Dapagliflozin und Metformin auf die gewichtsbezogene Lebensqualität (SHIELD WQ-9 Fragebogen) liegen inzwischen Daten aus dieser Studie vor. Dabei zeigte sich für die Therapie mit 10 mg Dapagliflozin in Kombination mit Metformin über 102 Wochen gegenüber der Vergleichstherapie Metformin + Placebo – parallel zum gegenüber der Metformin + Placebo-Gruppe höheren Anteil von Patienten mit einer Gewichtsreduktion – eine signifikante Verbesserung der Gesamtlebensqualität und des Selbstwertgefühls bei Patienten, die an Gewicht verloren hatten (Parikh, SJ et al., 2013).

Vor allem die Tatsache, dass die Gewichtsreduktion größtenteils durch eine Reduktion der Körperfettmasse erreicht wird, ist ein wichtiger Vorteil dieser neuen Behandlungsoption. Dapagliflozin hat durch seinen besonderen Wirkmechanismus und den dadurch bedingten ständigen Verlust von Kalorien über den Urin, das Potenzial, einen anhaltenden Gewichtsverlust, bedingt durch die Abnahme der Körperfettmasse, zu erreichen. Die signifikant größere und anhaltende Gewichtsreduktion, sowie das bedeutsam häufigere Auftreten relevanter Gewichtsreduktionen ( $> 5$  %) unter Dapagliflozin + Metformin alleine im Vergleich zur zVT stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar und trägt zudem zu einer erfolgreichen Diabetestherapie bei. Dadurch ergibt sich für Dapagliflozin + Metformin einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## Einfluss auf den Blutdruck

Wie die Adipositas, so ist auch die essentielle Hypertonie mit einer Insulinresistenz assoziiert und begünstigt die Entwicklung der Mikro- und Makroangiopathie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren (IQWiG, 2011). Darüber hinaus existiert ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse (Mancia,G, 2007). Weiterhin bestehen direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie (Adler,AI et al., 2000) und Retinopathie (Adler,AI et al., 2000; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998c). Vor allem ein hoher systolischer Blutdruck ist mit der Entwicklung einer Mikroalbuminurie und einer Proteinurie assoziiert. Ein begleitender Hypertonus ist in >80 % der Fälle bei Typ-2-Diabetes in Deutschland zu erwarten (Bramlage,P et al., 2010). Laut NVL zum Typ-2-Diabetes sollen daher neben Therapiezielen zu den Parametern Lebensstil und Glukosestoffwechsel auch für den Blutdruck individualisierte Therapieziele vereinbart werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a).

In der Behandlungsphase hatten Patienten der Zielpopulation mit einer Dapagliflozin + Metformin-Behandlung nach 52 Wochen eine Blutdrucksenkung (systolisch: -5,8 mmHg / diastolisch: -2,4 mmHg) erreicht, während der Blutdruck bei Patienten mit einer Metformin + Sulfonylharnstoff-Behandlung weitgehend unverändert blieb (systolisch: +1,5 mmHg / diastolisch: -0,8 mmHg). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der Behandlungsphase war für den systolischen Blutdruck statistisch signifikant (MWD [95 %-KI]: -7,3 mmHg [-9,5; -5,1]) und blieb auch in den Verlängerungsphasen nach 2 bzw. 4 Jahren bestehen (MWD [95 %-KI]: -5,13 mmHg [-8,10; -2,16] und -5,97 mmHg [-9,08; -2,86]). Der Unterschied in der Reduktion des diastolischen Blutdrucks mit Dapagliflozin + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff wies ebenfalls diesen Trend auf, war aber im Ausmaß geringer und erreichte keine statistische Signifikanz.

Sowohl die Gewichtsreduktion (Sjöström,CD et al., 2013) als auch die natriuretische/diuretische Wirkung (Lambers Heerspink,HJ et al., 2013) von Dapagliflozin tragen zur Reduktion des Blutdrucks bei. Die durch Dapagliflozin verursachte Diurese führte in Studien zur Erhöhung der Harnmenge verbunden mit einem leichten und vorübergehenden Anstieg der Natriumionenausscheidung, der nicht mit Veränderungen der Serum-Natriumionenkonzentration assoziiert war (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Insgesamt traten in den klinischen Studien nur wenige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel auf (0,8 % unter Dapagliflozin 10 mg vs. 0,4 % unter Placebo) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b).

Vor dem Hintergrund, dass zum Erreichen des Zielblutdruckes oft eine Kombination von zwei oder mehreren Antihypertensiva benötigt werden (Deutsche,HL, 2011), kann die durch Dapagliflozin + Metformin erzielte Senkung des Blutdrucks und hier im Besonderen des systolischen Blutdrucks einen wertvollen Beitrag leisten. Darüber hinaus kann die erzielte

Blutdrucksenkung zur Prävention einer Mikroangiopathie und von kardiovaskulären Ereignissen beitragen. Aufgrund der unter Dapagliflozin + Metformin alleine erzielten stärkeren Senkung des systolischen Blutdrucks wird das Auftreten von nicht schwerwiegenden Symptome verringert, so dass sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ergibt.

### **Betrachtung der Therapiezufriedenheit**

Ein patientenrelevantes Ziel einer Diabetestherapie ist es, eine möglichst geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung und Folgeerkrankungen, aber auch durch die Therapie selbst zu erreichen. Viele Diabetiker leiden unter einer eingeschränkten Lebensqualität, welche unter anderem durch körperliche Beschwerden, psychische Belastung durch die Therapie und Therapieüberwachung und durch das Bewusstsein des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos sowie durch soziale Diskriminierung bedingt sein kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a).

Zu Beginn der Behandlungsphase war die mit dem DTSQs-Fragebogen auf der Skala zwischen 0 und 36 erfasste Therapiezufriedenheit in beiden Behandlungsgruppen hoch (30,8 für Dapagliflozin + Metformin; 31,7 für Sulfonylharnstoff + Metformin). Die mittleren Werte der am Ende der 52-wöchigen Behandlungsphase mit dem DTSQc-Fragebogen erfassten Veränderung der Therapiezufriedenheit waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich hoch (Dapagliflozin + Metformin: 13,9 (SE: 0,43) und Metformin + Sulfonylharnstoff: 13,3 (SE: 0,46)) und zeigten damit eine Verbesserung der Therapiezufriedenheit in beiden Behandlungsgruppen. Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin behandelt wurden, erreichten dabei einen etwas höheren Wert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant.

Damit ergab sich in Bezug auf die Veränderung der Therapiezufriedenheit, gemessen mit dem DTSQc-Fragebogen, kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

Für die Fixkombination Dapagliflozin + Metformin gilt es zu berücksichtigen, dass die nur zweimal tägliche orale Anwendung zu einer geringeren Komplexität der antidiabetischen Therapie und damit der Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen kann. Wie ein systematischer Review randomisierter kontrollierter Studien zeigte, sinkt die Therapieadhärenz bei Patienten, die eine Dauermedikation erhalten, mit der Anzahl der Applikationshäufigkeit (Saini,SD et al., 2009). In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse zur Antidiabetestherapie, in welcher die glykämische Kontrolle und Therapieadhärenz bei Therapie mit Fixkombinationspräparaten gegenüber der freien Wirkstoffkombination untersucht wurde, bestätigte sich dieses Resultat: Bei Therapie mit Fixkombinationen wurde der HbA1c signifikant stärker gesenkt und die Therapieadhärenz war signifikant größer als bei Behandlung mit den freien Kombinationen (Han,S et al., 2012).

Die Anwenderfreundlichkeit von Dapagliflozin + Metformin wird auch dadurch begünstigt, dass die Dosis normalerweise nicht fortlaufend während der Behandlung angepasst werden

muss, wie dies bei den Sulfonylharnstoffen notwendig sein kann (Sanofi-Aventis, DG, 2012; Sanofi-Aventis, DG, 2013). Für die Dosis-Titrierung von Sulfonylharnstoffen sind häufigere Blut- und Harnzuckermessungen sowie Arztbesuche notwendig, die bei einer Therapie mit Dapagliflozin + Metformin nicht notwendig sind. Darüber hinaus leiden die meisten Typ-2-Diabetiker unter vielen Komorbiditäten und müssen deshalb viele Begleitmedikamente einnehmen. Für die meisten in der Diabetestherapie gängigen Begleitmedikamente konnten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Dapagliflozin + Metformin nachgewiesen werden, wodurch Dapagliflozin + Metformin mit einer Vielfalt von Medikamenten kombiniert werden kann (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

Diese Aspekte, die im Alltag zum Tragen kommen können, haben im stark reglementierten Umfeld der hier betrachteten klinischen Studie jedoch offensichtlich nicht zu einer erkennbar unterschiedlichen Bewertung der beiden Therapieoptionen geführt.

### **Betrachtung der unerwünschten Ereignisse und der kardialen Ereignisse sowie der Erkrankungen des Nervensystems**

Die Gesamtrate der Patienten der Zielpopulation, die ein unerwünschtes Ereignis, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder einen Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses hatten, war in beiden Gruppen für die Behandlungsphase von 52 sowie für die Verlängerungsphasen bis nach 2 respektive 4 Jahren ähnlich.

Signifikante Unterschiede zuungunsten Dapagliflozin + Metformin im Vergleich zu Metformin + Sulfonylharnstoff ergaben sich bei der Betrachtung der Gesamtraten der Patienten mit Anzeichen für eine Genital- oder Harnwegsinfektion sowohl in der Behandlungsphase bis nach 52 Wochen als auch in den Verlängerungsphasen bis nach 2 bzw. 4 Jahren. Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an.

Die Ergebnisse der Studie sind in Einklang mit denen einer Untersuchung zur Häufigkeit von Urogenitalinfektionen bei Typ-2-Diabetikern bei 1194 diabetologisch tätigen Hausärzten in Deutschland, deren Auswertung gezeigt hatte, dass Urogenitalinfektionen eine häufige Komplikation des Typ-2-Diabetes mellitus sind und die Mehrzahl der Infektionen in der Regel einfach zu behandeln sind und nicht zu schweren Verläufen führt (Weissenbacher, E et al., 2012). Studienabbrüche aufgrund von Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen waren in der Studie D1690C00004 selten. Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (exklusive Hypoglykämien) in den beiden Behandlungsgruppen nicht voneinander unterschied, ist durch die höhere Anzahl an Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen in der Behandlungsgruppe Dapagliflozin + Metformin insgesamt nicht von einem Schaden auszugehen, denn Patienten unter der Behandlung mit Metformin + Sulfonylharnstoff erlitten andere unerwünschte Ereignisse häufiger als unter Dapagliflozin + Metformin.

Weiterhin wurde das Auftreten von kardialen Ereignissen und Erkrankungen des Nervensystems betrachtet. Die Anzahl der im Rahmen der Sicherheitsevaluation

aufgetretenen schwerwiegenden kardialen Ereignisse und schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems war in beiden Gruppen sehr gering und ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Darüber hinaus führt Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca derzeit eine Langzeitstudie durch, um den kardiovaskulären Nutzen sowie das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von Dapagliflozin + Metformin zu untersuchen. Momentan läuft die Rekrutierung für diese große multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie mit über 17.000 Patienten (DECLARE-TIMI 58) (AstraZeneca, 2013b). Erste Ergebnisse werden im Jahr 2019 erwartet.

Weitere Verträglichkeitsaspekte wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Dapagliflozin-Monopräparat (Forxiga<sup>®</sup>) thematisiert. Daher werden diese hier aufgegriffen, weil sie auch bei der Anwendung der Fixkombination Xigduo<sup>®</sup> zu beachten sind.

Zunächst ist jedoch hervorzuheben, dass am 12. Dezember 2013 sich das Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) mit 13 zu 1-Stimmen für die Zulassung von Dapagliflozin auf Grundlage der vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit ausgesprochen hat (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb, 2013). Diesem positiven Votum für die Therapie bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes ergänzend zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle, schloss sich am 8. Januar 2014 auch die FDA an und erteilte somit Farxiga die Zulassung für die USA. (Food and Drug Administration (FDA), 2014)

Im Zusammenhang mit einer Dapagliflozin-Behandlung ergab sich in den klinischen Studien, inklusive der Anwendung in der klinischen Praxis, insgesamt kein erhöhtes Tumorrisiko (OR [95 %-KI]: 1,03 [0,71; 1,51] (30-Monats-Update, S. 89f. im (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013a)). Bei Betrachtung der Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumorentitäten numerisch größer als 1 (Blase, Pankreas, Prostata, Brust) und für andere numerisch kleiner als 1 (z. B. Blut- und Lymphsystem, Eierstock, obere Harnwege). Die nicht signifikanten numerischen OR-Werte [95 %-KI] der Tumorinzidenzen bei Therapie mit Dapagliflozin unter Einbeziehung aller vorliegenden Daten liegen bei 6,11 [0,83; 272,0] für Blasenkrebs, bei 2,47 [0,64; 14,1] für Brustkrebs, bei 1,84 [0,31; 19,46] für ein Pankreaskarzinom und bei 1,80 [0,53; 5,35] für ein Prostatakarzinom. Für keines der Organsysteme ist das Risiko jedoch statistisch signifikant verändert (30-Monats-Update, S. 89 im (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013a)). Aus tierexperimentellen Daten ergab sich nach wiederholter Exposition kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität unter Dapagliflozin. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nicht-klinischen Studien, der kurzen Latenzzeit zwischen Wirkstoffexposition und Tumordiagnose und des fehlenden plausiblen biologischen Zusammenhangs zwischen Dapagliflozin und den genannten Tumoren wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Bezüglich des Blasenkrebsrisikos zeigten nicht-klinische in-vitro- und in-vivo-Studien, dass weder Dapagliflozin und dessen Hauptmetabolit noch eine Glukosurie das

Wachstum von Blasen Tumoren fördern ((Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013a), S. 90ff.).

Somit besteht zum aktuellen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Tumorrisiko unter einer Therapie mit Xigduo<sup>®</sup>.

Basierend auf der selektiven und reversiblen Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 in der Niere besitzt Dapagliflozin eine diuretische Wirkung, verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks. Die osmotische Diurese führt zur Erhöhung der Harnmenge verbunden mit einem leichten und vorübergehenden Anstieg der Natriumionenausscheidung. Die geringfügig erhöhte Natriumionenausscheidung war nicht mit Veränderungen der Serum-Natriumionenkonzentration assoziiert. Insgesamt traten in den klinischen Studien nur wenige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel auf (0,8 % unter Dapagliflozin 10 mg vs. 0,4 % unter Placebo) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Da die Anwendung von Schleifendiuretika zu einer erhöhten Rate an Volumenmangel-bedingten Nebenwirkungen unter Dapagliflozin führen könnte, ist die Kombination mit Schleifendiuretika per Zulassung nicht empfohlen.

Da Dapagliflozin in der Niere wirkt, sind Veränderungen der Kalzium- und Phosphatstoffwechsellage und damit die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels denkbar. In der Phase-IIb/III-Studie MB102029 wurden ausschließlich Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (eGFR  $\geq 30$  und  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) über zwei Jahre untersucht, für welche gemäß Zulassung eine Therapie mit Dapagliflozin nicht empfohlen wird. In dieser zwei Jahre dauernden Studie erlitten 8 von 85 Patienten im 10 mg Dapagliflozinarm und 0 von 84 Patienten im Placeboarm eine Fraktur; dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die meisten der in dieser Studie aufgetretenen Frakturen entstanden im Zusammenhang mit Stürzen. Da einige dieser Patienten vor der Studie bereits eine diabetische Neuropathie oder eine orthostatische Hypotension hatten, waren sie für Stürze anfällig. In den gepoolten Daten der Patienten mit moderater Niereninsuffizienz aus allen klinischen Studien ergab sich keine Erhöhung der Frakturrate unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013a). Hingegen in der D190C00012-Studie mit Dapagliflozin als add-on zu Metformin wurden nach zwei Jahren Behandlung keine Veränderungen der Serum-Knochenstoffwechselmarker unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo gefunden (Bolinder, J et al., 2013). Die Knochendichte der Patienten an Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals und Hüfte unterschied sich nach zwei Jahren nicht zwischen der Dapagliflozingruppe und der Placebogruppe. Während der Behandlung erlitt jeweils ein Patient im Dapagliflozinarm und im Placeboarm eine Fraktur. Gemäß Zulassungsbeschränkung von Dapagliflozin und Metformin in Deutschland auf Patienten mit einer GFR  $\geq 60$  mL/min, wurden Patienten mit einer GFR  $< 60$  mL/min aus der Studie ausgeschlossen.

Somit gibt es bei Patienten mit einer GFR  $\geq 60$  mL/min, für welche die Anwendung von Xigduo<sup>®</sup> laut Zulassung ausschließlich empfohlen wird, keinen Anhaltspunkt für eine erhöhte Frakturrate.

Die bisher erhobenen Daten aus dem klinischen Studienprogramm, inklusive der Anwendung in der klinischen Praxis, zeigen keine Assoziation von Dapagliflozin mit Arzneimittel-induzierter Lebertoxizität (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013a). Die drei Kriterien der FDA Guidance für eine Arzneimittel-induzierte Lebertoxizität, die alle erfüllt sein müssen, lauten (nach der Faustregel von Hy) (Food and Drug Administration (FDA), 2008):

1. Substanz verursacht hepatozelluläre Schäden (höhere Inzidenz einer  $\geq 3$ -fachen Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) im Vergleich zur Kontrolle) und
2. führt zu  $\geq 3$ -facher Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für ALT oder AST und  $\geq 2$ -facher Erhöhung gegenüber dem oberen Grenzwert von Bilirubin und
3. es gibt keine andere Erklärung für die Erhöhung der Leberenzymwerte

Der Anteil aller Patienten aus dem klinischen Studienprogramm (Phase-IIb/III-Pool) mit erhöhten Leberenzymwerten (ALT, AST, Bilirubin) war gleich groß bei Therapie mit Dapagliflozin und der Kontrolle (4,3 % und 4,5 %); damit ist Kriterium 1 nicht erfüllt. Kriterium 2 ist bei 7 von 5894 Patienten (0,1 %) der Dapagliflozingruppe und bei 4 von 3379 Patienten (0,1 %) der Kontrollgruppe erfüllt. Es gab bei allen sieben Patienten der Dapagliflozingruppe eine Alternativdiagnose, so dass auch Kriterium 3 nicht erfüllt ist.

Im Zulassungsprozess bei der FDA wurde ein potenzieller Fall einer Arzneimittel-induzierten Lebertoxizität, der im Rahmen der Studie D1690C0004 in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe auftrat, diskutiert. Die Leberenzymwerte des Patienten waren entsprechend erhöht (ALT/AST:  $>3$ -fach und Bilirubin  $>2$ -fach gegenüber dem oberen Referenzwert) und kehrten nach Absetzen der Therapie und Initiierung einer Immunsuppression in den Normalbereich zurück, so dass Kriterium 2 zutrifft. Eine Autoimmunehepatitis kann durch Arzneimittel ausgelöst werden. Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Auftreten der Erkrankung und der Therapie mit Dapagliflozin kann eine Arzneimittel-induzierte Autoimmunhepatitis nicht komplett ausgeschlossen werden. Allerdings zeigte sich bei weiterer Beobachtung, dass dieser Patient auch 3 Jahre nach Absetzen der Therapie mit Dapagliflozin weiterhin eine Immunsuppression mit Azathioprin benötigte. Bei einer Arzneimittel-induzierten Autoimmunhepatitis, im Gegensatz zu einer idiopathischen Autoimmunhepatitis, klingt die Lebertoxizität nach Absetzen der Medikation im Allgemeinen ab. Daher ist die Diagnose idiopathische Autoimmunhepatitis wahrscheinlicher und damit ist Kriterium 3 (nach Hy) nicht erfüllt.

Somit besteht kein Anhaltspunkt für eine Arzneimittel-induzierte Lebertoxizität unter einer Therapie mit Xigduo<sup>®</sup>.

**Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angewendet werden kann**

Wie bereits im Rahmen des G-BA-Gespräches angemerkt, gibt es Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angewendet werden kann (Hein,B, 2012). Das ist darin begründet, dass es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen vermehrt zum Auftreten von Hypoglykämien und zu Gewichtszunahmen kommt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a; Patel,A et al., 2008; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a). Vor allem das häufige Auftreten von Hypoglykämien kann die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen für bestimmte Patienten (z. B. Bus- oder LKW-Fahrer, Patienten, die in großer Höhe oder mit gefährlichen Maschinen arbeiten, allein lebende Senioren, Patienten mit kardiovaskulärer Vorbelastung) ungeeignet machen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a; National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008; NICE, 2009). Auch eine therapiebedingte zusätzliche Gewichtszunahme stellt eine Belastung für die meist adipösen Typ-2-Diabetiker dar, da diese einer erfolgreichen Diabetestherapie, welche eine Gewichtsreduktion vorsieht, im Wege steht.

**Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens**

In dieser Nutzenbewertung zeigt sich mit der Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität), dass die Therapie mit 10 mg Dapagliflozin täglich in der fixen Kombination mit Metformin ( $\geq 1700$ mg/Tag) alleine einige klinisch relevante Vorteile im Vergleich zu Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin bietet.

Durch seinen von Insulin sowie der Funktion der Betazellen im Pankreas unabhängigen Wirkmechanismus senkt Dapagliflozin konzentrationsabhängig den Blutzucker, ohne von einer Insulinresistenz beeinträchtigt zu werden. Dieser neuartige Wirkmechanismus bietet gegenüber den Sulfonylharnstoffen mehrere potenzielle Vorteile für den Patienten, die durch die hier dargestellten Ergebnisse bestätigt werden:

- Signifikante Vermeidung von Hypoglykämien bei effektiver Blutzuckerkontrolle
- Langanhaltende HbA1c-Senkung
- Signifikante und klinisch relevante Gewichtsreduktion (die insbesondere einer Reduktion von Körperfettmasse, viszeralem Fettgewebe und subkutanem Fettgewebe entspricht (Bolinder,J et al., 2012))
- Signifikant stärkere Senkung des systolischen Blutdruckes

Damit weist Dapagliflozin ein Wirkprofil auf, welches im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen mehrere Faktoren für das kardiovaskuläre Risiko günstig beeinflusst und dieses daher senken sollte. Entsprechend zeigte sich in einer Meta-Analyse aller Phase IIb und III Studien, welche verblindet unabhängig adjudiziert wurden, hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer

Ereignisse (kombinierter Endpunkt – kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) ein positiver Trend für Dapagliflozin (European Medicines Agency (EMA), 2012a). Erste Ergebnisse einer großen multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studie zu kardiovaskulären Parametern (DECLARE-TIMI 58) (AstraZeneca, 2013b) werden im Jahr 2019 erwartet.

Die Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, welche zum Abbruch der Therapie führten, kardialer Ereignisse sowie Erkrankung des Nervensystems und Todesfälle unterschied sich in den beiden Behandlungsarmen der Zielpopulation nicht. Die unter Dapagliflozin + Metformin vermehrt auftretenden Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen waren größtenteils mild und moderat und Patienten sprachen auf eine Standardtherapie an.

Die Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin alleine stellt eine langanhaltend wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie mit günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis und insbesondere einem gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff verringertem Risiko für die den Patienten überaus belastenden und potenziell lebensgefährlichen Hypoglykämien dar. Die im Gegensatz zu Metformin + Sulfonylharnstoff auch nach 4 Jahren noch anhaltende effektive Blutzuckerkontrolle lässt vermuten, dass Dapagliflozin + Metformin unabhängig von der Diabetesdauer wirken kann.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Zielpopulation ergibt sich damit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der fixen Kombination von 10 mg Dapagliflozin täglich mit  $\geq 1700$  mg Metformin täglich alleine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff.

#### **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 4–75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren <b>Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein zusammen mit einer Diät und Bewegung</b> einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> bzw. Kreatininclearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Beträchtlicher Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>14</sup>, Molenberghs 2010<sup>15</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>16</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>17</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

<sup>14</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>15</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>16</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>17</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Für die aktuelle Nutzenbewertung ist der patientenrelevante Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht direkt verfügbar. Die für die Fragestellung relevanten Studien sollten gemäß Einschlusskriterien eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen aufweisen. Diese Zeit ist angemessen, um patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Hypoglykämien zu beurteilen. Um valide Aussagen bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu erlauben, erscheint eine Beobachtungsdauer von 24 bzw. 52 Wochen jedoch zu kurz. Daher wird die Senkung des Blutdrucks als Surrogat für das kardiovaskuläre Risiko betrachtet.

Die Validität dieses Surrogats wird im Folgenden begründet. Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Senkung des Blutdrucks kein primäres Therapieziel der Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin darstellt. Die Blutdrucksenkung und die daraus abgeleiteten Effekte auf das kardiale Risiko der Patienten sind als Nebeneffekte der Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin zu sehen.

#### **Validität des Surrogats im Indikationsgebiet Diabetes:**

Hypertonie gilt als einer der stärksten prognostischen Faktoren für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse existiert eine lineare Relation (Mancia,G, 2007). Eine Korrelation existiert auch zwischen Bluthochdruck und mikrovaskulären Komplikationen, der Hypertonus gilt als Progressionsfaktor für Retinopathie und Nephropathie (Adler,AI et al., 2000; Standl,E et al., 2000).

Bluthochdruck und Typ-2-Diabetes mellitus sind häufig assoziiert. Die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens der beiden Erkrankungen wird in Deutschland mit bis zu 80 % angegeben (Bramlage,P et al., 2010; Standl,E et al., 2000; Wittchen,HU et al., 2008). Hypertensive Diabetiker haben im Vergleich zu normotensiven Nicht-Diabetikern ein 4-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Standl,E et al., 2000) und werden deshalb Hoch-Risikogruppen zugeordnet, bei denen mit einer 20-30 %igen Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren mit einem kardiovaskulären Ereignis zu rechnen ist. Das Risiko ist bei Patienten mit zusätzlicher Nephropathie und insbesondere Mikroalbuminurie, welche als Zeichen einer Gefäßschädigung angesehen wird, dabei nochmals erhöht (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013b).

Die Makroangiopathie ist nach Anlage 1 der Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSA-ÄndV) in Form der koronaren Herzkrankheit das Hauptproblem der Patientinnen / Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann zur Reduktion der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre beitragen. Das *Disease Management Programm* (DMP) empfiehlt

daher eine geeignete Risikoabschätzung hinsichtlich makroangiopathischer Komplikationen (IQWiG, 2011).

Das IQWiG stellt in der Zusammenfassung der deutschen, europäischen und außereuropäischen Leitlinien die Bedeutung der Risikoreduktion speziell in Bezug auf den Bluthochdruck bei Patienten mit Diabetes dar. Die Leitlinien heben die Wichtigkeit der Erfassung, routinemäßigen Kontrolle des Blutdrucks als auch die langfristige Blutdrucksenkung bei Diabetes Patienten hervor. Das IQWiG sieht bzgl. der Zielwerte für die Blutdrucksenkung Klärungsbedarf, stellt jedoch die allgemeine Bedeutung der Blutdruckkontrolle nicht in Frage.

Angaben zum HbA1c-Wert gelten als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Therapieziele, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien.

#### 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	Im Dossier verwendete Datenquellen
D1690C00004	<i>A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone</i>	(AstraZeneca, 2010; AstraZeneca, 2011; AstraZeneca, 2013a)  (Nauck,M et al., 2013)  (Nauck,MA et al., 2011)

#### 4.7 Referenzliste

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

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Bmj* 2000; 321 (7258): 412-419.
2. Alvarez Guisasola F, Tofe Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (Suppl. 1): 25-32.
3. Anonym. Zusatzanalysen: D1690C00004 ForestPlots Woche 104 [unveröffentlicht]. 31-12-2013a.
4. Anonym. Zusatzanalysen: D1690C00004 ForestPlots Woche 208 [unveröffentlicht]. 31-12-2013b.
5. Anonym. Zusatzanalysen: D1690C00004 ForestPlots Woche 52 [unveröffentlicht]. 31-12-2013c.
6. Arnardottir, A. H. and Haaijer-Ruskamp. Agreement in Balancing Benefit and Risk of New Drugs between Patients and Regulators. Abstract No. 605. 2012. Abstract.
7. Arznei-Telegramm. Arznei-Telegramm: Metformin (Glucophage U.A.): Bedenkliche Mängel in der Fachinformation. 2001 [Zugriff: URL: [http://www.arznei-telegramm.de/html/2001\\_09/0109092\\_02.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2001_09/0109092_02.html)].
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Arterielle Hypertonie. 2004 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Hypertonie.pdf#page=1&view=fitB>.
9. AstraZeneca. A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone - Report for the 52-week short-term treatment period [unveröffentlicht] [unveröffentlicht]. 2010.
10. AstraZeneca. A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin

compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone - Report for the 52-week short-term treatment period plus the 52-week long-term extension period I [unveröffentlicht]. 2011.

11. AstraZeneca. A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone - Report for the 52-week short-term treatment period plus the 52-week longterm extension period I and the 104-week long-term extension period II [unveröffentlicht]. 2013a.
12. AstraZeneca. NCT01730534: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). 2013b [Zugriff: 18.11.2013b]. URL: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01730534?term=DECLARE+Dapagliflozin&rank=1>.
13. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Dapa-Germany-study-4(022)-met1700 [unveröffentlicht]. 18-11-2013c.
14. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany Glipizide Study 4 Metformin ge 1700 mg\_addl\_part1 [unveröffentlicht]. 18-11-2013d.
15. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany Glipizide Study 4 Metformin ge 1700 mg\_addl\_part2 [unveröffentlicht]. 18-11-2013e.
16. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany\_Stud4\_Metformin ge 1700 mg\_addl\_3 [unveröffentlicht]. 18-11-2013f.
17. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany\_Stud4\_Metformin ge 1700 mg\_add\_tables confirmed hypos [unveröffentlicht]. 18-11-2013g.
18. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany\_Study 4 Metformin ge 1700 mg\_subgrp\_efficacy [unveröffentlicht]. 18-11-2013h.
19. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany\_Study 4 Metformin ge 1700 mg\_subgrp\_safety [unveröffentlicht]. 18-11-2013i.
20. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. NCT00660907: 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. 2013a [Zugriff: 18.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00660907>.

21. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. NCT00660907: 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. 2013b [Zugriff: 18.11.2013b]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-005220-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33).
22. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. NCT00660907: 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. 2013c [Zugriff: 18.11.2013c]. URL: [https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_DEFANCHOR](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR).
23. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. NCT00660907: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. 9.2013d [Zugriff: 18.11.2013d]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660907>.
24. AstraZeneca und Bristol-Myers Squib. 2013. FDA Advisory Committee Recommends the Investigational SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes in Adults.
25. Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (8): 1121-1129.
26. Bogelund M, Vilsboll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (11): 2175-2183.
27. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013
28. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (3): 1020-1031.
29. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In: Bradley C (Ed.). *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1994. S. S.

30. Bramlage P, Binz C, Gitt AK, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 53.
31. Bristol-Myers Squibb Company. NCT00528879: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. 102-Week Short Term + Long Term Final Clinical Study Report (MB102014) [unveröffentlicht]. 8-10-2010.
32. Bristol-Myers Squibb Company. MB102-73: 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) [unveröffentlicht]. 20-6-2013a.
33. Bristol-Myers Squibb Company. MB102-77: 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 [unveröffentlicht]. 21-6-2013b.
34. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. Background Document Dapagliflozin BMS-512148 NDA 202293 [unveröffentlicht]. 4-11-2013a.
35. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2013b. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
36. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2014. Fachinformation Xigduo<sup>®</sup> (Dapagliflozin+Metformin). 11-11-2013
37. Brooks AM, Thacker SM. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (7): 1286-1293.
38. Brunschier, E. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-20, Saxagliptin/Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus [unveröffentlicht].
39. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, 1. Auflage. 2013a [Zugriff: 8.11.2013a]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf).
40. Bundesärztekammer (BÄK), KBV, and AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Version 1.3: Langfassung. 2013b [Zugriff: 18.11.2013b]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf).

41. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die durch Artikel 4 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3108) geändert worden ist. 2010 [Zugriff: URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>].
42. Bundesministerium für Gesundheit. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). 23.6.2009 [Zugriff: 2.1.2014]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/62-492-353/2009-07-01-RSAV20.pdf>.
43. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV). 28.12.2010 [Zugriff: 2.1.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
44. Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. Clin Ther 2008; 30 (10): 1893-1907.
45. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2005; 21 (9): 1477-1483.
46. Deutsche HL. 2011. Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL-« Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention.
47. Ehlers PF. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. Klinikarzt 2011; 40 (6+7): 296-299.
48. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) Forxiga (Dapagliflozin). 2012a [Zugriff: 18.11.2013a]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf).
49. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012b [Zugriff: 18.11.2013b]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).
50. European Medicines Agency (EMA) 2014 interim: European Public Assessment Report (EPAR) Xigduo (Dapagliflozin+Metformin). 2014 [Zugriff: 2014].
51. Food and Drug Administration (FDA). Metformin Hydrochloride Tablets. [Zugriff: URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/May02/053102/800471e6.pdf>].

52. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE). 13.2.2008 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf>.
53. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Farxiga to treat type 2 diabetes. 8.1.2014 [Zugriff: 27.1.2014]. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm>.
54. Freemantle N, Holmes J, Hockey A, Kumar S. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? International journal of clinical practice 2008; 62 (9): 1391-1396.
55. Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Ed.). Arzneiverordnungsreport 2012. 11 ed. Springer; 2012. S. 351-78.
56. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. Diabetes care 2011; 34 (Suppl. 2): S132-S137.
57. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, Verhoef J, Hoepelman AI. Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic Escherichia coli: studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals. J Med Microbiol 1999; 48 (6): 535-539.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 17.6.2010 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glitazone\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf).
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid). 11.12.2012 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1615/2012-12-11\\_AM-RL-SN-Studie%C2%A792-Glinide.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1615/2012-12-11_AM-RL-SN-Studie%C2%A792-Glinide.pdf).
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 14.8.2013a [Zugriff: 8.11.2013a]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerFO\\_2013-06-20\\_und\\_2013-02-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerFO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf).
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). 1.10.2013b [Zugriff: 18.11.2013b]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin-Metformin\\_nAWG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG.pdf).
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin/Metformin. 1.10.2013c [Zugriff: 18.11.2013c]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin-Metformin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin.pdf).
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin . 2013d [Zugriff: URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf)].
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Saxagliptin/Metformin. 2.5.2013e [Zugriff: 8.11.2013e]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin%20Metformin\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf).
65. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I, Investigators DC. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (12): 1619-1631.
66. Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, F++sngen I, et al. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2004; 13: 31-56.
67. Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., Kretschmann, J., and Weber, A. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2011 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: [http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe\\_dmp10.pdf](http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp10.pdf).
68. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (6): 969-977.
69. Hein, B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [unveröffentlicht].
70. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; 66 (5): 446-456.
71. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 (15): 1577-1589.

72. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes care* 2012; 35 (5): 972-975.
73. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia--a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 11 (6): 364-369.
74. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes care* 2013; 36 (4): 894-900.
75. IMS Disease Analyzer MAT 12/2012. IMS Disease Analyzer - Diabetesanalysen im Rahmen des Value Dossiers [unveröffentlicht]. 18-11-2013.
76. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care* 2012; 35 (6): 1364-1379.
77. IQWiG. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 15.12.2005 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-04\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Typ\\_2\\_Diabetes\\_mellitus.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf).
78. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr.24: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. 2007 [Zugriff: URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-23\\_Rapid\\_Report\\_Bewertun\\_des\\_therapeutischen\\_Nutzen\\_von\\_Exenatide.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf)].
79. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr.40: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2008 [Zugriff: URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf)].
80. IQWiG. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. 6.4.2009a [Zugriff: 18.11.2013a]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-05C\\_Abschlussbericht\\_Glinide\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).
81. IQWiG. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2 (Abschlussbericht). 14.10.2009b [Zugriff: 18.11.2013b]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-08\\_Abschlussbericht\\_Zuckerselbstmessung\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).
82. IQWiG. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht. 7.11.2011 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/V09-04\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche\\_und-bewertung\\_fuer\\_das\\_DMP\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).

83. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr.144: Linagliptin- Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2012 [Zugriff: URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-11\\_Linagliptin\\_Erneute\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_Absatz\\_5b\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf)].
84. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.1. 28.11.2013a [Zugriff: 18.11.2013a]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).
85. IQWiG. IQWiG-Bericht - Nr- 175: Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013b [Zugriff: URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-02\\_Sitagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)].
86. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 174: Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013c [Zugriff: URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-01\\_Saxagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)].
87. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9739): 419-430.
88. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355 (23): 2427-2443.
89. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151 (6): 394-403.
90. Kerner, W. and Brückel, J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. 2012 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS\\_S2-12\\_Praxisempfehlungen\\_Kerner-Brueckel\\_S84-87.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS_S2-12_Praxisempfehlungen_Kerner-Brueckel_S84-87.pdf).
91. Khan H, Coyle FM, Chowdhury TA. Patients' preference for subsequent therapy following secondary failure of metformin and sulphonylurea. *Pract Diab Int* 2009; 26 (7): 282-284.
92. Lambers Heerspink HJ, de ZD, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15 (9): 853-862.
93. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7 (3): 228-233.
94. Logue J, Walker JJ, Leese G, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al. Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality. *Diabetes care* 2013; 36 (4): 887-893.
95. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ* 2005; 6 (3): 197-202.

96. Mancia G. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *Am J Cardiol* 2007; 100 (3A): 3J-9J.
97. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007; 16 (7): 1251-1265.
98. Merck, Serono GmbH. Fachinformation Glucophage. [Zugriff: 8.11.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/Referrals\\_document/Glucophage\\_30/WC500011044.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Referrals_document/Glucophage_30/WC500011044.pdf).
99. Mohamed A. The avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in sweden and germany: a patient preference study. *Value in Health* 2012; 15 (7)
100. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update). 2008 [Zugriff: 26.11.2013]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678628>.
101. Nauck M, del PS, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138 Suppl 1: S6-15.
102. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes care* 2011; 34 (9): 2015-2022.
103. NICE. Type 2 diabetes: National clinical guideline 87 for the management of type 2 diabetes. 2009 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>.
104. Parikh, S. J., Ingelgard, A., Langkilde, A. M., Sugg, J., and Grandy, S. Weight loss related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. 2013 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/3545>.
105. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560-2572.
106. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635-1701.

107. Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wandell P. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92 (1): 19-25.
108. Pfizer. Full Prescribing Information Glucotrol® (glipizide) tablets. [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=579>.
109. Porzsolt F, Clouth J, Deutschmann M, Hippler HJ. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes* 2010; 08 (125): 1-7.
110. Ratiopharm GmbH. Fachinformation: Glib-ratiopharm® S Tabletten. 2010 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004250>].
111. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373 (9677): 1765-1772.
112. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 2009; 15 (6): e22-e33.
113. Sanofi-Aventis, Deutschland GmbH. Fachinformation Euglucon. 2012 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: [mein.sanofi.de](http://mein.sanofi.de).
114. Sanofi-Aventis, Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl. 2013 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: [mein.sanofi.de](http://mein.sanofi.de).
115. Sjöström CD, Hasehmi M, Sugg J, Ptaszynska A, Johnsson E. Dapagliflozin-induced weight loss impacts 24 week HbA1c and blood pressure levels [online]. EASD Barcelona Abstrakt / Oral Presentaion 31. 2013 [Zugriff: 19.11.2013].
116. Standl, E., Fuchs, C. H., Parandeh-Shab, F., Janka, H. U., Landgraf, R., Lengeling, H. F., Philipp, T., Petzold, R., Sawicki, P., Scherbaum, W. A., and Tsch+Âpe, D. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. 2000 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: <http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGHyper.pdf>.
117. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* 2000; 321 (7258): 405-412.
118. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998a; 352 (9131): 854-865.
119. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

- complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998b; 352 (9131): 837-853.
120. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj* 1998c; 317 (7160): 703-713.
  121. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett D, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (11): 4459-4466.
  122. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (Suppl. 1): 16-24.
  123. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes care* 2002; 25 (10): 1737-1743.
  124. Weissenbacher E, Autenrieth M, Bauer H, Becker A, Füchtenbusch M, Fünfstück R, et al. Konsens für Therapie-Empfehlungen von Urogenitalinfektionen bei Diabetes mellitus Typ-2. *Diabetes, metabolism, and the heart* 2012; 21 (3): 179.
  125. Wiesner T. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie [online]. *Diabetes-Congress-Report Online*. 2010
  126. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141 (12): 1128-1141.
  127. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2011; 34 (7): 1481-1486.
  128. Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T., and Klotsche, J. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. 2008 [Zugriff: 28.1.14 A.D.]. URL: <http://www.detect-studie.de>.

**Referenzliste zur am 19.11.2013 durchgeführten Studienregisterrecherche (ausgeschlossene Studien gemäß Anhang 4-D1):**

1. AstraZeneca. WHO ICTRP: Effects of Single Oral Dose Dapagliflozin QT Study. 30.5.2008a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00688493>
2. AstraZeneca. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. 16.5.2008b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00680745>
3. AstraZeneca. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. 5.6.2008d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00673231>
4. AstraZeneca. WHO ICTRP: Dapagliflozin DPPiV Inhibitor add-on Study. 23.9.2009a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00984867>
5. AstraZeneca. WHO ICTRP: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. 12.10.2009b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01031680>.
6. AstraZeneca. WHO ICTRP: Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. 3.3.2009c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00855166>.
7. AstraZeneca. WHO ICTRP: Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. 31.8.2009d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00972244>.
8. AstraZeneca. WHO ICTRP: A Study Comparing the Amount of Metformin and After Taking a Combination Tablet vs. Separate Tablets. 25.1.2010a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01055691>
9. AstraZeneca. WHO ICTRP: A Study to to Assess the Effect of Dapagliflozin When Administered Once a Day Versus Twice a Day on Blood Glucose. 19.2.2010b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01072578> .
10. AstraZeneca. WHO ICTRP: Drug-drug Interaction Study of Dapagliflozin With Voglibose in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. 22.1.2010c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01055652>.
11. AstraZeneca. WHO ICTRP: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. 1.5.2010d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01042977>.

12. AstraZeneca. WHO ICTRP: Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. 10.7.2010e [Zugriff: 19.11.2013e]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01217892>.
13. AstraZeneca. WHO ICTRP: 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. 12.8.2010f [Zugriff: 19.11.2013f]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01257412>
14. AstraZeneca. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Food on Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet in Healthy Volunteers. 28.6.2010g [Zugriff: 19.11.2013g]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01156246>.
15. AstraZeneca. WHO ICTRP: Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2.10.2011a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01294423>.
16. AstraZeneca. WHO ICTRP: Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 2.10.2011b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01294436>.
17. AstraZeneca. WHO ICTRP: 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. 7.11.2011c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01392677>.
18. AstraZeneca. WHO ICTRP: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. 15.11.2012a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01730534>.
19. AstraZeneca. WHO ICTRP: To Compare the Similarity of a Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet With the Two Drugs Administered Separately. 13.1.2012b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01535677>.
20. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 28.3.2008a [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-007540-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10)].
21. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 17.4.2008b [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-005931-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27)].
22. AstraZeneca AB. PharmNetBund: 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. 27.6.2008d [Zugriff:
23. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. 23.3.2009a [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-004916-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12).
  24. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. 23.1.2009b [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-004913-93](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93).
  25. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 in Combination with Metformin. 29.10.2009c [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012806-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37).
  26. AstraZeneca AB. PharmNetBund: 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. 23.3.2009d [Zugriff:
  27. AstraZeneca AB. PharmNetBund: 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. 13.10.2009e [Zugriff:
  28. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. 7.10.2010a [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-019511-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37).
  29. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 combination with metformin in patients with type 2 diabetes. 7.4.2010b [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-016791-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71).
  30. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 combination with metformin in patients with type 2 diabetes. 7.4.2010c [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-016791-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71).

- extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once..  
17.3.2010c [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-017061-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28).
31. AstraZeneca AB. PharmNetBund: 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. 17.9.2010d [Zugriff:
32. AstraZeneca AB. PharmNetBund: 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. 15.4.2010e [Zugriff:
33. AstraZeneca AB. PharmNetBund: 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. 21.1.2010f [Zugriff:
34. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 29.9.2011a [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002231-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26).
35. AstraZeneca AB. PharmNetBund: 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. 29.9.2011b [Zugriff:
36. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 15.7.2013 [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000239-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28).
37. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: 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. 29.2.2012 [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257412>.
38. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin DPP4 Inhibitor add-on Study. 9.8.2013a [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867>.

39. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. 24.9.2013b [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042977>.
40. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. 24.9.2013c [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031680>.
41. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. 9.8.2013d [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680745>.
42. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. 25.9.2013f [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673231>.
43. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 19.7.2013g [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294423>.
44. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. 11.10.2013h [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294436>.
45. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. 31.10.2013i [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217892>.
46. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: 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. 27.9.2013j [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392677>.
47. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. 9.8.2013k [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166>.
48. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. 9.8.2013l [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972244>.
49. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb The TIMI Study Group Hadassah Medical Organization. ClinicalTrials.gov: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. 15.10.2013 [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730534>.
50. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP. 27.10.2008a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-DE>.
51. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP: 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. 2.6.2008b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-007540-10-FI>.
52. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP: 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. 2.12.2008c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-005931-27-HU>.
53. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP: 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. 12.10.2008d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004913-93-SE>.
54. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP: 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. 14.7.2009 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE>.
55. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP: A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled. 17.8.2010 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019511-37-SK>.
56. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP: Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on background combination of Metformin and Sulphonylurea. 27.7.2011 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002231-26-DE>.
57. Bristol Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 .. 18.12.2009a [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-010221-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39)].
58. Bristol Myers Squibb International Corporation. WHO ICTRP: An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular. 31.8.2009b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010221-39-NL>.

59. Bristol Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 30.9.2010a [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-019797-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019797-32)].
60. Bristol Myers Squibb International Corporation. PharmNetBund: 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). 14.12.2010b [Zugriff:
61. Bristol Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 4.3.2011a [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-019798-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019798-13)].
62. Bristol Myers Squibb International Corporation. PharmNetBund: 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. 25.2.2011b [Zugriff:
63. Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. 10.9.2010a [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370>].
64. Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 15.12.2010b [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263276>].
65. Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: A Phase IIA Study of BMS-512148 to Assess Safety, Exposure, and Biological Effects in Stable Type 2 Diabetic Subjects. 4.1.2011 [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162305>].
66. Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. 24.10.2012 [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663260>].
67. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. 10.9.2010a [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528879>].
68. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well

- Controlled With Diet and Exercise. 15.12.2010b [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528372>.
69. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. 28.7.2010c [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683878>.
70. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. 10.9.2010d [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643851>.
71. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. 22.2.2011a [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831779>.
72. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on Kidney Function (Glomerular Filtration Rate) in Subjects With Type 2 Diabetes. 6.1.2011b [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976495>.
73. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. 22.2.2011c [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736879>.
74. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. 22.2.2011d [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859898>.
75. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. 17.6.2013a [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095666>.
76. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. 25.6.2013b [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095653>.
77. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: 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. 15.4.2013c [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195662>.
78. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: 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). 15.4.2013d [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137474>.
79. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. 15.4.2013e [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498185>.
80. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With

- Type 2 Diabetes. 23.10.2013f [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007>.
81. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. 4.9.2013g [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320>.
82. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. 4.9.2013h [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059>.
83. Bristol-Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 8.9.2008a [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-001921-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001921-33).
84. Bristol-Myers Squibb International Corporation. WHO ICTRP: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2. 7.9.2008b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-001921-33-ES>.
85. Bristol-Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 13.11.2012a [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-000679-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18).
86. Bristol-Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 29.11.2012b [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-006324-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20).
87. Bristol-Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. 17.10.2012c [Zugriff: URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-006323-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37).
88. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: A Phase IIA Study of BMS-512148 to Assess Safety, Exposure, and Biological Effects in Stable Type 2 Diabetic Subjects. 9.9.2005a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00162305>

89. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 12.7.2005b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00263276>.
90. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. 26.7.2006 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00357370>
91. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. 9.11.2007a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00528879>
92. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. 9.11.2007b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00528372>.
93. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Drug Interaction With Metformin. 18.10.2007c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00546741>.
94. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Drug Interaction Study With Dapagliflozin and Glimepiride in Healthy Subjects. 21.11.2007d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00562250>
95. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Phase I Multiple-Ascending Dose (Japan). 10.1.2007e [Zugriff: 19.11.2013e]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00538174>.
96. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Renal Impairment in Type 2 Diabetic Subjects. 11.5.2007f [Zugriff: 19.11.2013f]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00554450>
97. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. 22.5.2008a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00683878>.
98. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. 20.3.2008b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00643851>
99. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. 18.4.2008c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00643851>.
100. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Renal Mechanism of Action/Splay vs. TmG. 30.7.2008d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00726505>.

101. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. 15.8.2008e [Zugriff: 19.11.2013e]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00736879>.
102. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Bioavailability Study of Fixed Dose Combination (FDC) Formulations of Dapagliflozin and Metformin XR Versus Individual Component Coadministered to Healthy Subjects in a Fasted State. 26.10.2009a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01002807>.
103. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. 28.1.2009b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00831779>
104. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. 2.11.2009c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00842556>
105. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Valsartan or Simvastatin in Healthy Subjects. 2.5.2009d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00839683>.
106. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. 3.10.2009e [Zugriff: 19.11.2013e]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00859898>.
107. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. 22.5.2009f [Zugriff: 19.11.2013f]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00908271>.
108. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Study of the Effect of Dapagliflozin on the Pharmacokinetics of Warfarin or Digoxin in Healthy Subjects. 18.5.2009g [Zugriff: 19.11.2013g]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00904176>.
109. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: 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. 30.6.2009h [Zugriff: 19.11.2013h]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00930865>.
110. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. 26.3.2010a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01095666>.
111. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled

- With Diet and Exercise. 26.3.2010b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01095653>.
112. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: 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. 9.3.2010c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01195662>.
113. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Characterization of the Kinetics of Renal Glucose Reabsorption in Response to Dapagliflozin in Healthy Subjects and in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). 16.7.2010d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01165268>.
114. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. 2.12.2010e [Zugriff: 19.11.2013e]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01068756>.
115. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Ultra Low Doses of Dapagliflozin in Healthy Subjects. 27.5.2010f [Zugriff: 19.11.2013f]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01135446>.
116. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. 21.12.2011 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01498185>.
117. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. 8.9.2012a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01662999>.
118. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: PK Study of Dapagliflozin in Pediatric Subjects With T2DM. 31.1.2012b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01525238>.
119. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. 23.5.2012c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01606007>.
120. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. 18.7.2012d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01646320>.
121. Bristol-Myers, Squibb. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. 6.12.2012e [Zugriff: 19.11.2013e]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01619059>.
122. Janssen-Cilag International, N. V. WHO ICTRP: A Study to Compare the Pharmacodynamics of Canagliflozin and Dapagliflozin in Healthy Volunteers. 6.12.2013 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01877889>.



**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>18</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. 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**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	27.01.2014	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CDSR93	8.206
2	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0
3	DAPAGLIFLOZIN?	1
4	BMS 512148 OR BMS512148	0
5	2 OR 3 OR 4	1

<b>Datenbankname</b>	Database of Abstracts of Reviews of Effects	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	27.01.2014	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CDAR94	26.123
2	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0
3	DAPAGLIFLOZIN?	0
4	BMS 512148 OR BMS512148	0
5	2 OR 3 OR 4	0

<b>Datenbankname</b>	NHS Economic Evaluation Database	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	27.01.2014	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	NHSEED	14.916
2	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0
3	DAPAGLIFLOZIN?	0
4	BMS 512148 OR BMS512148	0
5	2 OR 3 OR 4	0

<b>Datenbankname</b>	Health Technology Assessment Database	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	27.01.2014	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	INAHTA	12.685
2	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0
3	DAPAGLIFLOZIN?	2
4	BMS 512148 OR BMS512148	1
5	2 OR 3 OR 4	2

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	27.01.2014	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CCTR93	724.571
2	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0
3	DAPAGLIFLOZIN?	24
4	BMS 512148 OR BMS512148	0
5	2 OR 3 OR 4	24
6	check duplicates: unique in s=5	24

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE			
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI			
<b>Datum der Suche</b>	16.09.2013 / aktualisiert am 08.11.2013 und am 27.01.2014			
<b>Zeitsegment</b>	Ab 1960			
<b>Suchfilter</b>	Filter für RCT: Wong SS, 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):451-5. Table 1: Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Übertragen in Kommandosprache von DIMDI.			
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>		
		<b>16.09.2013</b>	<b>08.11.2013</b>	<b>27.01.2014</b>
7	ME60	23.083.302	23.230.765	23.479.604
8	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0	0	0
9	DAPAGLIFLOZIN?	107	119	138
10	BMS 512148 OR BMS512148	4	4	4
11	8 OR 9 OR 10	107	119	138
12	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	350.619	353.493	357.752
13	RANDOMIZED OR RANDOMISED	548.745	554.707	563.029
14	CT=RANDOMIZED?	157.541	158.700	160.353
15	PLACEBO	152.128	153.366	154.903
16	CT=PLACEBO?	34.082	34.183	34.285
17	12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	675.082	681.646	690.792
18	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3.817.024	3.831.026	3.848.649
19	17 NOT 18	645.559	651.865	660.654
20	11 AND 19	40	45	53
21	20 AND RD=16.09.2013 TO 08.11.2013/ 08.11.2013 TO 27.01.2014	-	11	14
22	check duplicates: unique in s=20 bzw. 21;state=update	26	11	13

<b>Datenbankname</b>	EMBASE EMBASE Alert			
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI			
<b>Datum der Suche</b>	16.09.2013 / aktualisiert am 08.11.2013 und am 27.01.2014			
<b>Zeitsegment</b>	Ab 1974			
<b>Suchfilter</b>	Filter für RCT: Wong SS, 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):451-5. Table 1: Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Übertragen in Kommandosprache von DIMDI.			
#	Suchbegriffe	Ergebnis		
		16.09.2013	08.11.2013	27.01.2014
23	EM74; EA08	23.635.557	23.867.426	24.181.058
24	CT=DAPAGLIFLOZIN?	398	418	459
25	DAPAGLIFLOZIN?	440	456	503
26	BMS 512148 OR BMS512148	32	32	32
27	23 OR 24 OR 25	442	458	505
28	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	827.078	841.773	863.160
29	PLACEBO?	310.449	314.152	320.011
30	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	140.749	142.366	144.511
31	27 OR 28 OR 29	1.027.229	1.043.795	1.068.086
32	26 AND 30	203	215	245
33	32 AND RD=16.09.2013 TO 08.11.2013/ 08.11.2013 TO 27.01.2014	-	14	34
34	check duplicates: unique in s=32 bzw. 33;state=update	168	8	30

**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](http://www.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:

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

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2013
<b>Suchstrategie</b>	(dapagliflozin OR BMS-512148) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	34

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.eu
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2013
<b>Suchstrategie</b>	(dapagliflozin OR BMS-512148) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	19

<b>Studienregister</b>	WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2013
<b>Suchstrategie</b>	(dapagliflozin OR BMS-512148) [ALL-FIELDS]
<b>Treffer</b>	66 (58)
Anmerkung: Bei der WHO-Recherche stellte sich nach Zuordnung der Sponsoren-ID heraus, dass einige Studien doppelt genannt waren. Es verblieben nach Ausschluss der Dopplungen 59 Studien.	

<b>Studienregister</b>	PharmNetBund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2013
<b>Suchstrategie</b>	Dapagliflozin [Title] OR dapagliflozin [Textfelder] OR dapagliflozin [Active Substance] OR dapagliflozin [Product name/code] OR BMS-512148 [Title] OR BMS-512148 [Textfelder] OR BMS-512148 [Active Substance] OR BMS-512148 [Product name/code] AND Phase II, III, IV
<b>Treffer</b>	11

Über alle Register, inklusive Duplikate, wurden 130 Treffer gefunden. Davon 66 im Register der WHO. Von diesen 66 Registereinträgen sind allein in diesem Register 8 Studien doppelt aufgeführt. Somit verbleiben aus der WHO-Suche 58 Studieneinträge. Nach Zusammenführen aller Suchtreffer der 4 Registersuchen, verbleiben, nach Ausschluss von Duplikaten zwischen den einzelnen Registern, 60 unterschiedliche Studien.

#### **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**

	<b>Im Volltext ausgeschlossene Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
1		

#### **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**

Zitat	In Studienregistern identifizierte und ausgeschlossene Studien	Ausschlussgrund
(The University of Texas Health Science Center at San Antonio, 2011)	5 R01 DK024092-27/NIH Prot IV, R01DK024092	Studie läuft noch.
(Janssen-Cilag International,NV, 2013)	CR101974, 28431754DIA1056, 2013-000994-54	Studie läuft noch.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013h; Bristol-Myers Squibb International Corporation, 2012c; Bristol-Myers,S, 2012e)	CV181-168 2011-006323-37	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013f; Bristol-Myers Squibb International Corporation, 2012a; Bristol-Myers,S, 2012c)	CV181-169 2012-000679-18	Studie läuft noch und enthält die falsche Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers,S, 2012a)	CV181-191	falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2008a)	D1690C00001	falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2008b; AstraZeneca AB, 2008b; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013d; AstraZeneca,AB, 2008c)	D1690C00005	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2008d; AstraZeneca AB, 2008a; AstraZeneca AB, 2008d; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013f; AstraZeneca,AB, 2008b)	D1690C00006	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca AB, 2009a; AstraZeneca AB, 2009d; AstraZeneca,AB, 2008a)	D1690C00007	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie (Sitagliptin). Außerdem wurde die Studie vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen.
(AstraZeneca, 2009a; AstraZeneca AB, 2009c; AstraZeneca AB, 2009e; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013a; AstraZeneca,AB, 2009)	D1690C00010	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2009c; AstraZeneca AB, 2009b; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013k; AstraZeneca,AB, 2008d)	D1690C00012	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2009b; AstraZeneca AB, 2010b; AstraZeneca AB, 2010f; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013c)	D1690C00018	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2010d; AstraZeneca AB, 2010c; AstraZeneca AB, 2010e; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013b)	D1690C00019	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie

(AstraZeneca, 2010a)	D1691C00002	falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2010e; AstraZeneca AB, 2010a; AstraZeneca AB, 2010d; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013i; AstraZeneca,AB, 2010)	D1691C00003	Zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2010b)	D1691C00004	falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2010g)	D1691C00005	falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2012b)	D1691C00007	falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2010c)	D1692C00002	falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2009d; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013l)	D1692C00005	Zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2011a; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013g)	D1692C00006	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2011b; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013h)	D1692C00012	Die Studie enthält keine Vergleichstherapie.
(AstraZeneca, 2012a; AstraZeneca AB, 2013; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb The TIMI Study Group Hadassah Medical Organization, 2013)	D1693C00001	Studie läuft noch und hat die falsche Patientenpopulation. Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
(AstraZeneca, 2010f; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2012)	D1693C00002	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
(AstraZeneca, 2011c; AstraZeneca AB, 2011a; AstraZeneca AB, 2011b; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013j; AstraZeneca,AB, 2011)	D1693C00005	Studie läuft noch und enthält die falsche Vergleichstherapie bzw. ist nur placebokontrolliert.
(Bristol-Myers Squibb, 2011; Bristol-Myers,S, 2005a)	MB102-003	Studiendauer zu gering und falsche Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers,S, 2007f)	MB102-007	Zu geringe Studiendauer und falsche Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers Squibb, 2010b; Bristol-Myers,S, 2005b)	MB102-008	Zu geringe Studiendauer und falsche Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers Squibb, 2010a; Bristol-Myers,S, 2006)	MB102-009	Zu geringe Studiendauer und falsche Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2010b; Bristol-Myers,S, 2007b)	MB102-013	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie (kein SU).
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2010a; Bristol-Myers,S, 2007a)	MB102-014	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers,S, 2007d)	MB102-016	falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe

		Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2008d)	MB102-020	Zu geringe Studiendauer.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2010d; Bristol-Myers,S, 2008b)	MB102-021	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie (kein SU).
(Bristol-Myers,S, 2007e)	MB102-025	falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2007c)	MB102-026	falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers Squibb, 2012; Bristol-Myers Squibb International Corporation, 2008a; Bristol-Myers Squibb International Corporation, 2008b; Bristol-Myers,S, 2008c)	MB102-029	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2010c; Bristol-Myers,S, 2008a)	MB102-030	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2011c; Bristol-Myers,S, 2008e)	MB102-032	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2011d; Bristol-Myers,S, 2009e)	MB102-034 Eudract #: 2008-007548-33	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie (kein SU).
(Bristol Myers Squibb International Corporation, 2009a; Bristol Myers Squibb International Corporation, 2009b; Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2011b)	MB102-035 EUDRACT #: 2009-010221-39	Zu geringe Studiendauer.
(Bristol-Myers,S, 2009d)	MB102-036	falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2009c)	MB102-037	falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2011a; Bristol-Myers,S, 2009b)	MB102-045	Zu geringe Studiendauer.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013b; Bristol-Myers,S, 2010b)	MB102-054	Die Studie wurde kürzlich abgeschlossen. Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Die Studie wurde daher in Anhang 4-E aufgenommen.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013a; Bristol-Myers,S, 2010a)	MB102-055	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.

(Bristol-Myers,S, 2009h)	MB102-057	falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2009g)	MB102-058	falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2009f)	MB102-059	falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2009a)	MB102-065	falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2010d)	MB102-066	falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013e; Bristol-Myers,S, 2011)	MB102-072	Falsche Patientenpopulation (Typ 1). Zu geringe Studiendauer.
(Bristol Myers Squibb International Corporation, 2010a; Bristol Myers Squibb International Corporation, 2010b; Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013d)	MB102-073 2010-019797-32	Studiendauer zu gering. Studie läuft noch.
(Bristol-Myers,S, 2010e)	MB102-074	falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol Myers Squibb International Corporation, 2011a; Bristol Myers Squibb International Corporation, 2011b; Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013c; Bristol-Myers,S, 2010c)	MB102-077 2010-019798-13	Studiendauer zu gering. Studie läuft noch.
(Bristol-Myers,S, 2010f)	MB102-088	falsche Intervention und keine Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2012b)	MB102-091	Studie läuft noch.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013g; Bristol-Myers Squibb International Corporation, 2012b; Bristol-Myers,S, 2012d)	MB102-129 2011-006324-20	Studie läuft noch.
(Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, 2013a;Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, 2013b)	LanLyx	Studie läuft noch.

#### 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 4–76 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 4–76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4–76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00004

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Das primäre Ziel (52 Wochen):</b>            Beurteilung, ob nach einer doppelblinden 52 Wochen langen Behandlung, die Veränderung des HbA1c (vom Ausgangswert) durch eine Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin einer Behandlung mit Metformin+Glipizid (Sulfonylharnstoff) nicht unterlegen ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie (1500 mg oder höher) haben</p> <p><b>Sekundäre Hauptziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewichtsreduktion unter Dapagliflozin + Metformin im Vergleich zu Metformin+Glipizid nach 52 Wochen</li> <li>- Anzahl von Hypoglykämien unter Dapagliflozin + Metformin im Vergleich zu Metformin+Glipizid nach 52 Wochen</li> </ul> <p><b>Andere sekundäre Ziele:</b>  <b>Wirksamkeit:</b> Vergleich des Effekts von Dapagliflozin + Metformin mit Metformin+Glipizid auf zusätzliche Gewichts- und glykämische Endpunkte  <b>Sicherheit:</b> Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit (mittels Erhebung von unerwünschten Ereignissen, Laborwerten, EKG, Pulsmessung, Blutdruckmessung, Hypoglykämien, Kreatininclearance und Werten der körperlichen Untersuchung)</p> <p><b>Ziele der Verlängerungsphasen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit (wie nach den ersten 52 Wochen)</li> <li>- Beurteilung der Nachhaltigkeit von Dapagliflozin + Metformin</li> </ul> <p><b>Tertiäres Ziel:</b>            Vergleich von Dapagliflozin + Metformin mit Metformin+Glipizid an zusätzlichen Wirksamkeitspunkten</p> <p><b>Ziele (nach 104 Wochen):</b>            Beurteilung der gleichen Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte nach 104 Wochen wie nach 52 Wochen            Beurteilung der Erhaltung der Wirksamkeit von Dapagliflozin + Metformin nach 104-wöchiger Behandlung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Ziele (nach 208 Wochen):</b></p> <p>Beurteilung der gleichen Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte nach 208 Wochen wie nach 52 Wochen</p> <p>Beurteilung der Erhaltung der Wirksamkeit von Dapagliflozin + Metformin nach 208-wöchiger Behandlung</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte (1:1), parallele, aktivkontrollierte und doppelblinde 52-wöchige Phase-III-Studie mit einer 52-wöchigen Verlängerungsphase I und einer 104-wöchigen Verlängerungsphase II
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien bei der 1. Visite (<i>Enrollment</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einverständniserklärung</li> <li>- Diagnose: Typ-2-Diabetes</li> <li>- Männer oder Frauen, Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>- Frauen im gebärfähigem Alter müssen entsprechende Methoden zur Verhütung benutzen</li> <li>- Behandlung mit Metformin (stabile Dosis von 1500 mg oder höher pro Tag) für mindestens 8 Wochen vor der 1. Visite (Erlaubt war zusätzlich ein weiteres orales Antidiabetikum mit halber Maximaldosierung)</li> </ul> <p>Einschlusskriterien bei der 2. Visite (Laborwerte von der 1. Visite):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HbA1c <math>&gt;6,5\%</math> und <math>\leq 10,0\%</math> (Patienten mit HbA1c <math>&gt;6,5\%</math> und <math>&lt;7,0\%</math> wurden nicht weiter eingeschlossen, falls schon über 25% der eingeschlossenen Patienten einen HbA1c von unter 7% hatten)</li> <li>- FPG <math>\leq 270</math> mg/dL</li> <li>- C-Peptid Level <math>\geq 1,0</math> ng/mL</li> </ul> <p>Einschlusskriterium bei der 4. Visite (Metformin <i>dose-stabilization</i> Phase):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gleichbleibende Metformin-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit 1500 mg/Tag oder höher für mindestens 8 Wochen</p> <p>Falls nicht notwendig, da bereits eine Monotherapie mit Metformin gegeben wurde, konnte die Metformin <i>dose-stabilization</i>-Phase übersprungen werden</p> <p>Ausschlusskriterien bei der 1. Visite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Type-1-Diabetes, vorbelastet mit diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolarem, nicht ketotischem Koma</li> <li>- Vorbelastet mit Diabetes insipidus</li> <li>- Symptome eines schlecht eingestellten Diabetes</li> <li>- Vorgeschichte einer labilen oder einer schnell fortschreitenden Nierenkrankheit</li> <li>- Vorliegen einer erblich bedingten renalen Glukosurie</li> <li>- Schwanger oder stillend</li> <li>- BMI &gt;45,0 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Insulintherapie innerhalb des Jahres des Einschluss</li> <li>- Teilnahme an einer klinischen Studie mit Dapagliflozin und/oder mit einem anderen SGLT2 Inhibitor</li> <li>- Behandlung mit Glucocorticoiden innerhalb 30 Tagen vor Einschluss</li> <li>- Adipositaschirurgie</li> <li>- Gewichtsreduzierende Medikation</li> <li>- Behandlung mit antiviralen Medikamenten / HIV-Behandlung</li> <li>- Unverträglichkeit / Kontraindikation oder eine potentielle Allergie gegen Dapagliflozin, Metformin, Glipizid oder den Placeboinhaltsstoffen</li> <li>- kongestive Herzinsuffizienz</li> <li>- Bedeutende kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monate vor der 1. Visite</li> <li>- Schwere Atemwegserkrankungen</li> <li>- Schwerer unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck ≥180 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck ≥110 mm Hg)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit Risiko einer Dehydrierung (nach Einschätzung des Prüfarztes)</li> <li>- Vorgeschichte von Hämoglobinopathie</li> <li>- Drogen oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>- Bösartiger Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre</li> <li>- Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie</li> <li>- Teilnahme an einer klinischen Studie während der letzten 90 Tage vor der 1. Visite</li> <li>- Blut-, Plasma- oder Blutplättchenspende innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite</li> <li>- Schlechte Protokoll- oder Medikations-<i>Compliance</i></li> </ul> <p>Ausschlusskriterien bei der 2. Visite (Laborwerte von der 1. Visite):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum Kreatinin &lt;60 mL/min</li> <li>- UACR (Urin Albumin: Kreatin Verhältnis) &gt;1800 mg/g</li> <li>- Lebererkrankung und/oder eine abnormale Leberfunktion</li> <li>- Gesamteiweiß im Urin &gt;2 mg/dL</li> <li>- Kreatinin Kinase <math>\geq 3</math> * ULN (<i>upper limit of normal</i>)</li> <li>- Hämoglobin <math>\leq 11,0</math> g/dL für Männer und <math>\leq 10,0</math> g/dL für Frauen</li> <li>- Abnormale TSH- Werte (Thyroid stimulierende Hormonwerte)</li> <li>- Positives serologisches Ergebnis einer infektiösen Lebererkrankungen</li> <li>- Klinisch bedeutende Abnormitäten, die aufgrund der Labortests oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien bei der 5. Visite (Randomisierung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinisch bedeutende Abnormitäten, die aufgrund des EKG oder der körperlichen Untersuchung entdeckt wurden</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der	Multizentrische, internationale Studie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	durchgeführt an 95 Zentren in 10 Ländern (Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, UK, Argentinien, Brasilien, Südafrika)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Woche 0-18 Titrations-Phase: <i>Open-label</i> Metformin (1500, 2000 oder 2500 mg/Tag)+Dapagliflozin (Dosisanpassung in 3 Schritten 2,5, 5 oder 10 mg; entweder bis zum optimalen Effekt oder zur höchsten verträglichen Dosis) versus <i>Open-label</i> Metformin (1500, 2000 oder 2500 mg/Tag)+Glipizid (Dosisanpassung in 3 Schritten 5, 10 oder 20 mg; entweder bis zum optimalen Effekt oder zur höchsten verträglichen Dosis)</p> <p>Woche 18-52 Maintenance-Phase: <i>Open-label</i> Metformin (1500, 2000 oder 2500 mg/Tag)+stabile Dosis Dapagliflozin versus <i>Open-label</i> Metformin (1500, 2000 oder 2500 mg/Tag)+stabile Dosis Glipizid</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primär:</b> Veränderung vom Ausgangswert des HbA1c zu Woche 52</p> <p><b>Sekundäre Hauptendpunkte:</b> Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 52</p> <p>Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie</p> <p>Anzahl der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% in Woche 52</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b> Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></p> <p>Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit BMI <math>\geq 27</math> kg/m</p> <p>Veränderung des Bauchumfangs</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 7\%</math></p> <p>Anteil der Patienten mit einem HbA1c <math>&lt; 7\%</math> bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 7\%</math></p> <p>Anteil der Patienten mit einem HbA1c <math>&lt; 6,5\%</math></p> <p>Veränderung des FPG vom Ausgangswert bis Woche 52</p> <p>Veränderung der AUC (0-180 Minuten) für</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PPG in der OGTT-Subgruppe</p> <p>Veränderung des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert bis Woche 52</p> <p>Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck &gt;140 mmHg zu Beginn der Studie</p> <p><b>Sicherheit:</b> Unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Puls, Blutdruck, Hypoglykämien, Kreatinin-clearance und Ergebnisse der körperlichen Untersuchung</p> <p>Anzahl der Patienten mit einem Ödem innerhalb der 52 Wochen</p> <p><b>Tertiäre Endpunkte:</b></p> <p>Behandlungszufriedenheit anhand des DTSQc in Woche 52</p> <p>Behandlungszufriedenheit anhand des DTSQc in Woche 26</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert &gt;6,5% und &lt;8%</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert HbA1c ≥8% und &lt;9%</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert ≥9%</p> <p>Veränderung von <i>Fasting</i> Insulin, C-Peptid und Proinsulin</p> <p>Veränderung von HOMA-2</p> <p>Veränderung der AUC (0-180 Minuten) für Insulin und C-Peptid</p> <p>Veränderung von TC, LDL-C, HDL-C, TG und FFS (freie Fettsäuren)</p> <p><b>Ziele nach 104 Wochen:</b></p> <p><b>Sicherheit:</b> wie nach 52 Wochen</p> <p><b>Wirksamkeit:</b></p> <p>Veränderung des HbA1c von der 52. bis zur 104. Woche</p> <p>Veränderung vom Ausgangswert des HbA1c zu Woche 104</p> <p>Veränderung vom Ausgangswert des Körpergewichts zu Woche 104</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduzierung von mindestens 5% nach 104 Wochen</p> <p>Hypoglykämien innerhalb 104 Wochen</p> <p>Veränderung des FPG nach 104 Wochen</p> <p>Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle</p> <p><b>Ziele nach 208 Wochen:</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Sicherheit:</b> wie nach 52 Wochen</p> <p><b>Wirksamkeit:</b></p> <p>Veränderung des HbA1c von der 52. bis zur 208. Woche</p> <p>Veränderung vom Ausgangswert des HbA1c zu Woche 208</p> <p>Veränderung vom Ausgangswert des Körpergewichts zu Woche 208</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduzierung von mindestens 5% nach 208 Wochen</p> <p>Hypoglykämien innerhalb 208 Wochen</p> <p>Veränderung des FPG nach 208 Wochen</p> <p>Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Endpunkte zum Blutdruck wurden von den tertiären Endpunkten zu den sekundären Endpunkten verschoben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Annahmen, um die Nichtunterlegenheit (anhand der Veränderung des HbA1c) zu beweisen:</p> <p>Standardabweichung 1,25%, einseitiges Signifikanzniveau von 0,025 bei einer Nichtunterlegenheitsschranke von 0,35%; <i>Power</i>: 90%, 5%ige Ausschlussrate</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen <i>Informed Consent</i>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Balancierte Blöcke 1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das <i>interactive web response system</i> (IWRS) durchgeführt (unabhängig und zentral)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca stellt Randomisierungsnummern sowie deren <i>Kit</i> -Nummern zur Verfügung. IWRS führt Zuteilung durch.
11	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	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 Randomisierung und identische Studienmedikation ( <i>double-dummy</i> Technik)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von gleich vielen und identisch aussehenden Studienmedikamenten für Patienten und das medizinischen Personal
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Eine hierarchische Testprozedur wurde zwischen den primären und sekundären Hauptendpunkten verwendet, um den Fehler 1. Art zu kontrollieren. Die Nichtunterlegenheit wurde erst getestet (einseitig, alpha: 0,025), dann die Überlegenheit von Dapagliflozin + Metformin in den sekundären Hauptendpunkten (zweiseitig, alpha: 0,05). Der primäre Endpunkt wurde analysiert mit einem ANCOVA-Modell, andere stetige sekundäre Endpunkte wurden ebenfalls mit einem ANCOVA-Modell analysiert. Diskrete Variablen wurden anhand der Anzahl, Anteil und dem dazugehörigen Konfidenzintervall zusammengefasst. Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand des <i>Full Analysis Set</i> , der primäre Endpunkt anhand des <i>Full Analysis Set</i> und des <i>Per-Protocol Analysis Set</i> untersucht. Sicherheitsendpunkte wurden anhand des <i>Safety Analysis Set</i> untersucht. Nach 104 Wochen wurden Wirksamkeitsendpunkte mit Modellen mit wiederholten Messungen analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen: Veränderung des HbA1c nach Geschlecht, Alter, Rasse, Region, HbA1c-Ausgangswert und eGFR-Ausgangswert
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 406 vs 408 b) 400 vs 401 c) 400 vs 401
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Siehe <i>Flow-Chart</i> (Abbildung 13)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 31.03.2008 Studienende (regulär): 15.12.2009 Studienende Verlängerungsphase I: 15.12.2010 Studienende Verlängerungsphase II 12/2012
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde auf 104 Wochen (Verlängerungsphase I) und anschließend auf 208 Wochen verlängert (Verlängerungsphase II)..
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

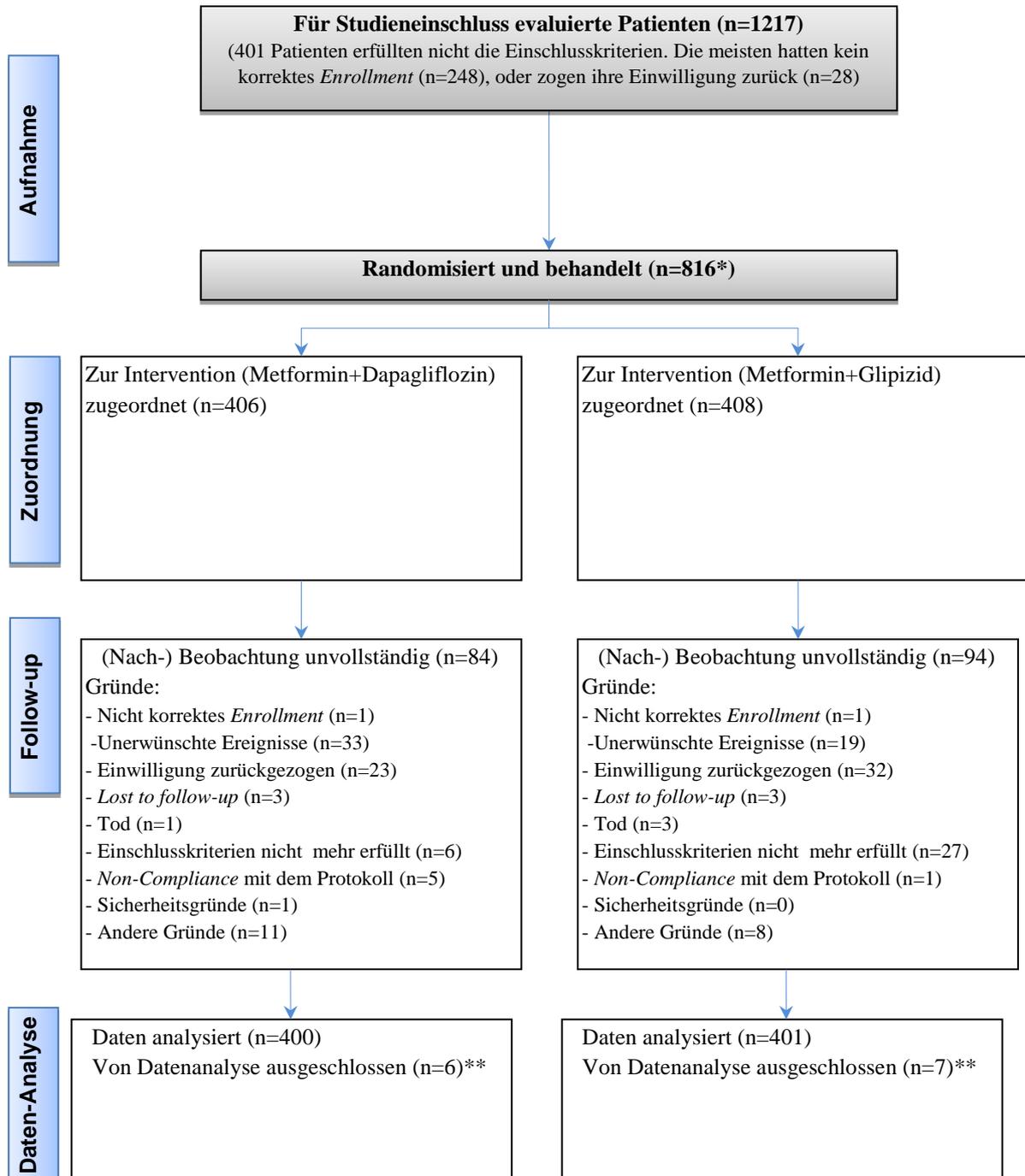


Abbildung 13: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00004

\*2 Patienten erhielten keine Studienmedikation, \*\*13 Patienten wurden ausgeschlossen, weil sie keinen Ausgangswert bzw. keinen Wert in einem Wirksamkeitsendpunkt hatten

**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 4–77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00004

Studie: D1690C00004

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studie D1690C00004 (AstraZeneca, 2010)	CSR04short
Studie D1690C00004 Verlängerungsphase I (AstraZeneca, 2011)	CSR04long
Nauck et. al, 2011 (Nauck,MA et al., 2011)	PubNauck2011

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (CSR04short)

1.

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

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

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

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

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

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

2.

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

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

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

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer double-dummy Technik;

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR04short)

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer double-dummy Technik;

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch. (CSR04short)

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben 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:

D1690C00004: Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde, randomisierte aktivkontrollierte Studie.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt.

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein interactive web response system (IWRS). Die Patienten und die Behandler waren verblindet. Auch nach den ersten Auswertungen der Studienergebnisse, verblieben die Ärzte sowie die Patienten weiterhin verblindet.

Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

## B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

### Endpunkt: Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR04short)

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

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

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

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

---

---

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

ja  nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des HbA1c) war der primäre Endpunkt der Studie D1690C00004. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet.

---

In beiden Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt.

---

Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

**Endpunkt: Hypoglykämien****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**  **unklar**  **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR04short)

---

---

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

---

---

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

---

---

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

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

Begründung für die Einstufung:

Das Auftreten einer Hypoglykämie war in dieser Studie neben der Gewichtsveränderung ein hierarchisch getesteter sekundärer Key-Endpunkt. Es wurde die Anzahl der Patienten erhoben, bei denen mittels Diary Review bzw. eines für die Studie ausgegebenen Glukometers mindestens eine Hypoglykämie berichtet wurde. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt verblindet.

---

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da das Full Analysis Set bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden.

---

Da dies ebenfalls ein Safety-Endpunkt war, wurde die Analyse zusätzlich mit dem Safety Analysis Set durchgeführt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

**Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR04short)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**  **unklar**  **nein**

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**  **unklar**  **nein**

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

---

---

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

**Endpunkt: Gewichtsveränderung****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR04short)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**  **unklar**  **nein**

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**  **unklar**  **nein**

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

---

---

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Gewichtsveränderung war in dieser Studie ein hierarchisch getesteter sekundärer Key-Endpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten.

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, das Full Analysis Set bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, wurde analysiert.

---

Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

**Endpunkt: Blutdrucksenkung****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**  **unklar**  **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR04short)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**  **unklar**  **nein**

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**  **unklar**  **nein**

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

---

---

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Blutdrucksenkung war in dieser Studie ein vordefinierter sekundärer Endpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (Full Analysis Set). Dieser Endpunkt war auch ein Safety-Endpunkt und wurde mittels Safety Analysis Set untersucht (wird nicht dargestellt).

---

Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

---

Es gilt zu berücksichtigen, dass eine Änderung der antihypertensiven Basistherapie der Patienten nicht berücksichtigt wurde und es daher zu einer Verzerrung des Endpunkts kommen kann. Da dies jedoch für beide Behandlungsgruppen der Fall war, kann von einem konstanten Behandlungseffekt ausgegangen werden.

**Endpunkt: Therapiezufriedenheit (DTSQ)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**  **unklar**  **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungErhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR04short)

---

---

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

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Es gab daher unterschiedliche Abbrecherraten zwischen den Gruppen, so dass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fraglich ist.

---

---

**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  neinAngaben 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:

Die Erfassung der Therapiezufriedenheit der Patienten mittels eines Fragebogens war in der Studie ein sekundärer Endpunkt und der Status wurde in Woche 52 erhoben. Die Patienten waren zu jedem Zeitpunkt bezüglich der Behandlung verblindet.

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Es gab daher unterschiedliche Abbrecherraten zwischen den Gruppen, so dass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips fraglich ist.

Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR04short)

---

---

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

---

---

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

---

---

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie ist niedrig. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend von Randomisierung bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet.

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR04short)

---

---

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

---

---

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

---

---

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

Da alle kardialen SAEs betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können.

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst und der Preferred Terms fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt extrahiert. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Kardiale Ereignisse“ vor. In der SOC-Ebene sind kardiale Ereignisse angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden.

---

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

---

Da alle kardialen SAEs betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, so dass das Verzerrungspotential der Endpunkte als hoch eingestuft wird.

**Endpunkt: Erkrankung des Nervensystems****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR04short)

---

---

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  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:

Da alle schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können.

---

---

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

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems wurden im Rahmen der Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst und der Preferred Terms fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt extrahiert. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“ vor. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden.

---

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn vergleichbare Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, erhoben (Safety Analysis Set).

---

Da alle schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, so dass das Verzerrungspotential der Endpunkte als hoch eingestuft wird

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

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

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

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

---



---

*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:

---



---

### 3. 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:

---

---