

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

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

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 03.02.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	77
4.3.1.3.1.1 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes – RCT.....	77
4.3.1.3.1.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) – RCT.....	78
4.3.1.3.1.3 Hypoglykämien - RCT.....	87

4.3.1.3.1.4	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien	93
4.3.1.3.1.5	Gewichtsveränderung – RCT	97
4.3.1.3.1.6	Blutdrucksenkung– RCT	104
4.3.1.3.1.7	Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT	112
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse - RCT	119
4.3.1.3.1.9	Kardiale Ereignisse - RCT.....	125
4.3.1.3.1.10	Erkrankungen des Nervensystems.....	129
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	134
4.3.1.3.2.1	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - RCT	137
4.3.1.3.2.2	Hypoglykämien - RCT	144
4.3.1.3.2.3	Gewichtsveränderung - RCT	152
4.3.1.3.2.4	Blutdrucksenkung - RCT.....	159
4.3.1.3.2.5	Veränderung der Insulindosis - RCT.....	171
4.3.1.3.2.6	Unerwünschte Ereignisse - RCT	178
4.3.1.3.2.7	Kardiale Ereignisse - RCT.....	186
4.3.1.3.2.8	Erkrankungen des Nervensystems - RCT.....	187
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	189
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	202
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	202
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	202
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	202
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	203
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	203
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	205
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	206
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	206
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	206
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	207
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	207
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	209
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	209
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	209
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	209
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	210
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	210
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	211
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	211
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	214
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	227

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	228
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	228
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	228
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	228
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	229
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	231
4.7	Referenzliste.....	232
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		256
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		262
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		264
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		265
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		270
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		317

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4–1: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit (Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegen Metformin + Insulin)	27
Tabelle 4–2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Zusatznutzen.....	34
Tabelle 4–3: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien	44
Tabelle 4–4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4–5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4–6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4–7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4–8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4–9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4–10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4–11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4–12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4–13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	69
Tabelle 4–14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	69
Tabelle 4–15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4–16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4–17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4–18: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	79
Tabelle 4–19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79

Tabelle 4–20: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	81
Tabelle 4–21: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	84
Tabelle 4–22: Operationalisierung von Hypoglykämien	88
Tabelle 4–23: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	90
Tabelle 4–24: Operationalisierung von gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien	94
Tabelle 4–25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4–26: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	95
Tabelle 4–27: Operationalisierung von Gewichtsveränderung	97
Tabelle 4–28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4–29: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	99
Tabelle 4–30: Operationalisierung von Blutdrucksenkung.....	105
Tabelle 4–31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdrucksenkung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4–32: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	107
Tabelle 4–33: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis	112
Tabelle 4–34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der täglichen Insulindosis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4–35: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	115
Tabelle 4–36: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	117
Tabelle 4–37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4–38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	121
Tabelle 4–39: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse - Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	123
Tabelle 4–40: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse.....	126
Tabelle 4–41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126

Tabelle 4–42: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	127
Tabelle 4–43: Operationalisierung von Erkrankungen des Nervensystems.....	130
Tabelle 4–44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erkrankungen des Nervensystems in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4–45: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	132
Tabelle 4–46: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) der Studie D1690C00006 (Studienpopulation).....	135
Tabelle 4–47: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (FAS) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	137
Tabelle 4–48: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (FAS).....	140
Tabelle 4–49: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	144
Tabelle 4–50: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien	150
Tabelle 4–51: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (FAS) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	152
Tabelle 4–52: Subgruppen Gewichtsveränderung (FAS)	155
Tabelle 4–53: Ergebnisse für Blutdrucksenkung (SAS) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	159
Tabelle 4–54: Subgruppen Blutdrucksenkung (SAS)	164
Tabelle 4–55: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Insulindosis (FAS) [#] stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	171
Tabelle 4–56: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Veränderung der Insulindosis (FAS).....	174
Tabelle 4–57: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (SAS) [#] stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	178
Tabelle 4–58: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SAS)	183
Tabelle 4–59: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse (SAS) [#] stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	186

Tabelle 4–60: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SAS) [#] stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	187
Tabelle 4–61: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SAS)	189
Tabelle 4–62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4–63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	203
Tabelle 4–64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	204
Tabelle 4–65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	204
Tabelle 4–66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	205
Tabelle 4–67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	207
Tabelle 4–68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	207
Tabelle 4–69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
Tabelle 4–70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen.....	210
Tabelle 4–71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	227
Tabelle 4–72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00006.....	270
Tabelle 4–73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00018.....	280
Tabelle 4–74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00019.....	297
Tabelle 4–75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00006	318
Tabelle 4–76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00018	330
Tabelle 4–77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00019	342

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	86
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	92
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	96
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	102
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	111
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	118
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	124
Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	128
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	133
Abbildung 11: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00006	279
Abbildung 12: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00018	296
Abbildung 13: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00019	316

Abkürzungsverzeichnis

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

Abkürzung	Bedeutung
NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RSA-ÄndV	Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
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
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organization
XR	Extended release

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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 B stellt den medizinischen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin + Metformin (**Xigduo**[®]) zusammen mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus Metformin und Insulin dar.

Die wissenschaftliche Fragestellung lautet: ist für Dapagliflozin + Metformin in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung mit Insulin und bis zu zwei weiteren Orales Antidiabetikum (OAD) zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial* (RCT)), ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und mittels patientenrelevanter Endpunkte für die Studie D1690C00006 und die gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019. Die Bewertung erfolgte dabei nur für die Teilpopulation der in die o.g. Studien eingeschlossenen Patienten, für die gemäß der Fachinformation eine Therapie mit Xigduo[®] empfohlen ist (Alter 18 bis 74 Jahre, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m², ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika) und welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo[®] erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1.700 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 Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin, soweit vorhanden, 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
- Veränderung der täglichen Insulindosis

* *Surrogatparameter*

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

Datenquellen

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden die Daten der kontrollierten doppelblinden RCT von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca (Studie D1690C00006), welche zwecks Zulassung von Dapagliflozin in der Indikation (in Kombination mit Insulin) durchgeführt wurde, sowie die gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 herangezogen. Die Originaldaten dieser Studie wurden für diese Nutzenbewertung *post-hoc* 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 ≥ 60 mL/min/1,73 m² bzw. einer Kreatininclearance ≥ 60 mL/min, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren und die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo[®] erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1.700 mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten haben (=Zielpopulation).

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin + Metformin erfolgt für die Behandlungssituation:

- Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin gegen Metformin + Insulin.

Da direkt vergleichende Studien vorliegen, 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.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Auf Studienebene wurden insbesondere Aspekte wie Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes und ergebnisgesteuerte Berichterstattung extrahiert. Auf Endpunktebene wurden die Verzerrungsaspekte Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT) Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie Behandlung fehlender Werte und *Drop-outs* berücksichtigt.

Für randomisierte Studien wurde gemäß Verfahrensordnung das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Mit 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).

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

Effektmaße wurden jedoch nur dann im Dossier dargestellt, wenn es relevante Änderungen/Abweichungen im Vergleich zum OR gab.

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

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

Meta-Analysen und Indirekte Vergleiche

Für den Vergleich von Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin gegen Metformin + Insulin 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 *Repeated-Measurements*-Analysen für die Population mit einer Insulindosiserhöhung auch die primär geplanten Analysen für die Patienten ohne Insulindosiserhöhung (*Last observation carried forward*, LOCF-Methode) bzw. *Repeated-Measurements*-Analysen als Sensitivitätsanalysen dargestellt. 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 ≥65 bis <75 Jahre], Land, Nüchternblutzucker (FPG) bei Randomisierung [<160 mg/dL und ≥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.

Da in den Zentren nur einzelne Patienten betrachtet wurden (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum), werden Zentreffekte 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.

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 lagen keine Daten aus relevanten Studien vor. Dies gilt insbesondere für die folgenden in der beschriebenen Indikation etablierten patientenrelevanten Endpunkte: Erblindung / Visusverschlechterung, terminale Niereninsuffizienz, Amputation, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität sowie zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare Komata und gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Therapiezufriedenheit.

Eine Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde lediglich für die im G-BA-Beratungsgespräch festgelegte Behandlungssituation vorgenommen, welche eine Teilpopulation der Studie D1690C00006 sowie der gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 darstellt:

- Die Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin mit Insulin behandelt wurden.

Die Ergebnisse basieren auf der Population, für die Dapagliflozin zugelassen ist (Ausschluss von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <60 mL/min/1,73 m² oder Kreatininclearance <60 mL/min und Patienten, die ≥75 Jahre alt bzw. mit Schleifendiuretika vorbehandelt sind). Darüber hinaus wurde in diesem Modul nur diejenige Patientenpopulation betrachtet, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo[®] erreichbare Tagesdosis von insgesamt ≥1.700 mg Metformin in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat (**Zielpopulation**). Diese Teilpopulation wurde *post-hoc* ausgewertet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde, stellt die Kombination aus Insulin und Metformin dar. Auch wenn Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert, gilt zu berücksichtigen, dass die

Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin, zumindest zum jetzigen Zeitpunkt, in der Therapiesequenz nach Metformin als Monotherapie zu sehen ist (siehe Modul 3B). Metformin ist eine Therapie, für welche es zumindest in der Monotherapie Nachweise für Überlebensvorteile gibt. Primär sehen Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca daher den Einsatz von Dapagliflozin in Kombination mit Insulin bei Patienten, die bereits mit Metformin + Insulin behandelt werden.

Der Zusatznutzen basiert auf den Analyseergebnissen für Patienten inklusive einer Insulindosiserhöhung.

Betrachtung des Zusatznutzens Patienten, die mit der Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit Insulin behandelt wurden, gegen Metformin + Insulin)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen der zu bewertenden Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Insulin anhand einer Teilpopulation der Studie D1690C00006 sowie der gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 betrachtet.

Die hierfür herangezogenen Studien wurden mit der freien Kombination von Dapagliflozin und Metformin durchgeführt. Bioäquivalenzstudien zeigten, dass die Kombinationstherapie von Dapagliflozin + Metformin (Xigduo[®]) 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).

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.

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 epidemiologische Studie mit 77.000 Taiwanesischen Patienten zeigte. 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 besonders 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.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien

Studie D1690C00006: Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie (Metformin + Insulin + Placebo) (MWD [95 %-KI]: -0,62 % [-0,90; -0,34] nach 24 Wochen; -0,66 % [-0,96; -0,37] nach 48 Wochen und -0,49 % [-0,81; -0,16] nach 104 Wochen). Die Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war in der mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelten Patientengruppe zu allen Erhebungszeitpunkten geringer als in der Vergleichsgruppe; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nach 24 Wochen signifikant (OR [95 %-KI]: 0,38 [0,11; 1,31] nach 24 Wochen; 0,30 [0,12; 0,77] nach 48 Wochen; 0,52 [0,23; 1,16] nach 104 Wochen). Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gab es zu keinem der berichteten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien und bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Es traten keine schweren Hypoglykämien auf und kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

Studien D1690C00018/19: Es ergaben sich analog zur Studie D1690C00006 sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede und nach 104 Wochen ein numerischer Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI] -0,43 % [-0,64; -0,22] nach 24 Wochen; -0,51 % [-0,75; -0,26] nach 52 Wochen; -0,36 % [-0,79; 0,08] nach 104 Wochen). Zu allen Erhebungszeitpunkten gab es in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe signifikant weniger Patienten, welche die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten (OR [95 %-KI]: 0,26 [0,13; 0,50] Woche 24; 0,27 [0,16; 0,48] Woche 52; 0,36 [0,21; 0,62]). Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gab es zu keinem der berichteten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien und bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Es traten keine schweren Hypoglykämien auf und kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf keinen Zusatznutzen** für Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin).

Gewichtsveränderung

Die Adipositas (Fettleibigkeit), im Besonderen die viszerale/abdominelle Adipositas, ist einer der wichtigsten Risikofaktoren zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes (Freemantle,N et al., 2008). Die Adipositas führt zusammen mit Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie zur Insulinresistenz (unzureichende Insulinwirksamkeit), welche essentiell zu Entstehung und Voranschreiten eines Typ-2-Diabetes beiträgt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Das metabolische Syndrom¹, 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 Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes 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 vor diesen Risikofaktoren schützen kann (Vega,GL et al., 2006). Die Gewichtszunahme ist eine unter Insulintherapie häufig auftretende unerwünschte Begleiterscheinung (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Damit besteht ein Bedarf für OAD, welche mit Insulin kombiniert werden können und die sich positiv auf das Gewicht auswirken.

Studie D1690C00006: Beim Endpunkt Gewichtsveränderung kam es bei den Patienten in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe schon nach 24 Wochen zu einer signifikant größeren Reduktion des Körpergewichts im Gegensatz zur mit der Vergleichstherapie behandelten Gruppe (MWD [95 %-KI]: -1,67 kg [-2,51; -0,84]). Der mittlere Gruppenunterschied wurde mit längerer Studiendauer größer (MWD [95 %-KI]: -1,89 kg [-3,17; -0,60] nach 48 Wochen; -2,38 [-4,38; -0,38] nach 104 Wochen).

Studien D1690C00018/19: Analog zur Studie D1690C00006 nahmen die Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die die Vergleichstherapie erhielten, an Gewicht ab. Zu allen Erhebungszeitpunkten wurde das Gewicht statistisch signifikant gesenkt (MWD [95 %-KI]: -2,11 kg [-2,97; -1,24] nach 24 Wochen; -1,88 kg [-2,73; -1,03] nach 52 Wochen; -2,53 kg [-4,05; -1,02] nach 104 Wochen).

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.

¹ 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 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a).

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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) im Auftrag des G BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP Moduls erstellt (IQWiG, 2011). Auch die aktuellen Konsensus Empfehlungen von ADA und EASD betonen die Bedeutung des Gewichtseffekts sowie der Verbesserung der kardiovaskulären Risikokonstellation (Inzucchi,SE et al., 2012). In der NVL „Therapie des Typ 2 Diabetes“ wird entsprechend bei einem Body-Mass-Index von 27- 35 kg/m² 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 kg/m² (Hagen,B et al., 2011).

Negative substanzspezifische Wirkungen auf das Gewicht sind eine bekannte Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen (Sanofi-Aventis,DG, 2012; Sanofi-Aventis,DG, 2013), 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 ≥ 25 kg/m²) 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 kg/m² 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,L et al., 2012). 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); „Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme (IQWiG, 2007). Somit stellt die Verringerung oder Vermeidung von Nebenwirkungen, wie die Vermeidung einer Gewichtszunahme oder eine Gewichtsabnahme, einen Zusatznutzen dar (Bundesministerium für Gesundheit, 2010).

Aufgrund der statistisch signifikanten größeren und anhaltenden Gewichtsreduktion in allen drei Studien ist Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber einer Metformin + Insulin-Therapie überlegen. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Insgesamt ergibt sich dadurch ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

Blutdrucksenkung

Wie die Adipositas, so ist auch die essentielle Hypertonie mit einer Insulinresistenz assoziiert und begünstigt die Entwicklung der Mikro- und Makroangiopathie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Es 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. Des Weiteren existiert ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse (Mancia,G, 2007). Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann somit die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren (IQWiG, 2011). Bluthochdruck und Typ-2-Diabetes sind häufig assoziiert, die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens der beiden Erkrankungen wird in Deutschland mit 60-80 %

angegeben (Bramlage,P et al., 2010; Standl,E et al., 2000; Wittchen,HU et al., 2008). Die Therapie einer Hypertonie wird daher in den medizinischen Leitlinien ausdrücklich empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a) und stellt auch eine wichtige Maßnahme zur Erreichung der Therapieziele bei Typ-2-Diabetes in den gesetzlich verankerten *Disease-Management-Programmen* (DMP) dar (20. RSA-ÄndV). Demnach ist die Senkung eines erhöhten Blutdrucks Teil der individualisierten Therapieziele eines Typ-2-Diabetes, und Antidiabetika, die dazu beitragen, dieses Ziel zu erreichen, können damit möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko der Patienten reduzieren.

Studie D1690C00006: Der Vergleich von Dapagliflozin + Metformin + Insulin mit Placebo + Metformin + Insulin zeigte nach 48 und 104 Wochen eine numerisch größere Senkung des systolischen Blutdrucks unter der zu bewertenden Therapie (MWD [95 %-KI]: -4,33 mmHg [-9,62; 0,96] und -0,69 mmHg [-6,56; 5,18]). Bezüglich des diastolischen Blutdrucks ergab sich zum Zeitpunkt 48 Wochen aber nicht nach 104 Wochen eine numerisch stärkere Senkung zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -2,27 mmHg [-5,02; 0,47] bzw. 0,91 mmHg [-2,05; 3,86]).

Studien D1690C00018/19: Der systolische Blutdruck in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe konnte nach 24 und 52 Wochen statistisch signifikant stärker und nach 104 Wochen numerisch stärker gesenkt werden als in der Placebo + Metformin + Insulin-Gruppe (MWD [95 %-KI] -4,50 mmHg [-7,69; -1,31] nach 24 Wochen; -3,82 mmHg [-7,01; -0,64] nach 52 Wochen; -2,34 mmHg [-8,13; 3,45] nach 104 Wochen). Bezüglich des diastolischen Blutdrucks ergab sich nach 24 Wochen eine signifikant stärkere und nach 52 Wochen eine numerisch stärkere Senkung zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin; nach 104 Wochen war allerdings der diastolische Blutdruck signifikant stärker unter der Vergleichstherapie reduziert (MWD [95 %-KI] -2,60 mmHg [-4,60; -0,60] nach 24 Wochen; -1,64 mmHg [-3,71; 0,42] nach 52 Wochen; 3,06 [0,16; 5,97] nach 104 Wochen).

Basierend auf der Tatsache, dass zum Erreichen des Zielblutdruckes oft zwei oder mehr Antihypertensiva benötigt werden, kann die durch Dapagliflozin + Metformin + Insulin erzielte stärkere Senkung des systolischen Blutdrucks möglicherweise einen wertvollen Beitrag zur besseren Blutdruckeinstellung bzw. Dosisreduktion oder Verringerung der Komplexität antihypertensiver Medikation leisten. 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 systolischen Blutdrucks bei.

Es kommt zu einer relevanten Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome, wodurch sich insgesamt ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** ergibt.

Veränderung der täglichen Insulindosis

Wie oben beschrieben besteht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen eine Insulintherapie indiziert ist, zumeist eine erhöhte periphere Insulinresistenz, die nur durch die

Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut überwunden werden kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Auf Dauer ist häufig eine Erhöhung der täglichen Insulindosis notwendig, wodurch auch das Risiko für das Auftreten der Nebenwirkungen der Insulintherapie steigen kann. Zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen zählen dabei das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Zudem konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass gerade die genannten Nebenwirkungen mit einer geringeren Therapiezufriedenheit assoziiert sind. Auch der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten (Farmer,AJ et al., 2011). Die Senkung der täglichen Insulindosis ist somit patientenrelevant.

Studie D1690C00006: Während Patienten, die mit Metformin + Insulin + Placebo behandelt wurden, nach 24, 48 und 104 Wochen mehr Insulin pro Tag zur Blutzuckereinstellung im Vergleich zum Ausgangswert (70,89 IE) benötigten (+0,92 IE, +3,76 IE und +9,94 IE), konnte die tägliche Insulindosis bei den mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelten Patienten nach 24, 48 und 104 Wochen annähernd beibehalten werden (-1,74 IE, -0,15 IE, +1,15 IE im Vergleich zum Ausgangswert (74,94 IE)). Die Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren zu allen Zeitpunkten numerisch zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin und wurden mit längerer Studiendauer größer. Die Anzahl der Patienten mit einer mindestens 10 %-igen Reduktion der täglichen Insulindosis war zu allen Zeitpunkten numerisch größer in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe.

Studien D1690C00018/19: Die gepoolten Ergebnisse bestätigen den numerischen Vorteil zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin: Hier war die Erhöhung der täglichen Insulindosis bei Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin nach 24, 52 und 104 Wochen geringer als in der Vergleichsgruppe (MWD [95 %-KI] -3,21 IE [-6,57; 0,16] nach 24 Wochen; -2,90 IE [-8,66; 2,86] nach 52 Wochen; -0,15 IE [-1,92; 1,62]). Bezüglich der Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10 % reduzieren konnten, ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Da zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede vorlagen, ergibt sich hinsichtlich Insulindosiseinsparung insgesamt ein **Hinweis auf keinen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel.

Unerwünschte Ereignisse

Studie D1690C00006: Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder der Anzeichen für Genitalinfektionen gab es zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gab keine Todesfälle. Nach 48 und 104 Wochen ergab sich in der mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelten Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an Patienten mit Anzeichen für eine

Harnwegsinfektion (OR [95 %-KI]: 19,02 [1,07; 337,91] und 10,10 [1,24; 82,62]). Die meisten Anzeichen für Infektionen waren leicht bis moderat, führten selten zum Abbruch der Studie und die betroffenen Patienten sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an.

Studie D1690C00018/19: Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Zum Zeitpunkt von 52 Wochen waren zwei Patienten in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe verstorben, weitere Todesfälle traten bis zum Zeitpunkt 104 Wochen nicht auf; einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab es nicht. Über den gesamten Zeitverlauf gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzeichen für Harnwegsinfektionen bzw. Genitalinfektionen zwischen den Behandlungsgruppen.

Sowohl in Studie **D1690C00006** als auch in den gepoolten Daten der Studien **D1690C00018/19** gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede hinsichtlich kardialer Ereignisse bzw. Erkrankungen des Nervensystems zwischen den Gruppen. Darüber hinaus führt Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca derzeit eine Langzeitstudie durch, um das kardiovaskuläre Profil von Dapagliflozin zu untersuchen. Momentan läuft die Rekrutierung für diese multizentrische RCT mit über 17.000 Patienten (AstraZeneca, 2013c). Erste Ergebnisse werden im Jahr 2019 erwartet.

Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und die Rate kardialer Ereignisse und Erkrankungen des Nervensystems in den beiden Behandlungsgruppen nicht voneinander unterschied, liegt ein **Hinweis auf keinen Schaden** unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin vor.

Subgruppenauswertung für Studien D1690C00006 und D1690C00018/19: Für keinen der betrachteten Endpunkte gibt es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin durch die Faktoren Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker (FPG) und Länderzugehörigkeit. Daher kann man von einem über alle Gruppen hinweg konstanten Behandlungseffekt ausgehen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Wie die Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Insulin zeigen, ergibt sich für die Endpunkte „Gewichtsveränderungen“ und „Blutdrucksenkung“ ein Hinweis bzw. Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse liegt ein Hinweis für keinen Schaden vor. Insgesamt ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen der zu bewertenden Kombinationstherapie von Dapagliflozin + Metformin für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Blutzucker mit mindestens 30 IE Insulin täglich in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann, wurde anhand der Auswertung einer Teilpopulation der zwei Jahre dauernden Studien D1690C00006 sowie D1690C00018 und D1690C00019 bewertet. 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 + Insulin gegen Metformin + Insulin)

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

* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Todesfälle 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 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.

Insgesamt ergibt sich daraus ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Dapagliflozin + Metformin mit Insulin.

Für die fixe Kombination 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 Kombinationstherapiespräparaten gegenüber der freien Wirkstoffkombination untersucht wurde, bestätigte sich dieses Resultat: Bei Therapie mit Kombinationstherapien wurde der HbA1c signifikant stärker gesenkt und die Therapieadhärenz war signifikant größer als bei Behandlung mit den freien Kombinationen (Han,S et al., 2012).

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 wissenschaftliche Fragestellung dieser Nutzenbewertung von Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationsbehandlung mit einem Metformin + Insulin lautet:

Ist für Dapagliflozin + Metformin in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, deren Blutzucker mit Insulin mit oder ohne bis zu zwei weiteren OAD 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[®], eine Filmtablette mit dem Wirkstoff Dapagliflozin Propandiol Monohydrat (kurz: Dapagliflozin) in der fixen Kombination mit Metforminhydrochlorid (kurz: Metformin) in den zugelassenen Wirkstärken 5 mg Dapagliflozin mit 850 bzw. 1000 mg 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 zugelassen (Forxiga[®]) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b). Xigduo[®] wird zweimal täglich verabreicht. Die empfohlene tägliche Dosierung von Dapagliflozin bei der Therapie mit der Kombinationstherapie Xigduo[®] liegt bei 10 mg täglich. Die mit den zugelassenen Wirkstärken erreichbare Dosierung von Metformin beträgt ≥ 1.700 mg täglich.

Kodierung B stellt den medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin + Metformin (Xigduo®) mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus Metformin und Insulin, dar.

Vergleichstherapie

Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist die Kombinationsbehandlung aus Insulin und Metformin (Brunschier,E, 2011; Hein,B, 2012b).

Patientenpopulation

Dapagliflozin + Metformin (fixe Kombination) mit Insulin ist indiziert für erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die trotz Diät und Bewegung sowie einer Behandlung mit Insulin und bis zu zwei weiteren OAD 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 Xigduo® empfohlen ist (Alter von 18 bis 74 Jahren, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m², keine begleitende Therapie mit Schleifendiuretika) und welche, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung, von insgesamt ≥ 1.700 mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin 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).

Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens

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

Darüber hinaus werden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin und der Tatsache, dass die Hypertonie ein zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist, werden zudem 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 der Kombinationstherapie von Dapagliflozin + Metformin auf den Daten aus RCT basieren.

Die herangezogenen Studien wurden mit der freien Kombination von Dapagliflozin + Metformin durchgeführt. Bioäquivalenzstudien zeigten, dass die Kombinationstherapie von Metformin und Dapagliflozin (Xigduo[®]) gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (European Medicines Agency (EMA), 2014). Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Zusatznutzenbewertung von Xigduo[®] 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 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien werden wie folgt definiert und begründet:

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der Zielpopulation (Kodierung B), für die Dapagliflozin + Metformin (Xigduo[®]) zugelassen ist (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014): erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die trotz Diät und Bewegung sowie einer Behandlung mit Insulin allein oder mit Insulin und einem oder zwei OAD einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Zielpopulation betrachtet, d. h. Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m², ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika, welche eine Metformindosierung erhielten, die unter Verwendung der zugelassenen Wirkstärken der fixen Kombination von Dapagliflozin + Metformin Xigduo[®] erreichbar ist (≥ 1.700 mg Metformin täglich).

Intervention: Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin in der unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Kombinationstherapie erreichbaren Dosierung (2 x täglich Dapagliflozin 5 mg mit 850 mg bzw. 1000 mg Metformin) *mit* Insulin.

Im Rahmen der Zulassung konnte anhand von drei Bioäquivalenzstudien gezeigt werden, dass die fixe Kombination (Xigduo[®]) äquivalent zu der freien Kombination aus Dapagliflozin und Metformin ist (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014; European Medicines Agency (EMA), 2014). Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Xigduo[®] herangezogen werden.

Daher können die genannten Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Xigduo[®] herangezogen werden.

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegten Therapie: eine Kombinationsbehandlung mit Metformin und Humaninsulin (Brunschier,E, 2011; Hein,B, 2012b). Es werden Studien in die Nutzenbewertung einbezogen, die die in Deutschland zugelassene und verfügbare Formulierung von Metformin verwenden. Für die Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Modul 3B, Abschnitte 3.1.1 und 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 aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Todesfälle
- HbA1c*
- Blutdrucksenkung*
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Veränderung der täglichen Insulindosis

* Surrogatendpunkt

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

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

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

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

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

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren oralen Antidiabetika, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. ¹
E2	Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin und Metformin in Kombination mit Insulin ²
E3	Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin + Insulin
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 ³
Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation	Patienten mit anderen Diabetes-Typen und behandlungsnaive Patienten bzw. Patienten ohne Insulinbehandlung
A2	Vergleichstherapie	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
A3	Studientypen	Nichtrandomisierte Studien, Review-Artikel, <i>Case Reports</i>
A4	Studiendauer	<24 Wochen
A5	Publikationstyp	Kein Bericht verfügbar
<p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials.</p> <p>¹ Unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥60 mL/min/1,73 m² oder Kreatininclearance ≥60 mL/min und Patienten, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren (Präzisierung der Population gemäß Zulassung Dapagliflozin (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014)).</p> <p>² Unter besonderer Berücksichtigung der erreichbaren Dosierung der fixen Kombination Xigduo[®] (Dapagliflozin 10 mg/Tag und Metformin ≥1.700 mg/Tag).</p> <p>³ Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen sind 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).

Literaturrecherche für indirekte Vergleiche

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht 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
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und *Drop-outs*

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

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

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und 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

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

³ 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.

⁴ 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.

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

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollten berücksichtigt werden:

- 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 (schwere und bestätigte symptomatische Hypoglykämien [*Cut-off* für Blutzucker ≤ 50 mg/dL])
- Gewichtsveränderungen
- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen
 - Todesfälle
- HbA1c*
- Blutdrucksenkung*
- Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle
- Veränderung der täglichen Insulindosis

* Surrogatendpunkt

In Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes werden Hypoglykämien unter der Berücksichtigung der Blutzuckersenkung (HbA1c) betrachtet. Das liegt darin begründet, dass bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel ist (IQWiG, 2009a), dabei aber berücksichtigt werden muss, dass eine intensiviertere 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 ²
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen ¹
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen ²
Nachteil	Nachteil	Schaden

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

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

Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu **Gunsten** des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c-Unterschied von >0,35 % angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Typ-2-Diabetes“ 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 Ereigniss berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

¹ 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.

² 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 explizit dargestellt (IQWiG, 2009a). Da Typ-2-Diabetes häufig mit den anderen Faktoren des sogenannten metabolischen Syndroms, wie Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert ist und viszerales Übergewicht einen gemeinsamen Risikofaktor für die Grunderkrankung (Diabetes mellitus) und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, gilt ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie in den Leitlinien als vorteilhaft und stellt somit ein

patientenrelevantes Therapieziel dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a; Inzucchi, SE et al., 2012). Daher werden Gewichtsveränderungen als patientenrelevant betrachtet.

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

Da es unter einer Insulintherapie häufig zu Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahmen kommen kann, ist die Einsparung der Insulindosis ein weiteres patientenrelevantes Therapieziel (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Es gilt dabei zu berücksichtigen, dass der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten einen Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten haben (Farmer, AJ et al., 2011).

Zur Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit werden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Todesfälle, kardiale und zerebrale Ereignisse (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse in der Studie) betrachtet (Anm.: zerebrale Ereignisse = Ereignis der MedDRA Organklasse Erkrankungen des Nervensystems werden im Folgenden Erkrankung des Nervensystems genannt).

Da im Verlauf einer Dapagliflozin + Metformin-Behandlung in den klinischen Studien ein erhöhtes Auftreten von Anzeichen für Genital- / bzw. Harnwegsinfektionen beobachtet wurde, werden in Ergänzung zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse die Gesamtrate der Genitalinfektionen und die Gesamtrate der Harnwegsinfektionen als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ergänzend dargestellt.

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

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

Zur Untersuchung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurden zusätzlich Daten aus dem *IMS[®] Disease Analyzer* (Analysezeitraum 07/201206/2013) ausgewertet (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013). Der *IMS[®] 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 + Insulin ≥ 1.700 mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitoren, Glinide, Sulfonylharnstoffe, Glitazone) behandelt wurden. Folgende Parameter wurden ausgewertet (jeweils Mittelwert, SD): Alter, Geschlecht, Gewicht, Body Mass Index. 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 ≥ 1.700 mg) hatten. Bei diesen Patienten wurden HbA1c und FPG (Mittelwert, SD) bei Umstellung auf die neue Therapie ausgewertet.

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 Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

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

⁶ 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.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ 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.

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

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

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

Folgende Sensitivitätsanalysen werden im Ergebnisteil adressiert: zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik werden neben den *Repeated-Measurements*-Analysen für die Population mit einer Insulindosiserhöhung auch die primär geplanten Analysen für die Patienten ohne Insulindosiserhöhung (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; ≥ 65 bis <75 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Ländereffekte
- Nüchternblutzucker (FPG) bei Randomisierung (<160 mg/dL; ≥ 160 mg/dL)

Da in den Zentren nur einzelne Patienten betrachtet wurden (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum), werden Zentreffekte 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.

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

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. 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“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, 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 ist¹².

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

⁸ 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.

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

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

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

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

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

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D1690C00006 (NCT00673231)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase I: 24 Wochen Verlängerungsphase II: 56 Wochen	Dapagliflozin (2,5 mg (48 und 56 Wochen / 5 mg 48 Wochen / 10 mg 48 und 56 Wochen 1xtgl.) add on zu Insulin vs. Placebo add on zu Insulin Studienteilnehmer, die mit 5 mg Dapagliflozin während der randomisierten Phase (24 Wochen) und in der ersten Verlängerungsphase (24 Wochen) behandelt wurden, wurden in der

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Verlängerungsphase II (56 Wochen) auf 10 mg Dapagliflozin umgestellt. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen mit einem HbA1c $\geq 7,5$ % und $\leq 10,5$ % und mit einer stabilen Insulintherapie von mindestens 30 iU pro Tag (entweder ohne Kombination mit einem anderen OAD oder in Kombination mit einem OAD in konstanter Dosierung)
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.
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.
D1693C00001* (NCT01730534)	Nein	Ja	Laufend	6 Jahre	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) vs. Placebo Patienten waren bereits auf andere Antidiabetika eingestellt.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MB102-009 (NCT00357370)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg oder 20 mg, 1xtgl.) vs. Placebo Hintergrundmedikation mit Insulin und ein oder zwei Antidiabetesmedikationen (Metformin and/oder Pioglitazon oder Rosiglitazon)
MB102-045 (NCT00831779)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin (5 mg/Tag) +Vorbehandlung vs. Placebo+Vorbehandlung Die eingeschlossenen Patienten sollten entweder Metformin ODER Metformin+Insulin für mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn erhalten haben.
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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus in Tabelle 4–4 ist zum 20.11.2013 abgebildet.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D1693C00001	Studie läuft noch. Falsche Patientenpopulation und falsche Vergleichstherapie.
MB102-009	Zu geringe Studiendauer und falsche Vergleichstherapie.
MB102-045	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.

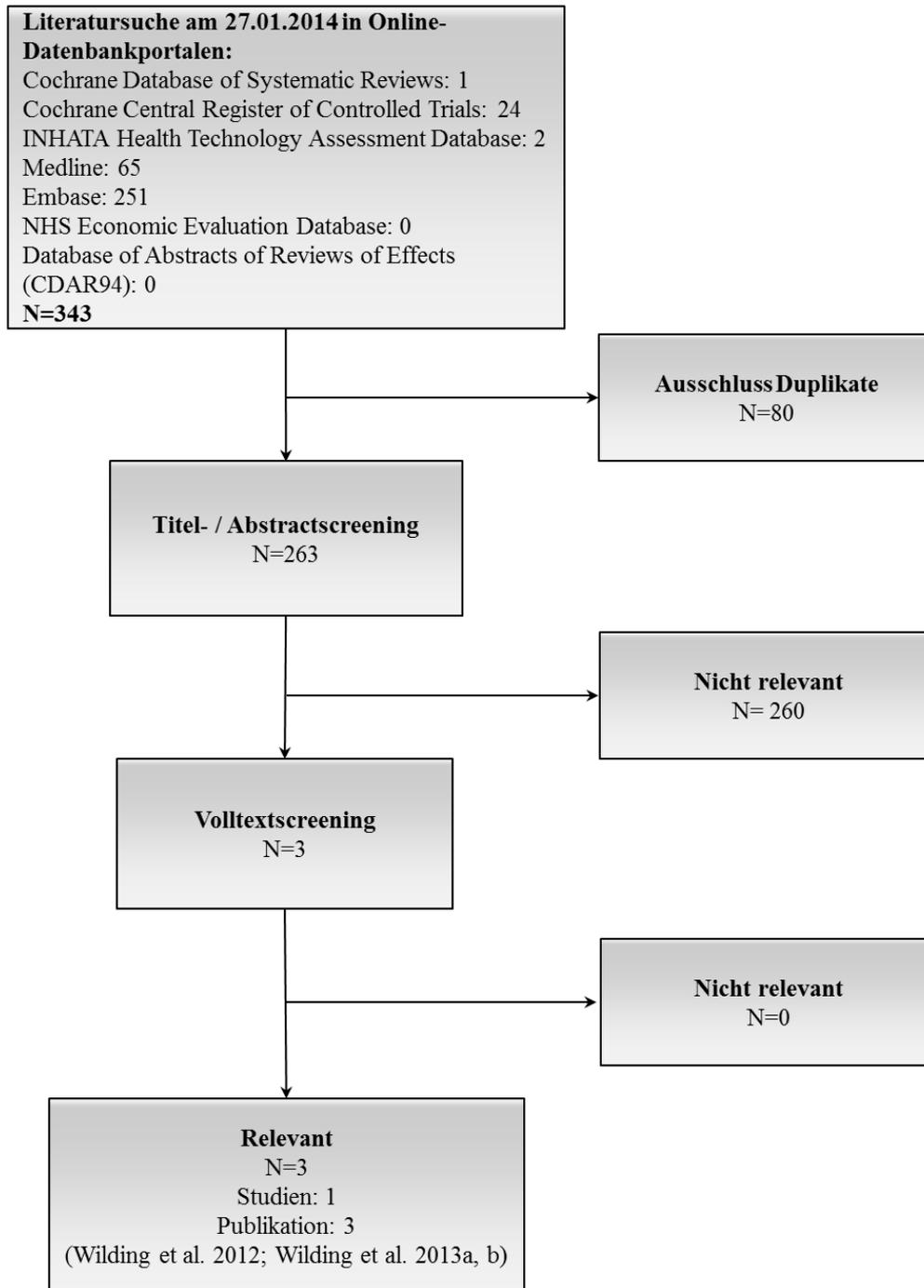


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter Studien zu Dapagliflozin + Metformin mit Insulin 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 Duplikateeliminierung das Release Date (RD) auf den Zeitraum 16.09.2013 bis 08.11.2013 bzw. 08.11.2014 bis 27.01.2014 eingeschränkt. Eine automatisierte Duplikateliminiierung 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 260 von den 263 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden Publikationen, 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 3 relevante Publikationen (zur Studie D1690C00006) (Wilding,JP et al., 2012; Wilding,JP et al., 2013a; Wilding,JP et al., 2013b):

- Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2013a
- Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 2012/03/21: 405-415.
- Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. [Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013b; 138 Suppl 1: S27-S38.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4–6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
D1690C000 06	clinicaltrials.gov [NCT00673231] (AstraZeneca et al., 2012b) WHO ICTRP [EUCTR2007-007540-10- FI] (AstraZeneca et al., 2012a) EU Clinical Trials Register [EudraCT Number 2007- 007540-10] (AstraZeneca et al., 2008a) PharmNetBund [EudraCT Number 2007- 007540-10] (AstraZeneca et al., 2008b)	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
D1690C000 18	<p>clinicaltrials.gov [NCT01031680] (AstraZeneca et al., 2012c)</p> <p>WHO ICTRP [NCT01031680] (AstraZeneca et al., 2012d)</p> <p>EU Clinical Trials Register [EudraCT Number 2009- 016791-71] (AstraZeneca et al., 2010b)</p> <p>PharmNetBund [EudraCT Number 2009- 016791-71] (AstraZeneca et al., 2010a)</p>	ja	ja	abgeschlossen
D1690C000 19	<p>clinicaltrials.gov [NCT01042977] (AstraZeneca et al., 2012c)</p> <p>WHO ICTRP [NCT01042977] (AstraZeneca et al., 2012e)</p> <p>EU Clinical Trials Register [EudraCT Number 2009- 017061-28] (AstraZeneca et al., 2010c)</p> <p>PharmNetBund [EudraCT Number 2009- 017061-28] (AstraZeneca et al., 2010d)</p>	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 4–7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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 ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
D1690C 00006	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2010a; AstraZeneca, 2010b; AstraZeneca, 2012a)	ja (AstraZeneca et al., 2008a; AstraZeneca et al., 2008b; AstraZeneca et al., 2012a; AstraZeneca et al., 2012b)	ja (Wilding,JP et al., 2012; Wilding,JP et al., 2013a; Wilding,JP et al., 2013b)
D1690C 00018	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2011a; AstraZeneca, 2012b; AstraZeneca, 2013a)	ja (AstraZeneca et al., 2010a; AstraZeneca et al., 2010b; AstraZeneca et al., 2012c; AstraZeneca et al., 2012d)	nein
D1690C 00019	nein	ja	nein	ja (AstraZeneca, 2011b; AstraZeneca, 2012c; AstraZeneca, 2013b)	ja (AstraZeneca et al., 2010c; AstraZeneca et al., 2010d; AstraZeneca et al., 2012e; AstraZeneca et al., 2012f)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

Aus dem Studienpool ist ersichtlich, dass drei Studien von Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca für die Bewertung des Zusatznutzens in der Zielpopulation zur Verfügung stehen:

- die Studie D1690C0006 (Insulin ± OAD + Dapagliflozin gegen Insulin ± OAD, d. h. unabhängig von der Einnahme weiterer OAD) und
- die gepoolten Daten aus den Studien D1690C00018 und D1690C00019.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1690C00018*	RCT doppelblind, parallel, altersstratifiziert, placebokontrolliert multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Typ-2- Diabetes und einer kardiovaskulären Erkrankung und Hypertonie, deren Blutzuckerwert mit ihrer antidiabetischen Medikation nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c \geq 7,5 % und \leq 10,5 %)	Antidiabetische Medikation + Placebo (n=459) Antidiabetische Medikation + Dapagliflozin 10 mg (n=455)	<i>Lead-in</i> Placebo: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase I: 28 Wochen Verlängerungsphase II: 52 Wochen <i>Safety Follow-up</i> : 3 Wochen	International 2/2010 – 12/2011	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: HbA1c-Änderung in Woche 52 und 104 im Vergleich zum Ausgangswert Gewichtsveränderung in Woche 24, 52 und 104 im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl der Patienten mit Insulindosisreduktion Anzahl Hypoglykämien Kardiale und Erkrankungen des Nervensystems Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1690C00019*	RCT doppelblind, parallel, altersstratifiziert, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer kardiovaskulären Erkrankung, deren Blutzuckerwert mit ihrer antidiabetischen Medikation nicht ausreichend kontrolliert werden kann (HbA1c $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$)	Antidiabetische Medikation + Placebo (n=482) Antidiabetische Medikation + Dapagliflozin 10 mg (n=480)	<i>Lead-in</i> Placebo: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase I: 28 Wochen Verlängerungsphase II: 52 Wochen <i>Safety Follow-up</i> : 3 Wochen	International 3/2010 – 12/2011	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert Patientenrelevante sekundäre Ziele sowie weitere Endpunkte: HbA1c-Änderung in Woche 52 und 104 im Vergleich zum Ausgangswert Gewichtsveränderung in Woche 24, 52 und 104 im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl der Patienten mit Insulindosisreduktion Anzahl Hypoglykämien Kardiale und Erkrankungen des Nervensystems Unerwünschte Ereignisse
* Diese 2 Studien wurden <i>post-hoc</i> gepoolt und anhand der vom G-BA vorgegebenen Vergleichstherapie analysiert (D1690C00018/19).						
Anmerkung: Für die Nutzenbewertung wurde die Subpopulation Dapagliflozin + Metformin <i>add-on</i> zu Insulin versus Metformin + Insulin betrachtet. Dabei wurden nur Daten der Patienten ausgewertet, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1.700 mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten haben.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D1690C00006	Insulin (≥ 30 IE) mit oder ohne 1-2 OAD* + Dapagliflozin (2,5 / 5 oder 10 mg)	Insulin (≥ 30 IE) mit oder ohne 1-2 OAD* + Placebo	Patienten mussten für mindestens 8 Wochen eine gleichbleibende Dosis von Insulin und den bis zu 2 OAD einnehmen. <i>Enrollment-Phase:</i> 1 Woche <i>Behandlung:</i> 24 Wochen <i>Verlängerungsphase I:</i> 24 Wochen (danach wechselten die Patienten mit Dapagliflozin 5 mg zu der Gruppe mit Dapagliflozin 10 mg) <i>Verlängerungsphase II :</i> 56 Wochen <i>Follow-up-Phase:</i> 3 Wochen
D1690C00018/19	Antidiabetische Medikation** + Dapagliflozin 10 mg	Antidiabetische Medikation** + Placebo	<i>Lead-in Placebo:</i> 2 Wochen <i>Behandlungsphase:</i> 24 Wochen <i>Verlängerungsphase I:</i> 28 Wochen <i>Verlängerungsphase II:</i> 52 Wochen <i>Safety Follow-up:</i> 3 Wochen
<p>* 39,9 % der Patienten erhielten in Kombination zu Insulin Metformin alleine, 5,8 % Metformin + Sulfonylharnstoff; 0,5 % Metformin + Glitazon, 0,6 % Metformin + andere OAD und 3,2 % andere OAD ** 56,4 % der gesamten Studienpopulation erhielt Insulin als antidiabetische Medikation; 25,5 % der Patienten in Kombination zu Insulin erhielten Metformin, 6,9 % Metformin + Sulfonylharnstoff; 0,7 % Metformin + Glitazon, 1,9 % Metformin + andere OAD und 2,7 % andere OAD</p>			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Ge- schlecht w /m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1690C00006					
Insulin \pm OAD + Dapagliflozin 10 mg	194	59,3 (8,75)	55,2 / 44,8	33,41 (5,06)	94,52 (16,79)
Insulin \pm OAD \pm Metformin + Placebo	193	58,8 (8,61)	50,8 / 49,2	33,14 (5,86)	94,48 (19,82)
D1690C00018					
Antidiabetische Medikation+ Dapagliflozin 10 mg	455	62,8 (6,97)	32,1 / 67,9	32,60 (5,85)	92,63 (20,50)
Antidiabetische Medikation + Placebo	459	63,0 (7,66)	31,4 / 68,6	32,88 (6,05)	93,59 (19,47)
D1690C00019					
Antidiabetische Medikation + Dapagliflozin 10 mg	480	63,9 (7,60)	33,1 / 66,9	32,98 (5,35)	94,53 (17,80)
Antidiabetische Medikation + Placebo	482	63,6 (7,02)	33,0 / 67,0	32,70 (5,71)	93,23 (16,84)
BMI: <i>Body-Mass-Index</i> , SD: Standardabweichung					

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

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetes- dauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Dauer der Insulin- behandlung (Jahre) Mittelwert (SD)	Anteil der Patienten mit OAD / keine OAD (%)
D1690C00006					
Insulin ± OAD + Dapagliflozin 10 mg	194	8,53 (0,82)	14,15 (7,32)	6,34 (5,65)	50,5/ 49,5
Insulin ± OAD ± Metformin + Placebo	193	8,47 (0,77)	13,54 (7,28)	5,90 (5,91)	50,3 / 49,7
D1690C00018					
Antidiabetische Medikation + Dapagliflozin 10 mg	455	8,18 (0,84)	12,55 (8,67)	3,10 (4,28)	83,3* / 16,7
Antidiabetische Medikation + Placebo	459	8,08 (0,80)	12,32 (8,17)	3,01 (4,11)	83,2* / 16,8
D1690C00019					
Antidiabetische Medikation + Dapagliflozin 10 mg	480	8,04 (0,76)	13,49 (8,19)	3,18 (4,08)	81,5*/18,5
Antidiabetische Medikation + Placebo	482	8,08 (0,80)	12,98 (8,37)	3,06 (3,91)	79,2* / 20,8

*OAD und OAD + Insulin

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

Studie Gruppe	N	Anzahl der Studienabbrecher n (%)		
D1690C00006		Nach 24 Wochen	Nach 48 Wochen	Nach 104 Wochen
Insulin ± OAD + Dapagliflozin 10 mg	196	18 (9,2)	25 (11,8)	31 (15,8)
Insulin ± OAD ± Metformin + Placebo	197	29 (14,7)	40 (20,3)	54 (27,4)
D1690C00018		Nach 24 Wochen	Nach 52 Wochen	Nach 104 Wochen
Antidiabetische Medikation + Dapagliflozin 10 mg	462	57 (12,4)	112 (24,2)	130 (28,1)
Antidiabetische Medikation + Placebo	460	58 (12,6)	103 (22,3)	124 (27,0)
D1690C00019		Nach 24 Wochen	Nach 52 Wochen	Nach 104 Wochen
Antidiabetische Medikation + Dapagliflozin 10 mg	482	41 (8,4)	101 (21,0)	121 (25,1)
Antidiabetische Medikation + Placebo	483	55 (11,4)	94 (19,5)	116 (24,0)

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulationen waren in allen drei Studien zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich.

In der D1690C00006-Studie gab es unter Therapie mit Insulin ± OAD + Dapagliflozin 10 mg verglichen mit Insulin ± OAD ± Metformin + Placebo weniger Studienabbrecher. In den Studien D1690C00018 und D1690C00019 war die Anzahl der Studienabbrecher zwischen den Therapiearmen vergleichbar.

Für die Bewertung wurden lediglich Ergebnisse der Teilpopulation betrachtet, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Xigduo[®]) erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1.700 mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat. Die Daten für diese zum Zweck der Nutzenbewertung *post-hoc* ausgewertete Teilpopulation aus den Studien D1690C0006 sowie D1690C00018 und D1690C00019 werden im Folgenden dargestellt. Die Daten von D1690C00018 und D1690C00019 wurden gepoolt und für dieses Dossier *post-hoc* analysiert.

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittel- wert (SD)	Geschlecht w / m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
D1690C00006					
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	57	58,3 (6,77)	31 (54,4) / 26 (45,6)	33,18 (5,11)	96,47 (16,30)
Placebo + Metformin + Insulin	54	57,8 (8,09)	25 (46,3) / 29 (53,7)	34,42 (5,35)	97,14 (15,48)
D1690C00018/19					
Dapagliflozin + antidiabetische Medikation	112	61,3 (5,95)	41 (36,6) / 71 (63,4)	33,10 (4,57)	93,53 (16,96)
Placebo + antidiabetische Medikation	109	61,3 (6,06)	42 (38,5) / 67 (61,5)	33,23 (5,00)	94,56 (16,51)
BMI: <i>Body-Mass-Index</i> , SD: Standardabweichung D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j): Tabellen S. 1, 4 D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013f): Tabellen S. 1, 6					

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

Studie Gruppe	N	Baseline HbA1c (%) Mittelwert (SD)	Diabetes-dauer (Jahre) Mittelwert (SD)	Dauer der Insulin- behandlung (Jahre) Mittelwert (SD)
D1690C00006				
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	57	8,48 (0,74)	13,71 (6,95)	4,65 (3,98)
Placebo + Metformin + Insulin	54	8,44 (0,72)	12,93 (7,26)	5,05 (4,51)
D1690C00018/19				
Dapagliflozin + antidiabetische Medikation	112	8,26 (0,77)	15,86 (7,84)	2,35 (3,16)
Placebo + antidiabetische Medikation	109	8,21 (0,75)	15,03 (7,73)	2,62 (3,32)
SD: Standardabweichung D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j): Tabellen S. 6, 7 D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013f): Tabellen S. 7, 9				

In der D1690C00006-Studie lag das durchschnittliche Alter in den Behandlungsgruppen der Zielpopulation bei 58,3 / 57,8 Jahren, das mittlere Gewicht bei 96,5 / 97,1 kg, der mittlere BMI bei 33,2 / 34,4 kg/m² und der HbA1c-Ausgangswert bei 8,48 / 8,44 %. Der Anteil der Frauen (54,4 / 46,3 %) sowie die durchschnittliche Krankheitsdauer (13,7 / 12,9 Jahre) und die durchschnittliche Dauer der Insulinbehandlung (4,65 / 5,05 Jahre) waren in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar.

In den gepoolten Daten der D1690C00018/19-Studien lag das durchschnittliche Alter in beiden Behandlungsgruppen der Zielpopulation bei 61,3 Jahren. Das mittlere Gewicht lag bei 93,5 / 94,6 kg, der mittlere BMI bei 33,1 / 33,2 kg/m² und der HbA1c-Ausgangswert bei 8,26 / 8,21 %. Der Anteil der Frauen war geringer als in der D1690C00006-Studie aber in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (36,6 / 38,5 %). Die durchschnittliche Krankheitsdauer (15,9 / 15,0 Jahre) sowie die durchschnittliche Dauer der Insulinbehandlung (2,4 / 2,6 Jahre) waren in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar. Letztere war allerdings in diesen beiden Studien geringer als in der D1690C00006-Studie.

Damit entsprechen die Charakteristika der Zielpopulation auch den Charakteristika der mit dem *IMS[®] Disease Analyzer* ausgewerteten Patienten in Deutschland, die mit Metformin + Insulin ≥ 1.700 mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Sulfonylharnstoff, Glitazon) behandelt wurden (n=302): Die dort beschriebenen Patienten waren im Mittel 62,5 Jahre (SD: 64,0) alt, wogen durchschnittlich 96,6 kg (SD: 20,6; n=59) und hatten einen mittleren BMI von 33,8 kg/m² (SD: 5,9; n=56). Der Anteil der Frauen lag bei 42 %. 44 Patienten, die mit Metformin + Insulin ≥ 1.700 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: 60,3 Jahre, SD: 9,7), Geschlecht (48 % weiblich), Gewicht (Mittelwert: 100,6 kg, SD: 25,8; n=7) und BMI (Mittelwert: 32,8 kg/m², SD: 5,2; n= 7) 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.

Die **Studie D1690C00006** war eine 24-wöchige internationale, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit einer Verlängerungsphase I von 24 Wochen und einer Verlängerungsphase II von 56 Wochen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin mit einer Insulintherapie (mit zusätzlicher Einnahme von bis zu 2 OAD) zu untersuchen. Eingeschlossen wurden Typ-2-Diabetes-Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c $\geq 7,5$ % und $\leq 10,5$ %), die bereits eine Insulintherapie (≥ 30 IE/Tag für ≥ 8 Wochen vor Studienbeginn) erhielten. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand ihrer vorhergehenden Einnahme weiterer OAD. Während der *Enrollment*-Phase der Studie wurde darauf geachtet, dass maximal 60 % der Studienpopulation aus Patienten bestand, die bereits mindestens ein OAD einnahmen. Dieses

Vorgehen sollte sicherstellen, dass eine adäquate Anzahl an Patienten mit Insulinmonotherapie eingeschlossen wurde, wie von der EMA vorgegeben. Der Anteil der Patienten mit OAD betrug in jeder Behandlungsgruppe ungefähr 50 %. Von diesen Patienten erhielten 93,5 % Metformin alleine (80 %) oder in Kombination mit einem weiteren OAD (13,5 %).

Die einwandfreie Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin setzt eine vergleichbare und standardisierte Therapie der beiden Behandlungsgruppen voraus. Daher sollten Dosismodifikationen der Studienmedikation und begleitender OAD auf ein Minimum reduziert werden (möglichst nur bei Hypoglykämie oder bei Erreichen definierter Rescuerkriterien). Insulinauftitration war somit nur innerhalb definierter Grenzwerte zur Sicherstellung der adäquaten Behandlung der Patienten möglich. Das Studiendesign berücksichtigte damit sowohl die Erfordernisse der Patienten als auch die Generierung belastbarer Evidenz gemäß EMA, die in ihrer Guideline Folgendes für das Studiendesign zur Untersuchung antidiabetischer Therapien vorgibt: *„Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons (primarily reduction of insulin dose due to hypoglycaemia). Rescue criteria should be predefined to ensure that patients will not sustain prolonged periods of poor glycaemic control.“* (European Medicines Agency (EMA), 2012).

Primärer Endpunkt der Studie D1690C00006 war die adjustierte absolute Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Woche 24.

Sekundäre Endpunkte waren u. a.

- die adjustierte absolute Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Woche 24,
- die adjustierte absolute Veränderung der mittleren täglichen Insulindosis zwischen Studienbeginn und Woche 24,
- der Anteil der Patienten mit Reduktion der mittleren Insulindosis ≥ 10 % während der 24-wöchigen Doppelblindphase,

Zusätzlich erfasst und ausgewertet wurden weitere Parameter hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle und des Körpergewichts, sowie Sicherheitsparameter wie Laborwerte, EKG, Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck und unerwünschte Ereignisse inklusive der Hypoglykämien sowie der kardialen und Erkrankungen des Nervensystems (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, SOC für kardiale Ereignisse bzw. Erkrankungen des Nervensystem). Die in der Behandlungsphase von 24 Wochen (AstraZeneca, 2010a) erfassten Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter wurden auch in den Verlängerungsphasen bis nach 48 (AstraZeneca, 2010b) und 104 Wochen (AstraZeneca, 2012a) bestimmt

Die **Studien D1690C00018** und **D1690C00019** waren 24-wöchige internationale, randomisierte, parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien (AstraZeneca, 2011a; AstraZeneca, 2011b) mit einer Verlängerungsphase I von 28 Wochen (AstraZeneca, 2012b; AstraZeneca, 2012c) und einer Verlängerungsphase II von 52 Wochen (AstraZeneca, 2013a; AstraZeneca, 2013b), um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo mit anderen antiglykämischen Therapien zu untersuchen. Eingeschlossen wurden Typ-2-Diabetes Patienten (Männer ≥ 45 Jahre, Frauen ≥ 50 Jahre) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ($HbA1c \geq 7,2\%$ und $\leq 10,5\%$) und kardiovaskulärer Erkrankung, die seit mind. 8 Wochen entweder mit 1-2 OAD oder Insulin + OAD oder Insulin alleine therapiert wurden. Bei Studie **D1690C00018** war zusätzlich Hypertonie als Einschlusskriterium definiert. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand des Alters (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre), Insulintherapie (ja; nein) und der Zeit seit dem ersten kardiovaskulären Ereignis (> 1 Jahr; ≤ 1 Jahr). Analog der Studie D1690C00006 sollten auch hier Dosismodifikationen der antiglykämischen und begleitenden Medikation auf ein Minimum reduziert werden (möglichst nur bei Hypoglykämie oder bei Erreichen definierter Rescuerkriterien). Der Anteil der Patienten mit OAD betrug in jeder Behandlungsgruppe 83,4 % bzw. 80,3 %. Von diesen Patienten erhielten 74,5 % bzw. 72,9 % Metformin alleine (47,1 % bzw. 53,9 %) oder in Kombination mit einem weiteren OAD (27,4 % bzw. 19 %).

Primäre Endpunkte der Studien D1690C00018 und D1690C00019 waren

- die adjustierte absolute Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Woche 24,
- Anteil der Patienten mit einer Veränderung des HbA1c $\geq 0,5\%$ und des Körpergewichts $\geq 3\%$ und des systolischen Blutdrucks ≥ 3 mmHg zwischen Studienbeginn und Woche 24 (=Responder).

Sekundäre Endpunkte waren u. a.

- die adjustierte absolute Veränderung des systolischen Blutdrucks zwischen Studienbeginn und Woche 24
- die adjustierte prozentuale Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Woche 24
- Anteil der Patienten mit $BMI \geq 27$ kg/m² und einer Veränderung des Körpergewichts $\geq 5\%$ zwischen Studienbeginn und Woche 24.

Zusätzlich erfasst und ausgewertet wurden weitere Parameter hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle und des Körpergewichts, Insulindosisreduktionen, sowie Sicherheitsparameter wie Laborwerte, EKG, Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck und unerwünschte Ereignisse inklusive der Hypoglykämien sowie der kardialen und Erkrankungen des Nervensystems (im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse, SOC für kardiale Ereignisse bzw. Erkrankungen des Nervensystem). Die in der

Behandlungsphase von 24 Wochen erfassten Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter wurden auch in den Verlängerungsphasen bis nach 52 und 104 Wochen bestimmt.

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

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 im Abschnitt 4.3.1.3.1 detailliert ausgeführt - Folgendes:

Die in allen drei Studien als primärer Endpunkt erfasste absolute Veränderung des **HbA1c** zwischen Baseline und Woche 24, 48/52 und 104 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 Bereich wider, wurde hier aber nur zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, berücksichtigt. Die *post-hoc*-Auswertung der Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie gewährleistet mit dem gewählten *Cut-off* eines Blutzuckerwertes ≤ 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 ≤ 70 mg/dL basierenden EMA-Kriterien (European Medicines Agency (EMA), 2012), welche der G-BA bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien als zu erhebenden Endpunkt aufführte (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012).

Die **Gewichtsreduktion** ist ein Bestandteil der in der NVL definierten individuellen Therapieziele. Als Orientierungsgrößen nennt die NVL eine Gewichtsreduktion um etwa 5 % bei Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m² und eine Reduktion um 10 % für Patienten mit einem höheren BMI (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Die in den Studien D1690C0006 bzw. D1690C00018/19 untersuchte Veränderung des Gewichts unter der zu bewertenden Therapie gegenüber der Vergleichstherapie zwischen Baseline und den Wochen 24, 48/52 und 104 nimmt die orientierenden Ziele der NVL auf.

Die NVL nennt die **arterielle Hypertonie** unter den mit Typ-2-Diabetes häufig assoziierten Risikofaktoren, deren Behandlung zur Senkung der Morbidität und Mortalität an makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen wichtig sei (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). 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 untersuchte

Blutdrucksenkung als Differenz des systolischen und diastolischen Blutdruckes zu Woche 24, 48/52 und 104 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn entspricht den Empfehlungen der NVL und orientiert sich hinsichtlich der Erhebung an den Empfehlungen der AkdÄ.

Die in allen drei Studien erfasste Änderung der mittleren täglichen **Insulindosis** zwischen *Baseline* und Woche 24, 48/52 und 104, sowie die Erfassung der Anzahl der Patienten mit einer mindestens 10 %-igen **Insulindosisreduktion** entspricht den Empfehlungen der NVL zur Kombinationstherapie mit Insulin und OAD: Diese sieht die Vorteile bei Kombination von Insulin mit Metformin und GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. SGLT-2-Inhibitoren in einer Insulineinsparung, einem niedrigen Hypoglykämierisiko und einer Verminderung der Gewichtszunahme (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Die Patienten mit Änderungen der Insulindosis verblieben in den Studien und wurden in den Analysen im Nutzendossier explizit berücksichtigt, so dass die Daten der Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen.

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, 2013). Hinsichtlich der im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse nach SOC ausgewiesenen kardialen und Erkrankungen des Nervensystems, die zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet wurden, gilt im Besonderen, dass die NVL empfiehlt, bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie Belege der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte zu berücksichtigen. 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). Eine dem entsprechende Präzisierung hinsichtlich zu erhebender Endpunkte findet sich auch in der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012). Diese sind in den im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse nach SOC ausgewiesenen kardialen und Erkrankungen des Nervensystems enthalten, die somit die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und die vom G-BA definierten Endpunkte aufnehmen.

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.

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			
D1690C00006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1690C00018	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1690C00019	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Gesamt-mortalität	Folge-komplikationen	Systolischer und diastolischer Blutdruck	Gewichts-veränderung	Stationäre Behandlungen
D1690C00006 (inkl. Verlängerungen I+II)	nein*	ja**	ja	ja	nein
D1690C00018/19 (inkl. Verlängerungen I+II)	nein*	ja**	ja	ja	nein
<p>* Mortalität war nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Insgesamt gab es zwei Todesfälle in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin (10 mg)-Gruppe in den D1690C00018/19-Studien nach 104 Wochen (keinen Todesfall in der Vergleichsgruppe) (Zielpopulation).</p> <p>** Kardiale Ereignisse und Erkrankungen des Nervensystems wurden zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet. Andere Folgekomplikationen wurden nicht berücksichtigt.</p>					

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

Studie	Hyper-osmolare bzw. keto-azidotische Komata	Hypo-glykämien	Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c)	Veränderung der täglichen Insulindosis	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapiezufriedenheit
D1690C00006 (inkl. Verlängerungen I+II)	nein	ja	ja*	ja	ja	nein	nein
D1690C00018/19 (inkl. Verlängerungen I+II)	nein	ja	ja*	ja	ja	nein	nein
<p>* Inklusive Studienabbrüche wegen unzureichender Blutzuckerkontrolle oder Insulindosiserhöhung aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle</p>							

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu einigen der Zielgrößen liegen keine relevanten Studien mit diesbezüglich adequaden 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

Für die Betrachtung des Zusatznutzens wurde die Subpopulation Dapagliflozin + Metformin mit Insulin versus Metformin + Insulin aus der Studie D1690C00006 sowie den gepoolten Daten aus den Studien D1690C00018 und D1690C00019 differenziert betrachtet. Alle im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden jeweils für die Patienten dargestellt, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin (Xigduo[®]) erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1.700 mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten haben. Des Weiteren wurden nur die Patienten betrachtet für welche Dapagliflozin zugelassen ist (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014), also erwachsene Patienten < 75 Jahre mit einer $eGFR \geq 60$ mL/min/1,73 m² oder Kreatininclearance ≥ 60 mL/min und Patienten, die nicht mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren. Die Daten für diese Zielpopulation wurden für diese Nutzenbewertung *post-hoc* analysiert.

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des HbA1c) - LOCF“ war der primäre Endpunkt sowohl der Studie D1690C00006 wie auch der Studien D1690C00018/19 und wurde anhand der Differenz der HbA1c-Werte zu Woche 24 zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte. Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Als

weitere Operationalisierung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle wurden Studienabbrüche oder eine Erhöhung der Insulindosis aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle in beiden Behandlungsgruppen dargestellt. Eine unzureichende glykämische Kontrolle lag in der Studie vor, wenn folgende Messwerte zu bestimmten Visiten festgestellt wurden:

D1690C00006: FPG >240 mg/dL Visite 3+4+5+6; FPG >220 mg/dL Visite 7+8+9; FPG >180 mg/dL Visite 10+11+12. Diese Werte mussten vom Zentrallabor bestätigt und ein erneuter Test innerhalb von drei Tagen durchgeführt werden. Dieselben *Cut-off* Werte galten auch für das SMBG, wenn mindestens drei Nüchtern-Blutzuckerselbstkontrollen (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG) im Patiententagebuch dokumentiert wurden. Für die Visiten 10, 11 and 12 galt zusätzlich ein *Cut-off* für den HbA1c von >8 %.

D1690C00018: FPG >270 mg/dL Visite 4-6, >240 mg/dL Visite 6-7, >200 mg/dL Visite 7-9, HbA1c >8,0 % Visite 9-13, HbA1c >7,5 % Woche 52-65, HbA1c >7,0 % Woche 65 -104.

D1690C00019: FPG >270 mg/dL Visite 4-6, >240 mg/dL Visite 6-7, >200 mg/dL Visite 7-9, HbA1c >8,0 % Visite 9-13, HbA1c >7,5 % Woche 52-65, HbA1c >7,0 % Woche 65 -104.

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

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

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

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

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

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

		Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert ^o % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert ^o % (SE)
D1690C00006	Dapagliflozin + Metformin + Insulin			Placebo + Metformin + Insulin				
24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung								
	53		7,57 (0,82)	-0,98 (0,10)	51		8,10 (0,97)	-0,36 (0,10)
48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung								
	50		7,48 (0,83)	-1,09 (0,11)	45		7,96 (0,88)	-0,42 (0,11)
104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung								
	40		7,66 (0,84)	-0,94 (0,11)	34		7,92 (0,80)	-0,45 (0,12)
24 Wochen*								
	57	8,48 (0,74)	7,58 (0,83)	-0,91 (0,09)	54	8,44 (0,73)	8,10 (0,92)	-0,37 (0,09)
24 Wochen**								
	49		7,56 (0,82)	-0,89 (0,09)	43		7,93 (0,88)	-0,38 (0,10)
48 Wochen**								
	43		7,40 (0,84)	-0,97 (0,10)	28		7,84 (0,88)	-0,36 (0,12)

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

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

		Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95 %-KI]	
	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert ^o % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert ^o % (SE)	
104 Wochen**									
	27		7,53 (0,82)	-0,90 (0,13)	17		8,05 (0,94)	-0,02 (0,15)	-0,88 (0,20) [-1,28; -0,49] [§]
D1690C00018/19	Dapagliflozin + Metformin + Insulin			Placebo + Metformin + Insulin					
24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
	103		7,91 (0,84)	-0,35 (0,08)	94		8,36 (0,99)	0,08 (0,079)	-0,43 (0,11) [-0,64; -0,22] [§]
52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
	92		7,72 (0,81)	-0,50 (0,08)	82		8,19 (0,99)	0,01 (0,09)	-0,51 (0,12) [-0,75; -0,26] [§]
104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
	30		7,56 (1,00)	-0,50 (0,15)	28		7,88 (1,00)	-0,14 (0,16)	-0,36 (0,22) [-0,79; 0,08]
24 Wochen*									
	110	8,26 (0,77)	7,99 (0,87)	-0,13 (0,09)	105	8,21 (0,75)	8,46 (1,05)	0,37 (0,09)	-0,50 (0,10) [-0,70; -0,30] [§]
24 Wochen**									
	91		7,88(0,86)	-0,27 (0,08)	59		8,22 (1,02)	0,31 (0,10)	-0,58 (0,13) [-0,82; -0,33] ^{§§}

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

		Zu bewertendes Arzneimittel			Vergleichstherapie			Gruppen- unterschied Mittelwert % (SE) [95 %-KI]	
	N	Ausgangs- wert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert ^o % (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert % (SD)	Endwert Mittelwert % (SD)	Veränderung Mittelwert ^o % (SE)	
52 Wochen**									
	64		7,55 (0,73)	-0,41 (0,10)	28		8,05 (1,23)	0,38 (0,14)	-0,79 (0,17) [-1,12; -0,46] ^{§§}
104 Wochen**¹									
	7		7,16 (0,96)	-0,99 (SD: 0,83)	14		7,20 (0,62)	-0,44 (SD: 0,66)	-0,55 (0,36) [-1,25; 0,15]
<p>* LOCF - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben. ** <i>Repeated-Measurements-Analyse</i>- Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben. ^o Adjustiert bezüglich des HbA1c Ausgangswertes; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung ¹ Anmerkung: aufgrund zu geringer Patientenzahlen wurden hier keine adjustierte mittlere Veränderung und kein SE ermittelt sondern nur Mittelwertveränderung und SD. KI: Konfidenzintervall D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j) S. 76 LOCF:(AstraZeneca, 2013i) S. 65 Woche 48: (AstraZeneca, 2013h) S. 5 D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013f) S. 10, 14, 96, 100, 105,107 §p<0,05; §§p<0,0001</p>									

Der Vergleich der Daten zur HbA1c-Reduktion von Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegen Placebo + Metformin + Insulin (inklusive Insulindosiserhöhung) innerhalb der Zielpopulation der Studie **D1690C00006** zeigte nach 24 sowie 48 bzw. 104 Wochen eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle zugunsten der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Behandlung. Auch nach Ausschluß der Patienten mit einer Insulindosiserhöhung in der LOCF (24 Wochen) bzw. der Langzeitbetrachtung bis zu 48 und 104 Wochen änderte sich das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Dapagliflozin + Metformin + Insulin nicht (*Repeated-Measurements-Analyse*).

Die gepoolten Daten der **D1690C00018/19**-Studien zeigten nach 24 sowie nach 52 Wochen eine signifikant bessere Blutzuckerkontrolle zugunsten der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Behandlung. Dieses statistisch signifikante Ergebnis zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin blieb auch nach Ausschluß der Patienten mit einer Insulindosiserhöhung in der LOCF (24 Wochen) bzw. der Langzeitbetrachtung bis zu 52 Wochen erhalten (*Repeated-Measurements-Analyse*). Nach 104 Wochen war der HbA1c numerisch stärker in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe gegenüber der Placebo + Metformin + Insulin-Gruppe reduziert (Daten mit und ohne Insulindosiserhöhung).

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

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

Studie	N	Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten n (%*) (SE)
D1690C00006		
Nach 24 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	57	4 (7,4) (3,36)
Placebo + Metformin + Insulin	54	9 (18,1) (4,99)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,38 [0,11; 1,31]
Nach 48 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	57	8 (14,7) (4,54)
Placebo + Metformin + Insulin	54	19 (37,1) (6,32)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,30 [0,12; 0,77] [§]
Nach 104 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	57	15 (27,2) (5,76)
Placebo + Metformin + Insulin	54	22 (42,9) (6,41)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,52 [0,23; 1,16]

Studie	N	Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten n (%*) (SE)
D1690C00018/19		
Nach 24 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	15 (13,3) (3,21)
Placebo + Metformin + Insulin	109	41 (38,1) (4,57)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,26 [0,13; 0,50] [§]
Nach 52 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	35 (30,9) (4,27)
Placebo + Metformin + Insulin	109	68 (62,9) (4,55)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,27 [0,16; 0,48] ^{§§}
Nach 104 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	44 (39,0) (4,53)
Placebo + Metformin + Insulin	109	70 (64,7) (4,48)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,36 [0,21; 0,62] ^{§§}
Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben. * Adjustiert nach Baseline HbA1c, falls vorhanden mit SE SE: Standardfehler; OR: <i>Odds Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j) Tabellen S. 43, 83, 139, Ergebnisse Woche 48 (AstraZeneca, 2013h) D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013f) S. 42,89, 150 §p<0,05; §§p<0,0001		

Studienabbrüche in Studie **D1690C00006** aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle oder Insulindosiserhöhungen aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle waren nach 24 und 104 Wochen tendenziell seltener unter einer Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Behandlung im Gegensatz zu einer Behandlung mit Placebo + Metformin + Insulin. Nach 48 Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Patienten, die eine Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin erhielten.

Die gepoolten Daten der **D1690C00018/19**-Studien zeigen für Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie eine signifikant niedrigere Anzahl (ca. 2-3-fach) von Studienabbrüchen aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle oder von Insulindosiserhöhungen aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle nach 24 sowie nach 52 bzw. 104 Wochen.

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>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 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-Bereich 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 den Studien D1690C00006 sowie D1690C00018/19 wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren HbA1c $\geq 7,5$ % bzw. $\geq 7,2$ % aber $\leq 10,5$ %; als primärer Endpunkt wurde die absolute Veränderung des HbA1c zwischen Baseline und Woche 24 untersucht. Der in den Studien erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Der durchschnittliche Baseline-HbA1c-Wert der Zielpopulation (D1690C00006: 8,48 % / 8,46 %; D1690C00018/19: 8,26 % / 8,21 %) ist vergleichbar mit dem HbA1c-Wert der in deutschen Praxen therapierten Patienten bei Umstellung ihrer antidiabetischen Behandlung (IMS-Daten (n=27): 8,51 % (SE: 3,68)). 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), 2012), 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4–22: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	<p>Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24/48 bzw. 104 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 oder der Blutzuckerwert <54 mg/dL war und ein Ansprechen auf eine Glukose- bzw. Glukagonadministration stattfand.</p> <p>Leichte Hypoglykämie: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen oder asymptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert von <63 mg/dL.</p> <p>Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie (patientenberichtet), ohne dass ein Blutzuckerwert gemessen wurde.</p> <p>Bestätigte Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 24/48/104 Wochen (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) <i>post-hoc</i> Berechnung</p>
D1690C00018/19	<p>Anzahl von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie innerhalb der 24/52 bzw. 104 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 oder der Blutzuckerwert <54 mg/dL war und schnell auf eine Glukose- bzw. Glukagonadministration ansprachen.</p> <p>Leichte Hypoglykämie: Anzahl der Patienten mit mindestens einer symptomatischen oder asymptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert von <63 mg/dL.</p> <p>Andere Hypoglykämien: Anzahl der Patienten mit einer symptomatischen Hypoglykämie (patientenberichtet), ohne dass ein Blutzuckerwert gemessen wurde.</p> <p>Bestätigte Hypoglykämien: Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie innerhalb der 24/52/104 Wochen (Blutzuckerwert ≤50 mg/dL) <i>post-hoc</i> Berechnung</p>

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-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
D1690C00006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Für die Zielpopulation wurden zusätzlich die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Anzahl von Patienten mit mindestens einer bestätigten Hypoglykämie [Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL]) als Sensitivitätsanalyse betrachtet. Der *Cut-off* von 50 mg/dL zur Bestätigung einer symptomatischen Hypoglykämie wurde in Anlehnung an den IQWiG-Bericht zu den Gliniden gewählt, da dieser eine hohe Messsicherheit aufweist (IQWiG, 2009a).

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

Tabelle 4–23: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95 %-KI]
D1690C00006	Dapagliflozin + Metformin + Insulin		Placebo + Metformin + Insulin		
24 Wochen					
Hypoglykämien (gesamt)	58	26 (44,8)	56	21 (37,5)	1,35 [0,64; 2,86]
Schwere	58	0	56	0	-
Leichte	58	24 (41,4)	56	20 (35,7)	1,27 [0,60; 2,71]
Andere	58	5 (8,6)	56	1 (1,8)	5,19 [0,59; 45,90]
Bestätigte Hypoglykämien	58	9 (15,5)	56	8 (14,3)	1,29 [0,44; 3,73]
Studienabbruch aufgrund von Hypoglykämien	58	0	56	0	-
48 Wochen					
Hypoglykämien (gesamt)	58	31 (53,4)	56	26 (46,4)	1,33 [0,64; 2,77]
schwere	58	0	56	0	-
Leichte	58	28 (48,3)	56	25 (44,6)	1,16 [0,55; 2,42]
Andere	58	8 (13,8)	56	2 (3,6)	4,32 [0,88; 21,32]
Bestätigte Hypoglykämien	58	12 (20,7)	56	11 (19,6)	1,07 [0,43; 2,67]
Studienabbruch aufgrund von Hypoglykämien	58	0	56	0	-
104 Wochen					
Hypoglykämien (gesamt)	58	36 (62,1)	56	30 (53,6)	1,42 [0,67; 2,99]
schwere	58	0	56	0	-
Leichte	58	35 (60,3)	56	29 (51,8)	1,42 [0,67; 2,98]
Andere	58	9 (15,5)	56	3 (5,4)	3,24 [0,83; 12,68]
Bestätigte Hypoglykämien	58	14 (24,1)	56	15 (26,8)	0,87 [0,37; 2,02]
Studienabbruch aufgrund von Hypoglykämien	58	0	56	0	-

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		Odds Ratio [95 %-KI]
D1690C00018/19	Dapagliflozin + Metformin + Insulin		Placebo + Metformin + Insulin		
24 Wochen					
Hypoglykämien (gesamt)	112	31 (27,7)	109	25 (22,9)	1,29 [0,70; 2,36]
schwere	112	0	109	0	-
Leichte	112	31 (27,7)	109	25 (22,9)	1,29 [0,70; 2,36]
Andere	112	4 (3,6)	109	0	9,08 [0,48; 170,75]
Bestätigte Hypoglykämien	112	12 (10,7)	109	11 (10,1)	0,88 [0,37; 2,09]
Studienabbruch aufgrund von Hypoglykämien	112	0	109	0	-
52 Wochen					
Hypoglykämien (gesamt)	112	36 (32,1)	109	35 (32,1)	1,00 [0,57; 1,76]
schwere	112	0	109	0	-
Leichte	112	36 (32,1)	109	35 (32,1)	1,00 [0,57; 1,76]
Andere	112	4 (3,6)	109	0	9,08 [0,48; 170,75]
Bestätigte Hypoglykämien	112	18 (16,1)	109	16 (14,7)	1,11 [0,53; 2,31]
Studienabbruch aufgrund von Hypoglykämien	112	0	109	0	-
104 Wochen					
Hypoglykämien (gesamt)	112	39 (34,8)	109	41 (37,6)	0,89 [0,51; 1,53]
schwere	112	0	109	0	-
Leichte	112	38 (33,9)	109	41 (37,6)	0,85 [0,49; 1,48]
Andere	112	5 (4,5)	109	0	11,20 [0,61; 205,12]
Bestätigte Hypoglykämien	112	18 (16,1)	109	20 (18,3)	0,85 [0,42; 1,72]
Studienabbruch aufgrund von Hypoglykämien	112	0	109	0	-
KI: Konfidenzintervall D1690C0006: Daten sind inklusive der Patienten, die ihre Insulindosis erhöhen mussten D1690C00018/19: Daten sind inklusive der Patienten, die eine Notfallmedikation einnehmen mussten D1690C0006 (AstraZeneca, 2013j): S. 3, 49, 95, 157, Ergebnisse Woche 48 (AstraZeneca, 2013h) S. 39, 42 D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013f): Tabellen S.38,85,146					

Sowohl in der Studie **D1690C00006** als auch in den Studien **D1690C00018/19** war die Gesamtrate der Hypoglykämien und die Häufigkeit leichter und anderer Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen (Dapagliflozin + Metformin + Insulin und Placebo + Metformin + Insulin) im Zeitraum von Studienbeginn bis nach 24 sowie nach 48/52 bzw. 104 Wochen vergleichbar. Es traten keine schweren Hypoglykämien auf. Kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

Die in der Sensitivitätsanalyse bestimmte Häufigkeit bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (*Cut-off* Blutzucker 50 mg/dL) war in beiden Behandlungsgruppen in allen Studien zu allen Zeitpunkten vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

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 von Insulin zählen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). 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 den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde als vordefinierter Sicherheitsendpunkt der Anteil der Patienten untersucht, die während der 24-wöchigen Doppelblindphase unter der zu bewertenden Therapie mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin + Insulin wenigstens eine Hypoglykämie hatten. Zusätzlich wurde dieser Parameter über 48/52 und 104 Wochen ausgewertet. Da in den genannten Studien schwere Hypoglykämien über die Symptomatik bei der externe Hilfe von Nöten war oder mit einem Blutzuckerwert <54 mg/dL definiert waren, wurde *post-hoc* für die genannten Zeitpunkte zusätzlich die Anzahl von Patienten mit mindestens einer „bestätigten Hypoglykämie“

ausgewertet; hierfür wurde, um eine hohe Messsicherheit zu gewährleisten, als *Cut-off* ein Blutzuckerwert ≤ 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 ≤ 70 mg/dL basierenden EMA Kriterien (European Medicines Agency (EMA), 2012), 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 den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 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 Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4–24: Operationalisierung von gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Häufigkeit von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle
D1690C00018 /19	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 4–25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1690C00018 /19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Im Folgenden werden die in den vorherigen Abschnitten 4.3.1.3.1.2 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 4–26: Ergebnisse für gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Zeitpunkt	Studie	Blutzucker- kontrolle	Gesamtrate Hypo- glykämien	Bestätigte Hypo- glykämien	Beur- teilung
	Studie D1690C00006				
24 Wochen 48 Wochen 104 Wochen	Dapagliflozin + Metformin + Insulin vs. Placebo + Metformin + Insulin (Zielpopulation)	Vorteil alle Zeitpunkte	Kein Unterschied alle Zeitpunkte	Kein Unterschied alle Zeitpunkte	Kein Zusatz- nutzen
	Studien D1690C00018/19				
24 Wochen 52 Wochen 104 Wochen	Dapagliflozin + Metformin + Insulin vs. Placebo + Metformin + Insulin (Zielpopulation)	Vorteil Vorteil Kein Unterschied	Kein Unterschied alle Zeitpunkte	Kein Unterschied alle Zeitpunkte	Kein Zusatz- nutzen

Kein Unterschied: kein Vor- bzw. Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.
Nachteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu **Ungunsten** des zu bewertenden Arzneimittels; Als klinisch relevant wird ein HbA1c Unterschied von >0,35 % angesehen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben von FDA, auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht Blutzuckerselbstmessung bezieht. Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.
Vorteil: Statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu **Gunsten** des zu bewertenden Arzneimittels. Als klinisch relevant wird in Analogie zur Definition des Nachteils ein HbA1c Unterschied von >0,35 % angesehen. Im IQWiG-Abschlussbericht des Projektes „Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Typ-2-Diabetes“ wurden beim Vertauschen der Null- und Alternativhypothese beim Test auf Nichtunterlegenheit auch andere Schwellen, z. B. eine Halbierung der vorgegebenen Nichtunterlegenheitsschwelle (>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

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Wertes wurde bei den Patienten, die eine Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin erhielten, eine statistisch signifikant bessere Blutzuckerkontrolle gegenüber Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, beobachtet. Beim Auftreten von Hypoglykämien und von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien“ insgesamt zwar ein Nutzen, aber kein Zusatznutzen vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen. 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>

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

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die 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“ deshalb 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4–27: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Absolute Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet) bzw. bis Woche 48 und 104 (<i>Repeated Measurement</i> Modell). Das Gewicht wurde ohne Schuhe, mit leichter Kleidung und nüchtern („ <i>on a fasting stomach</i> “) gemessen
D1690C00018/19	Absolute Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 24 (falls der Wert nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet) bzw. bis Woche 52 und 104 (<i>Repeated-Measurement</i> -Modell).
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 4–28: 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
D1690C00006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gewichtsveränderung war in allen drei Studien ein vordefinierter sekundärer Endpunkt, in der D1690C00006 sogar ein hierarchisch getesteter sekundärer *Key-Endpunkt*. Er wurde anhand der Differenz des Gewichts zu Woche 24 im Verhältnis zum Gewicht zu Studienbeginn beurteilt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. 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 Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde der Endpunkt zusätzlich mit einem *Repeated-Measurement-Modell* über einen Zeitraum von 24, 48/52 und 104 Wochen untersucht.

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

Tabelle 4–29: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
D1690C00006	Dapagliflozin + Metformin + Insulin				Placebo + Metformin + Insulin				
24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
	53		93,93 (16,06)	-1,45 (0,31)	52		97,26 (15,41)	0,22 (0,31)	-1,67 (0,42) [-2,51; -0,84] [§]
48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
	51		93,75 (16,54)	-1,88 (0,45)	45		97,35 (15,47)	0,01 (0,47)	-1,89 (0,64) [-3,17; -0,60] [§]
104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
	41		91,93 (16,94)	-2,21 (0,69)	34		96,67 (17,12)	0,17 (0,74)	-2,38 (1,01) [-4,38; -0,38] [§]
24 Wochen*									
	57	96,47 (16,30)	94,46 (15,91)	-2,03 (0,29)	54	97,14 (15,48)	96,86 (15,19)	-0,27 (0,30)	-1,75 (0,42) [-2,59; -0,92] [§]
24 Wochen**									
	49		93,51 (16,21)	-2,01 (0,30)	44		96,92 (14,13)	-0,38 (0,32)	-1,63 (0,44) [-2,51; -0,75] [§]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
48 Wochen**									
	44		92,53 (16,85)	-2,46 (0,43)	28		92,75 (10,34)	-1,09 (0,50)	-1,37 (0,66) [-2,68; -0,07] [§]
104 Wochen**									
	28		89,24 (18,62)	-2,95 (0,63)	17		92,28 (11,19)	-0,68 (0,80)	-2,27 (1,02) [-4,29; -0,24] [§]
D1690C00018/19	Dapagliflozin + Metformin + Insulin				Placebo + Metformin + Insulin				
24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
	104		90,78 (16,42)	-2,63 (0,31)	96		93,74 (16,30)	-0,53 (0,32)	-2,11 (0,44) [-2,97; -1,24] ^{§§}
52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
	92		90,98 (15,90)	-2,42 (0,30)	82		93,80 (16,70)	-0,54 (0,32)	-1,88 (0,43) [-2,73; -1,03] ^{§§}
104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
	31		92,06 (15,57)	-2,43 (0,53)	28		89,42 (15,52)	0,11 (0,56)	-2,53 (0,76) [-4,05; -1,02] [§]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert kg (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangs- wert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert kg (SD)	Endwert Mittelwert kg (SD)	Veränderung Mittelwert° kg (SE)	
24 Wochen*									
	110	93,25(16,51)	90,65 (16,57)	-2,63 (0,37)	105	94,16 (16,65)	93,39 (16,14)	-0,76 (0,37)	-1,87 (0,40) [-2,66; -1,09]§§
<p>* LOCF - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben ** <i>Repeated-Measurements</i>-Analyse; - Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben ° Adjustiert bezüglich des Gewichtsangangswertes SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall</p> <p>D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j): S. 119 Woche 48.: (AstraZeneca, 2013h) S. 15 D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013f): S.11, 117,121</p> <p>§p<0,05; §§p<0,0001</p>									

Sowohl in der Studie **D1690C00006** wie auch in den gepoolten Daten der Studien **D1690C00018/19** war die mittlere Reduktion des Körpergewichts vom Ausgangswert zu allen Zeitpunkten (unabhängig von einer Insulindosiserhöhung oder der Analyseart) in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe im Gegensatz zur Placebo + Metformin + Insulin-Gruppe statistisch signifikant höher. Die durchschnittliche Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Gruppen lag dabei zwischen -1,37 kg und -2,53 kg.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen. 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>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 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 die Gewichtserhöhung unter Therapie mit Insulin hin (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Die Gewichtsreduktion ist daher ein Bestandteil der in der NVL definierten individuellen Therapieziele. 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/m² und eine Reduktion um >10 % für Patienten mit einem höheren BMI.

Der durchschnittliche BMI der Patienten der Zielpopulation in den drei betrachteten Studien (D1690C00006: 33,2 / 34,4 kg/m²; D1690C00018/19: 33,1 / 33,2 kg/m²) (Tabelle 4–13) ist mit dem durchschnittlichen BMI von 33,8 kg/m² (n=56) der im Rahmen der IMS-Analyse ausgewerteten Patienten in Deutschland, die mit Metformin + Insulin ≥1.700 mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Sulfonylharnstoff, Glitazon) behandelt 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 Patienten mit Typ-2-Diabetes: nur ca. 16 % haben einen BMI unter 25 kg/m² (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 (Porzsolt,F et al., 2010).

In den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 wurde die Veränderung des Gewichts zwischen Baseline und den Wochen 24, 48/52 und 104 unter der zu bewertenden Therapie mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie mit Metformin + Insulin untersucht. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten der Zielpopulation vor Beginn der Therapie (D1690C00006: 96,5 / 97,1 kg; D1690C00018/19: 93,5 / 94,6 kg) entsprach in etwa dem Durchschnittsgewicht der Patienten in Deutschland, die mit Metformin + Insulin ≥ 1.700 mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Sulfonylharnstoff, Glitazon) behandelt wurden und die im Rahmen der IMS-Analyse ausgewertet wurden (96,6 kg; n=59).

Eine kürzlich durchgeführte Beobachtungsstudie mit mehr als 5.000 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).

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/m²) 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 den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Blutdrucksenkung– RCT

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4–30: Operationalisierung von Blutdrucksenkung

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes (mmHg) von Studienbeginn bis Woche 24. Falls der Wert zu Woche 24 nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet. Es wurden an den Visiten 3 Blutdruckmessungen (Mittelwert der 3 Messungen wurde für die Analyse verwendet) vorgenommen. Zwischen den Messungen wurde eine einminütige Pause eingelegt. Vor den Messungen verbrachte der Patient mindestens 5 Minuten in einer ruhenden Position. Es wurden immer das gleiche Blutdruckmessgerät und der gleiche Arm (Referenzarm) für die Messung verwendet. Veränderungen zu Woche 48 und 104 wurden ausschließlich anhand eines <i>Repeated-Measurements</i> -Modells untersucht.
D1690C00018/19	Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes (mmHg) von Studienbeginn bis Woche 24. Falls der Wert zu Woche 24 nicht erhoben wurde, wurde der letztmögliche vor Woche 24 [LOCF] betrachtet. Es wurden an den Visiten 3 Blutdruckmessungen (Mittelwert der 3 Messungen wurde für die Analyse verwendet) vorgenommen. Zwischen den Messungen wurde eine zweiminütige Pause eingelegt. Vor den Messungen verbrachte der Patient mindestens 5 Minuten in einer ruhenden Position. Es wurden immer das gleiche Blutdruckmessgerät und der gleiche Arm (Referenzarm) für die Messung verwendet. Veränderungen zu Woche 52 und 104 wurden ausschließlich anhand eines <i>Repeated-Measurements</i> -Modells untersucht.
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 4–31: 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
D1690C00006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die „Veränderung des Blutdrucks“ war in der Studie D1690C00006 ein vordefinierter sekundärer Wirksamkeitsparameter und wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks zu Woche 24 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (*Full Analysis Set*). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. 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. Trotz dieser möglichen Einflussnahme wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde der Endpunkt bis Woche 104 zusätzlich mit einem *Repeated-Measurements*-Modell untersucht.

In den Studien D1690C00018/19 war die „Veränderung des Blutdrucks“ zum Zeitpunkt 24 Wochen der Bestandteil eines kombinierten primären Endpunkts sowie zum Zeitpunkt 52 Wochen, ein sekundärer *Key*-Endpunkt. Die „Veränderung des Blutdrucks“ wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks zu Woche 24 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet, eine Umsetzung des ITT-Prinzip wurde adäquat durchgeführt, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichtserstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen, wurden nicht entdeckt. Um den Einfluss einer antihypertensiven Begleittherapie zu minimieren, wurden die Blutdruckwerte der Patienten, welche eine antihypertensiven Rescuetherapie erhalten haben, nicht berücksichtigt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Änderung des Blutdrucks mit LOCF und einem *Repeated-Measurements*-Modell (bis Woche 104) untersucht.

Tabelle 4–32: Ergebnisse für Blutdrucksenkung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert ^o mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert ^o mmHg (SE)	
D1690C00006	Dapagliflozin + Metformin + Insulin				Placebo + Metformin + Insulin				
24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
systolisch	53	132,41 (14,72)	-6,93 (1,74)	52	129,39 (15,02)	-6,90 (1,74)	-0,03 (2,41) [-4,81; 4,75]		
diastolisch	53	78,14 (6,68)	-3,11 (0,96)	52	76,46 (9,12)	-3,79 (0,96)	0,68 (1,31) [-1,92; 3,28]		
48 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
systolisch	51	133,35 (12,69)	-5,42 (1,85)	45	135,20 (16,87)	-1,09 (1,92)	-4,33 (2,67) [-9,62; 0,96]		
diastolisch	51	78,33 (7,73)	-3,01 (0,97)	45	79,84 (8,05)	-0,73 (1,00)	-2,27 (1,38) [-5,02; 0,47]		
104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
systolisch	41	133,82 (13,33)	-4,41 (1,98)	33	132,04 (14,54)	-3,72 (2,16)	-0,69 (2,95) [-6,56; 5,18]		
diastolisch	41	78,89 (7,01)	-1,74 (1,01)	33	78,25 (7,87)	-2,65 (1,09)	0,91 (1,49) [-2,05; 3,86]		

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert ^o mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert ^o mmHg (SE)	
24 Wochen*									
systolisch	57	139,6 (13,83)	132,0 (15,55)	-7,7 (14,31)	53	135,2 (16,60)	129,1 (14,99)	-6,1 (13,68)	0,4 (2,30) [-4,1, 5,0]
diastolisch	57	81,2 (8,65)	77,7 (7,74)	-3,5 (7,92)	53	79,6 (9,85)	76,8 (9,85)	-2,8 (7,26)	-0,0 (1,30) [-2,6, 2,5]
D1690C00018/19	Dapagliflozin + Metformin + Insulin				Placebo + Metformin + Insulin				
24 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
systolisch	104		130,55 (14,04)	-6,86 (1,20)	96		134,53 (12,64)	-2,36 (1,22)	-4,50 (1,62) [-7,69; -1,31] [§]
diastolisch	104		75,28 (9,90)	-3,69 (0,75)	96		78,65 (8,27)	-1,10 (0,76)	-2,60 (1,01) [-4,60; -0,60] [§]
52 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
systolisch	92		131,05 (11,58)	-6,44 (1,16)	81		133,37 (13,21)	-2,62 (1,22)	-3,82 (1,62) [-7,01; -0,64] [§]
diastolisch	92		76,43 (8,51)	-3,25 (0,75)	81		77,80 (7,06)	-1,61 (0,79)	-1,64 (1,05) [-3,71; 0,42]
104 Wochen Repeated-Measurements-Analyse inklusive Insulindosiserhöhung									
systolisch	31		132,97 (11,19)	-4,23 (2,04)	28		134,37 (11,81)	-1,89 (2,14)	-2,34 (2,95) [-8,13; 3,45]
diastolisch	31		79,70 (6,26)	-0,28 (1,02)	28		76,56 (8,59)	-3,34 (1,07)	3,06 (1,48) [0,16; 5,97] [§]

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

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppenunterschied Mittelwert mmHg (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert [°] mmHg (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert mmHg (SD)	Endwert Mittelwert mmHg (SD)	Veränderung Mittelwert [°] mmHg (SE)	
24 Wochen*									
systolisch	112	136,2 (12,85)	130,6 (14,13)	-5,3 (1,45)	108	136,6 (13,72)	135,5 (12,94)	-0,7 (1,44)	-4,6 (1,55) [-7,7; -1,6] [§]
diastolisch	112	77,8 (8,75)	75,4 (9,69)	-3,8 (0,89)	108	79,1 (8,09)	78,9 (8,19)	-1,1 (0,89)	-2,6 (0,96) [-4,5; -0,8] [§]
<p>* LOCF-Daten sind <u>inklusive</u> der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben [°] Adjustiert bzgl. des Ausgangswertes SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j): S. 44/45, 143-147, 151-155 LOCF: (AstraZeneca, 2013i):S. 158 Woche 48.: (AstraZeneca, 2013h): S. 37 D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013f): S.29/30,133-137, 140-144 [§] p<0,05</p>									

In der Studie **D1690C00006** gab es nach 24 Wochen eine vergleichbare Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin bzw. unter Placebo + Metformin + Insulin. Nach 48 und 104 Wochen war der systolische Blutdruck numerisch stärker unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie reduziert. Bezüglich des diastolischen Blutdrucks ergab sich zum Zeitpunkt 48 Wochen aber nicht nach 104 Wochen eine numerisch stärkere Senkung zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin (*Repeated-Measurement-Analyse* inklusive Insulindosiserhöhung). Bei Betrachtung der LOCF-Daten inklusive Insulindosiserhöhung war nach 24 Wochen sowohl für den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck zwischen beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied festzustellen.

In den gepoolten Daten der Studien **D1690C0000018/19** ergab der Vergleich Dapagliflozin + Metformin + Insulin mit Placebo + Metformin + Insulin nach 24 Wochen bezüglich der systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -4,50 [-7,69; -1,31] systolisch bzw. -2,60 [-4,60; -0,60] diastolisch). Nach 52 Wochen bzw. 104 Wochen zeigte sich eine signifikant bzw. numerisch stärkere Senkung des systolischen Blutdrucks unter der zu bewertenden Therapie gegenüber der Vergleichstherapie. Bezüglich des diastolischen Blutdrucks ergab sich zum Zeitpunkt 52 Wochen eine numerisch stärkere Senkung zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin. Nach 104 Wochen war allerdings der diastolische Blutdruck signifikant stärker unter der Vergleichstherapie reduziert (*Repeated-Measurement-Analyse* inklusive Insulindosiserhöhung). Auch bei Betrachtung der LOCF-Daten inklusive Insulindosiserhöhung war nach 24 Wochen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck bei Patienten mit einer Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Behandlung signifikant stärker gesenkt als bei Patienten mit der Vergleichstherapie (MWD [95 %-KI]: -4,6 [-7,7; -1,6] systolisch und -2,6 [-4,5; -0,8] diastolisch).

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: -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 geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen. 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>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 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 den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 war die Veränderung des Blutdrucks ein vordefinierter Endpunkt und wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdruckes zu den Wochen 24, 48/52 und 104 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 den Studien 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 Veränderung der täglichen Insulindosis – RCT

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4–33: Operationalisierung von Veränderung der täglichen Insulindosis

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Absolute Veränderungen der mittleren täglichen Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 Veränderungen zu Woche 48 und 104 wurden anhand eines <i>Repeated-Measurements</i> -Modells untersucht Anzahl der Patienten mit ≥ 10 % Reduktion der mittleren täglichen Insulindosis
D1690C00018/19	Absolute Veränderungen der mittleren täglichen Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 Veränderungen zu Woche 52 und 104 wurden anhand eines <i>Repeated-Measurements</i> -Modells untersucht Anzahl der Patienten mit ≥ 10 % Reduktion der mittleren täglichen Insulindosis

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 Veränderung der täglichen Insulindosis 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
D1690C00006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die „Veränderung der täglichen Insulindosis“ war in der Studie D1690C00006 ein hierarchisch getesteter sekundärer Key-Endpunkt und wurde anhand der Differenz der täglichen mittleren Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 24 berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit einer täglichen Insulindosisreduzierung von mindestens 10 % erhoben. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (*Full Analysis Set*). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet. Um die Langzeitwirkung und auch die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Veränderung der täglichen Insulindosis zusätzlich mit einem *Repeated-Measurements*-Modell untersucht.

Auch in den Studien D1690C00018/19 war die „Veränderung der täglichen Insulindosis“ (gemessen anhand des HbA1c) jeweils ein sekundärer Endpunkt und wurde anhand der Differenz der täglichen Dosis zum Zeitpunkt Woche 24 zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit einer täglichen Insulindosisreduzierung von mindestens 10 % erhoben. Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet, eine Umsetzung des ITT-Prinzips wurde adäquat durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen

können. Um die Langzeitwirkung und die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Änderung der täglichen Insulindosis zusätzlich mit einem *Repeated-Measurements-Modell* (bis Woche 52) untersucht. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4–35: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert° IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert° IE/Tag (SE)	
D1690C00006	Dapagliflozin + Metformin + Insulin				Placebo + Metformin + Insulin				
24 Wochen*	57	74,94 (35,96)	73,12 (37,52)	-1,72 (1,41)	54	70,89 (31,57)	72,06 (33,62)	1,35 (1,45)	-3,06 (2,02) [-7,04; 0,91]
24 Wochen**	53		71,95 (34,98)	-1,74 (1,14)	52		69,91 (30,49)	0,92 (1,30)	-2,66 (1,73) [-6,04; 0,72]
48 Wochen**	51		73,67 (36,24)	-0,15 (1,86)	45		75,08 (31,75)	3,76 (2,84)	-3,91 (3,40) [-10,57; 2,75]
104 Wochen**	41		75,63 (43,84)	1,15 (3,10)	33		79,34 (38,54)	9,94 (4,68)	-8,79 (5,62) [-19,80; 2,22]
D1690C00018/19	Dapagliflozin + Metformin + Insulin				Placebo + Metformin + Insulin				
24 Wochen**	104		51,71 (28,14)	3,99 (1,21)	95		61,91 (41,31)	7,19 (1,23)	-3,21 (1,71) [-6,57; 0,16]
52 Wochen**	92		57,40 (35,27)	7,19 (2,01)	81		66,74 (42,98)	10,09 (2,11)	-2,90 (2,92) [-8,66; 2,86]

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

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel				Vergleichstherapie				Gruppen- unterschied Mittelwert IE/Tag (SE) [95 %-KI]
	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert [°] IE/Tag (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert IE/Tag (SD)	Endwert Mittelwert IE/Tag (SD)	Veränderung Mittelwert [°] IE/Tag (SE)	
104 Wochen**	31		59,13 (36,85)	11,26 (3,36)	28		76,36 (41,49)	11,41 (3,55)	-0,15 (0,90) [-1,92; 1,62]
<p>* LOCF (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung) ** <i>Repeated-Measurement-Analyse</i> (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung) [°] Adjustiert bezüglich Ausgangswert SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; IE: Internationale Einheit</p> <p>D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j): S. 51 Woche 48.: (AstraZeneca, 2013h): S. 25 D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013f): S.124-126</p>									

Tabelle 4–36: Ergebnisse für Veränderung der täglichen Insulindosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Anzahl der Patienten mit ≥ 10 % Reduktion der täglichen Insulindosis n (%) (SE)
D1690C000006		
Nach 24 Wochen*		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	57	11 (18,7) (5,21)
Placebo + Metformin + Insulin	54	7 (12,1) (4,56)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		1,61 [0,57; 4,50]
Nach 48 Wochen**		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	57	10 (17,5) (5,04)
Placebo + Metformin + Insulin	54	6 (12,1) (4,28)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		1,70 [0,57; 5,06]
Nach 104 Wochen**		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	57	8 (13,8) (4,60)
Placebo + Metformin + Insulin	54	3 (5,7) (3,12)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		2,78 [0,70; 11,07]
D1690C0000018/19		
Nach 24 Wochen**		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	5 (4,7) (1,95)
Placebo + Metformin + Insulin	109	9 (7,4) (2,56)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,52 [0,17; 1,60]
Nach 52 Wochen**		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	7 (7,4) (2,28)
Placebo + Metformin + Insulin	109	5 (4,2) (2,00)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		1,39 [0,43; 4,51]
Nach 104 Wochen**/**		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	2 (1,8) (–)
Placebo + Metformin + Insulin	109	2 (1,8) (–)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,97 [0,14; 7,03]
* LOCF (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung) ** Berechnung basiert auf einer logistischen Regression (Daten inklusive der Patienten mit Insulinerhöhung) *** Keine adjustierten Werte, SE nicht verfügbar SE: Standardfehler; OR: <i>Odds Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall D1690C000006 (AstraZeneca, 2013j) Tabelle S. 14, 82, 138, Ergebnisse Woche 48 (AstraZeneca, 2013h) D1690C0000018/19 (AstraZeneca, 2013f) S.27, 72		

In der Studie **D1690C000006** sowie auch in den gepoolten Daten der Studien **D1690C0000018/19** benötigten Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelt wurden, zu allen Zeitpunkten im Trend weniger Insulin im Vergleich zu Patienten, die mit der Vergleichstherapie ohne Dapagliflozin behandelt wurden (Daten inklusive Insulindosiserhöhung).

Die Anzahl der Patienten mit einer mindestens 10 %-igen Reduktion der täglichen Insulindosis war in der Studie **D1690C000006** zu allen Zeitpunkten numerisch größer in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe (Daten inklusive Insulindosiserhöhung).

Bei den gepoolten Daten der Studien **D1690C0000018/19** gab es in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe nur zum Zeitpunkt nach 52 Wochen im Trend mehr Patienten mit einer mindestens 10 %-igen Reduktion der täglichen Insulindosis verglichen mit der Placebo + Metformin + Insulin-Gruppe. Nach 24 Wochen zeigte sich in der Vergleichsgruppe ein Trend zu einer größeren Anzahl von Patienten mit einer mindestens 10 %-igen Reduktion der täglichen Insulindosis und nach 104 Wochen war die Reduktionsrate zwischen den beiden Gruppen gleich (Daten inklusive Insulindosiserhöhung).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen. 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>

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

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt Folgendes:

Die NVL sieht die Vorteile einer Kombination von Insulin mit Metformin und GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. SGLT-2-Inhibitoren in einer Insulineinsparung, einem niedrigen Hypoglykämierisiko und einer Verminderung der Gewichtszunahme (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Sie weist explizit auf das Problem der Gewichtserhöhung unter Therapie mit Insulin hin (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Durch Insulineinsparung kann daher einer Erhöhung des Gewichts entgegengewirkt werden. Die in diesen Studien behandelten Patienten hatten ihre Typ-2-Diabeteserkrankung seit 1214 Jahren und wurden seit

36 Jahren mit Insulin behandelt (Tabelle 4–14). Dies entspricht Patienten mit einem längeren Leidensweg, bei denen bereits eine Insulinresistenz einsetzt. Bei diesen Patienten bieten insulinunabhängige Substanzen, die den Insulinverbrauch reduzieren können, eine Option für eine anhaltende glykämische Kontrolle. Auch der G-BA sieht die Verringerung des Insulinbedarfs als wünschenswert an (Hein,B, 2012a).

„Metformin sollte wegen der belegten positiven Effekte auf patientenrelevante Endpunkte und der Verringerung des Insulinbedarfs beibehalten werden.“

Zusätzlich kann eine Insulindosisreduktion auch eine Verringerung der Applikationshäufigkeit des Insulins bewirken, was die Patientenzufriedenheit positiv beeinflussen kann. Der in den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 erfasste Endpunkt spiegelt die in der aktuellen NVL 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 46). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4–38: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis Anzahl der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse Todesfälle Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genital- / Harnwegsinfektion
D1690C00018/19	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis Anzahl der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse Todesfälle Anzahl der Patienten mit Anzeichen für eine Genital- / 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 4–37: 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
D1690C00006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4–38: 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 (%)
D1690C00006					
24 Wochen					
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	40 (69,0)	3 (5,2)	4 (6,9)	0
Placebo + Metformin + Insulin					
Dapa vs. Placebo OR [95 %-KI]	56	38 (67,9) 1,05 [0,48; 2,32]	3 (5,4) 0,96 [0,19; 4,99]	0 9,33 [0,49; 177,44]	0 - -
48 Wochen					
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	47 (81,0)	5 (8,6)	5 (8,6)	0
Placebo + Metformin + Insulin					
Dapa vs. Placebo OR [95 %-KI]	56	44 (78,6) 1,17 [0,47; 2,91]	9 (16,1) 0,16 [0,15; 1,57]	3 (5,4) 1,67 [0,38; 7,33]	0 - -
104 Wochen					
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	50 (86,2)	9 (15,5)	5 (8,6)	0
Placebo + Metformin + Insulin					
Dapa vs. Placebo OR [95 %-KI]	56	48 (85,7) 1,04 [0,36; 3,00]	12 (21,4) 0,67 [0,26; 1,75]	4 (7,1) 1,23 [0,31; 4,82]	0 - -

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse*, n (%)	Todesfälle, n (%)
D1690C000018/19					
24 Wochen					
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	67 (59,8)	11 (9,8)	4 (3,6)	0
Placebo + Metformin + Insulin	109	71 (65,1)	15 (13,8)	6 (5,5)	0
Dapa vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,80 [0,46; 1,38]	0,68 [0,30; 1,56]	0,64 [0,17; 2,32]	-
52 Wochen					
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	83 (74,1)	19 (17,0)	8 (7,1)	2 (1,8)
Placebo + Metformin + Insulin	109	81 (74,3)	23 (21,1)	9 (8,3)	0
Dapa vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,99 [0,54; 1,81]	0,76 [0,39; 1,50]	0,86 [0,32; 2,30]	4,96 [0,24; 104,40]
104 Wochen					
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	87 (77,7)	25 (22,3)	10 (8,9)	2 (1,8)
Placebo + Metformin + Insulin	109	82 (75,2)	25 (22,9)	11 (10,1)	0
Dapa vs. Placebo OR [95 %-KI]		1,15 [0,62; 2,13]	0,97 [0,51; 1,81]	0,87 [0,361; 2,15]	4,96 [0,24; 104,40]
* Nur Hypoglykämien, die als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurden, sind bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse eingeschlossen Dapa: Dapagliflozin; OR: <i>Odds Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j), S. 4 Ergebnisse Woche 48 (AstraZeneca, 2013h) D1690C000018/19 (AstraZeneca, 2013f) S.41,881 149					

Es gab zu keinem Zeitpunkt weder in der Studie **D1690C00006** noch in den gepoolten Daten der Studien **D1690C00018/19** statistisch signifikante Unterschiede in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsoptionen (Dapagliflozin + Metformin + Insulin versus Placebo + Metformin + Insulin). In der Studie D1690C00006 gab es keine Todesfälle, in den gepoolten Daten der Studien D1690C00018/19 hingegen waren zum Zeitpunkt von 52 Wochen zwei Patienten in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe verstorben, weitere Todesfälle traten bis zum Zeitpunkt 104 Wochen nicht auf; einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab es nicht.

Ergänzend zu den Daten der 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 4–39: 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 (%)
D1690C00006			
24 Wochen			
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	6 (10,3)	6 (10,5)
Placebo + Metformin + Insulin	56	1 (1,8)	0
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		6,35 [0,74; 54,52]	13,99 [0,77; 254,49]
48 Wochen			
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	7 (12,1)	8 (13,8)
Placebo + Metformin + Insulin	56	2 (3,6)	0
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		3,71 [0,74; 18,68]	19,02 [1,07; 337,91] [§]
104 Wochen			
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	9 (15,5)	9 (15,5)
Placebo + Metformin + Insulin	56	2 (3,6)	1 (1,8)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		4,96 [1,02; 24,08]	10,10 [1,24; 82,62] [§]
D1690C000018/19			
24 Wochen			
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	7 (6,3)	11 (9,8)
Placebo + Metformin + Insulin	109	1 (0,9)	4 (3,7)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		7,20 [0,87; 59,53]	2,86 [0,88; 9,27]
52 Wochen			
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	7 (6,3)	14 (12,5)
Placebo + Metformin + Insulin	109	1 (0,9)	6 (5,5)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		7,20 [0,87; 59,53]	2,45 [0,90; 6,64]
104 Wochen			
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	7 (6,3)	15 (13,4)
Placebo + Metformin + Insulin	109	1 (0,9)	8 (7,3)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		7,20 [0,87; 59,53]	1,95 [0,79; 4,81]
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall			
D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j) Tabellen S. 5, 6, 7, Ergebnisse Woche 48 (AstraZeneca, 2013h)			
D1690C000018/19 (AstraZeneca, 2013f) S. 44, 91, 152			
[§] p<0,05			

Unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin hatten die Patienten in allen drei Studien numerisch häufiger Anzeichen für eine Genitalinfektion oder eine Harnwegsinfektion als unter der Vergleichstherapie ohne Dapagliflozin. Dieser Unterschied war in der Studie D1690C00006 nach 48 Wochen und 104 Wochen für die Anzeichen für Harnwegsinfektionen signifikant. In den gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 war über den Zeitverlauf 24, 52 und 104 Wochen keine Signifikanz der Anzeichen für Harnwegsinfektionen bzw. Genitalinfektionen festzustellen.

Da es sich bei der Anzahl der Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen um Patientenangaben aufgrund bestimmter Symptome handelt und nicht in jedem Fall um Laboruntersuchungen auf entsprechende Keime, ist die Inzidenz der nachgewiesenen Infekte geringer als die in den Tabellen angegebenen Zahlen.

Die meisten Anzeichen für Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Studie, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen. 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>

Aufgrund der großen klinischen Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen der Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 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, 2013). Der in den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4–40: Operationalisierung von Kardiale Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden kardialen Ereignis innerhalb von 24, 48 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für kardiale Ereignisse). Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet.
D1690C00018/19	Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden kardialen Ereignis innerhalb von 24, 52 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung der kardialen Ereignisse erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC für kardiale Ereignisse). Schwerwiegende kardiale Ereignisse wurden 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 4–41: 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
D1690C00006	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
D1690C00018/19	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, sodass 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 4–42: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate schwerwiegende kardialer Ereignisse, n (%)
D1690C00006		
Nach 24 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	0
Placebo + Metformin + Insulin	56	0
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		-
Nach 48 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	0
Placebo + Metformin + Insulin	56	3 (5,4)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,13 [0,01; 2,59]
Nach 104 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	0
Placebo + Metformin + Insulin	56	4 (7,1)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,10 [0,01; 1,90]
D1690C00018/19		
24 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	4 (3,6)
Placebo + Metformin + Insulin	109	4 (3,7)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,97 [0,24; 3,99]

52 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	9 (8,0)
Placebo + Metformin + Insulin	109	5 (4,6)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		1,82 [0,59; 5,61]
Nach 104 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	9 (8,0)
Placebo + Metformin + Insulin	109	6 (5,5)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		1,50 [0,52; 4,37]
Daten sind inklusive der Patienten mit Erhöhung ihrer Insulindosis / Notfallmedikation OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j): S.8 9, 10, Ergebnisse Woche 48 (AstraZeneca, 2013h) D1690C000018/19 (AstraZeneca, 2013f) S. 45, 92, 193		

Sowohl in Studie **D1690C00006** als auch in den gepoolten Daten der Studien **D1690C00018/19** gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede hinsichtlich kardialer Ereignisse zwischen den Gruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

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

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

(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 multizentrische, RCT mit über 17.000 Patienten, in welcher das kardiovaskuläre Profil von Dapagliflozin untersucht wird (DECLARE-TIMI 58) (AstraZeneca, 2013c). Erste Ergebnisse werden im Jahr 2019 erwartet.

Der in den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen wider und umfasst die vom G-BA definierten Endpunkte. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit deutschen Leitlinien / deutscher Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.10 Erkrankungen des Nervensystems

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 Erkrankungen des Nervensystems

Studie	Operationalisierung
D1690C00006	Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Erkrankung des Nervensystems innerhalb von 48 bzw. 104 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 zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet.
D1690C00018/19	Anzahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Erkrankung des Nervensystems innerhalb von 24, 52 bzw. 104 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 zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet.
SOC: <i>System Organ Class</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 4–44: 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
D1690C00006	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
D1690C00018/19	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Da alle SAEs im Bereich Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotential der Endpunkte als hoch eingestuft wird.

Tabelle 4–45: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	N	Gesamtrate schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems, n (%)
D1690C00006		
Nach 48 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	58	0
Placebo + Metformin + Insulin	56	1 (1,8)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,32 [0,01; 7,93]
Nach 104 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	52	1 (1,7)
Placebo + Metformin + Insulin	56	2 (3,6)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,47 [0,04; 5,38]
D1690C00018/19		
Nach 24 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	2 (1,8)
Placebo + Metformin + Insulin	109	1 (0,9)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		1,96 [0,18; 21,98]
Nach 52 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	2 (1,8)
Placebo + Metformin + Insulin	109	3 (2,8)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,64 [0,11; 3,92]
Nach 104 Wochen		
Dapagliflozin + Metformin + Insulin	112	3 (2,7)
Placebo + Metformin + Insulin	109	3 (2,8)
Dapagliflozin vs. Placebo OR [95 %-KI]		0,97 [0,19; 4,93]
OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall D1690C00006 (AstraZeneca, 2013j) Tabellen S. 11, 12, 13 für Woche 24 waren keine Daten vorhanden, Ergebnisse Woche 48 (AstraZeneca, 2013h) D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013f) S. 46, 93, 154.		

Sowohl in der Studie **D1690C00006** als auch in den gepoolten Daten der Studien **D1690C00018/19** gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems zwischen den Gruppen.

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

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

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 Erkrankungen des Nervensystems wie Schlaganfall (Kelly, TN et al., 2009; Ray, KK et al., 2009). Diese sind in den im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse nach SOC ausgewiesenen Erkrankungen des Nervensystems enthalten, die zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ verwendet wurden. Der in den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der aktuellen NVL beschriebene Datenlage und Empfehlungen wider und umfasst die vom G-BA definierten Endpunkte. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht damit deutschen Leitlinien / deutscher Behandlungspraxis und die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die im Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen wurden Interaktionstests durchgeführt. Diese basieren auf der Zielpopulation der Studien D1690C00006 bzw. D1690C00018/19 und beziehen sich ausschließlich auf den Endpunkt „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)“ und auf zusammenfassende sicherheitsrelevante Endpunkte.

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

Tabelle 4–46: Interaktionstest der präspezifizierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) der Studie D1690C00006 (Studienpopulation)

Merkmals	Subgruppen	Interaktion p-Wert
Einnahme von OAD	(ja/ nein)	p=0,4474
Geschlecht	(männlich / weiblich)	p=0,4030
Alter	(<65, ≥65, ≥75 Jahre)	p=0,8512
Alter und Geschlecht	(Alter der Frau ≤50 / Alter der Frau >50)	p=0,2920
Ethnische Zugehörigkeit	(Weiß / Schwarz / asiatisch / anders)	NA
Ethnizität	(Latino / kein Latino)	NA
Geografische Herkunft	(Nordamerika / Europa)	p=0,1612
HbA1c-Ausgangswert	(<8 %/ ≥8-<9 %/ ≥9 %)	p=0,0023
Body Mass Index-Ausgangswert	(<25 kg/m ² , ≥25 kg/m ²)	NA
eGFR-Ausgangswert	(<30 / ≥30 - <60 / ≥60 <90 / ≥90 mL/min/1,73m ²)	p=0,0819*
Daten sind exklusive der Patienten, die eine erhöhte Insulindosis bekommen haben OAD: orale Antidiabetika NA: nicht verfügbar, da Subgruppen mit weniger als 10 Patienten nicht in das Interaktionsmodell miteinfließen HbA1c: Glykiertes Hämoglobin eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate * (Ad-Hoc-Analyse) eine Tendenz ist vorhanden, dass eine reduzierte <i>Baseline</i> eGFR mit einer verringerten HbA1c-Senkungen in der Insulin+Dapagliflozin-Gruppe zusammenhängt → Zulassungseinschränkung auf Patienten mit eGFR ≥60 mL/min/1,73 m ² oder Kreatininclarence ≥60 mL/min		

Die Subgruppenanalysen für die Veränderung des HbA1c nach 24 Wochen zeigten, dass der Behandlungseffekt von Dapagliflozin + Insulin gegenüber Placebo + Insulin über alle Subgruppen hinweg konsistent verläuft. Eine Ausnahme hiervon bildet die Subgruppenanalyse bezüglich des HbA1c-Wertes zu Beginn der Studie. Hier wurde im Interaktionstest eine statistisch signifikante Interaktion nachgewiesen (p=0,0023). Der positive Effekt von Dapagliflozin + Insulin war größer bei Patienten mit höheren HbA1c-Ausgangswerten. Generell, d. h. über die Behandlungsgruppen hinweg, war der Trend einer größeren Blutzuckersenkung bei Patienten zu beobachten, die zu Beginn der Studie bzgl. ihres Blutzuckers gemessen am HbA1c schlechter kontrolliert waren. In allen Subgruppen bzgl. des HbA1c-Ausgangswertes ist der Behandlungseffekt von Dapagliflozin + Insulin stärker als in der Placebo + Insulin-Gruppe. Die Interaktion ist quantitativer Natur. Die zum Niveau 0,1 signifikante Interaktion durch die GFR (p=0,0819) führte zur Zulassungseinschränkung auf Patienten mit einer eGFR ≥60 mL/min/1,73m² oder Kreatininclarence ≥60 mL/min.

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

Zusätzlich werden aus der Studie D1690C00006 und den gepoolten Daten der Studien D1690C00018/19 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.

Da in den Zentren nur einzelne Patienten betrachtet wurden (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum), werden Zentreffekte 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.

Die 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 Alter gewählt. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) definiert den älteren Patienten als >65 Jahre (Hader,C et al., 2004), weshalb eine Subgruppenanalyse getrennt nach Alter angemessen erscheint. Die Definition des DDG entspricht annähernd den oben dargestellten a priori definierten Alters-Trennpunkten. Dadurch können Subgruppenanalysen für erwachsene (<65 Jahre) und ältere (≥65 aber <75 Jahre) Patienten als geeignet angesehen 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 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a; 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-Diabetespatienten, die Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigen, zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht sinnvoll.

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

4.3.1.3.2.1 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) - RCT

Tabelle 4–47: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (FAS) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
D1690C00006				
Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LOCF)				
Woche 24	p= 0,61 [§]	p=0,31 [§]	p=0,64 [§]	p=0,31
Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LRM)²				
Woche 24	p=0,62	p=0,67	p=0,46	p=0,16 [°]
Woche 48	p=0,19 [°]	p=0,30	p=1,00	p=0,32
Woche 104	p=0,58	p=0,13 [°]	p=0,52	p=0,40
Studienabbruch oder Insulindosiserhöhung aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle				
Woche 24	p=0,50 [§]	p=0,03 ^{§*}	p=0,15 ^{§°}	p=0,69
Woche 48	p=0,21 [§]	p=0,20 [§]	p=0,11 ^{§°}	p=0,66
Woche 104	p=0,28 [§]	p=0,41 [§]	p=0,22 [§]	p=0,35

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
D1690C00018/19				
Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LOCF)				
Woche 24	p=0,50 [§]	p=0,51 [§]	p=0,28 [§]	p=0,03*
Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LRM)				
Woche 24	p=0,71 [§]	p=0,64 [§]	p=0,26 [§]	p=0,10 [°]
Woche 52	p=0,90 [§]	p=0,35 [§]	p=0,45 [§]	p<0,0001*
Woche 104	p=0,74 [§]	p=0,50 [§]	p=0,79 [§]	p=0,49
Studienabbruch oder Insulindosiserhöhung aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle				
Woche 24 [#]	p=0,95	p=0,90	p=0,42	p=0,56
Woche 52 [#]	p=0,98	p=0,36	p=0,38	p=0,48
Woche 104	p=0,74	p=0,49	p=0,80	p=0,48
<p><i>Anmerkungen</i></p> <p>Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.</p> <p>D1690C00006 (AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013i), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c)</p> <p>D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013e), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013d; Anonym, 2013e; Anonym, 2013f)</p> <p>* Signifikanter p-Wert bei p<0,05 (Beleg für Heterogenität)</p> <p>° p <0,2 (Hinweis auf Heterogenität)</p> <p># : Nicht adjustierte Werte</p> <p>§ Interaktion der Behandlung nach Subgruppe ermittelt durch <i>maximum likelihood ANOVA, Chi-square test</i></p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i></p> <p>LOCF: <i>last observation carried forward</i></p> <p>LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i></p>				

D1690C00006

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **adjustierten Veränderung des HbA1c** mit dem **Geschlecht** (p=0,19). Die HbA1c-Reduktion war unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo für beide Geschlechter signifikant; bei den weiblichen Studienteilnehmern wurde der HbA1c allerdings stärker reduziert als bei den männlichen (MWD [95 %-KI]: -0,84 % [-1,33; -0,35] gegenüber -0,43 % [-0,80; -0,06]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **adjustierten Veränderung des HbA1c** mit dem **Alter**. Die HbA1c-Reduktion war bei Patienten <65 Jahre numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin

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

(MWD [95 %-KI]: -0,21 % [-0,63; 0,21]), die HbA1c-Reduktion war ebenso bei Patienten ≥ 65 und < 75 Jahre signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -1,05 % [-2,05; -0,05]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der Anzahl der **Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhungen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen (FAS)** mit dem Alter ($p=0,03$). Die Anzahl der Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhungen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen war bei Patienten < 65 Jahre nur numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,31 [0,08; 1,24]), hingegen war die Anzahl der Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhungen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen bei Patienten ≥ 65 und < 75 Jahre unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin vergleichbar mit Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,00 [0,05; 18,57]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der Anzahl der **Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhungen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen (FAS)** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,15$). Die Anzahl der Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhungen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen war bei einem Nüchternblutzucker < 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 1,23 [0,07; 20,76]), hingegen war die Anzahl der Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhungen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL signifikant größer unter Metformin + Insulin + Placebo gegenüber Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,23 [0,05; 0,98]).

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der Anzahl der **Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhungen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle (FAS)** mit dem Nüchternblutzucker ($p=0,11$). Die Anzahl der Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhungen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen war bei einem Nüchternblutzucker < 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,35 [0,06; 1,93]), die Anzahl der Abbrüche war hingegen bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,73]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf einen **Ländereffekt** bezüglich der **adjustierten Veränderung des HbA1c** ($p=0,16$). Die HbA1c-Reduktion war in den Ländern Finnland und Russland signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin im Vergleich zu Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–48).

D1690C00018/19

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 **bezüglich der adjustierten Veränderung des HbA1c (LOCF)** ein Beleg für einen **Ländereffekt** ($p=0,03$). Die HbA1c-Reduktion war in den Ländern Bulgarien, Kanada, Polen und Rumänien signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–48).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 **bezüglich der adjustierten Veränderung des HbA1c** ein Hinweis auf einen Ländereffekt ($p=0,1$). Die HbA1c-Reduktion war in den Ländern Bulgarien und Kanada signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo.

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 **bezüglich der adjustierten Veränderung des HbA1c** ein Beleg für einen Ländereffekt ($p<0,0001$). Die HbA1c-Reduktion war in den Ländern Bulgarien, Kanada, Polen und Rumänien signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–48).

Tabelle 4–48: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) (FAS)

	Insulin Glargin + Metformin + DAPA 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
D1690C00006					
Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LRM)²					
Woche 24					
<i>Land Österreich</i>	4	-0,73 (0,299)	3	-0,73 (0,569)	0,00 [-0,71; 0,71] p=1,00
<i>Land Bulgarien</i>	6	-0,48 (0,845)	6	-0,75 (0,609)	0,27 [-0,56; 1,10] p=0,53
<i>Land Kanada</i>	10	-0,76 (0,227)	5	-0,5 (1,223)	-0,26 [-1,34; 0,82] p=0,64
<i>Land Finnland</i>	9	-1,19 (1,083)	8	0,05 (0,481)	-1,24 [-2,02; -0,46] p=0,002
<i>Land Deutschland</i>	3	-0,7 (0,265)	3	-0,27 (0,611)	-0,43 [-1,18; 0,32] p=0,26
<i>Land Ungarn</i>	4	-0,8 (0,365)	3	-1,2 (0,889)	0,40 [-0,67; 1,47] p=0,46
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	1,3 (0)	n. e. n. e.

	Insulin Glargin + Metformin + DAPA 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<i>Land Rumänien</i>	3	-1,53 (0,379)	2	-0,55 (0,778)	-0,98 [-2,14; 0,18] p=0,10
<i>Land Russland</i>	2	-0,6 (0,141)	3	-0,23 (0,058)	-0,37 [-0,58; -0,16] p=0,0004
<i>Land Slowakei</i>	3	-0,9 (0,346)	5	-0,46 (0,885)	-0,44 [-1,31; 0,43] p=0,32
<i>Land Spanien</i>	5	-1,38 (1,076)	5	0,02 (0,92)	-1,40 [-2,64; -0,16] p=0,03
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	4	-0,7 (0,698)	4	-0,62 (0,613)	-0,08 [-0,99; 0,83] p=0,86
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	3	0,4 (0,1)	n. e. n. e.
Woche 48					
<i>Geschlecht männlich</i>	27	-0,99 (0,6631)	22	-0,56 (0,652)	-0,43 [-0,80; -0,06] p=0,02
<i>Geschlecht weiblich</i>	23	-1,2 (0,8301)	23	-0,36 (0,8605)	-0,84 [-1,33; -0,35] p=0,0008
Woche 104					
<i>Alter <65 Jahre</i>	35	-0,98 (0,78)	28	-0,77 (0,886)	-0,21 [-0,63; 0,21] p=0,32
<i>Alter >= 65 und <75 Jahre</i>	5	-0,7 (0,644)	6	0,35 (1,031)	-1,05 [-2,05; -0,05] p=0,04
Studienabbruch oder Insulindosiserhöhung aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle					
Woche 24					
Stratifizierungs- variable	N / n		N / n		Odds Ratio [95 %- KI] p-Wert
<i>Alter <65 Jahre</i>	47	3	44	8	0,31 [0,08; 1,24] p=0,10
<i>Alter >= 65 und <75 Jahre</i>	10	1	10	1	1,00 [0,05; 18,57] p=1,00
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	23	1	28	1	1,23 [0,07; 20,76] p=0,89
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	31	3	25	8	0,23 [0,05; 0,98] p=0,05
Woche 48					
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	23	2	28	6	0,35 [0,06; 1,93] p=0,23
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	31	6	25	13	0,22 [0,07; 0,73] p=0,01

	Insulin Glargin + Metformin + DAPA 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
D1690C00018/19					
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LOCF)					
Woche 24					
<i>Land Argentinien</i>	12	-0,27 (0,308)	12	0,13 (0,788)	-0,40 [-0,88; 0,08] p=0,10
<i>Land Australien</i>	6	-0,07 (0,787)	1	-2,7 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Österreich</i>	5	0,34 (0,59)	3	0,7 (0,608)	-0,36 [-1,22; 0,50] p=0,41
<i>Land Bulgarien</i>	9	-0,76 (0,667)	3	0,7 (0,436)	-1,46 [-2,12; -0,80] p<0,0001
<i>Land Kanada</i>	13	-0,45 (0,946)	12	0,53 (0,726)	-0,98 [-1,64; -0,32] p=0,004
<i>Land Chile</i>	0	0 (0)	4	0,1 (0,648)	n. e. n. e.
<i>Land Deutschland</i>	8	0 (0,754)	7	0,13 (0,519)	-0,13 [-0,78; 0,52] p=0,69
<i>Land Ungarn</i>	7	0,03 (0,32)	7	-0,03 (0,585)	0,06 [-0,43; 0,55] p=0,81
<i>Land Polen</i>	19	-0,37 (0,575)	21	0,37 (0,47)	-0,74 [-1,07; -0,41] p<0,00001
<i>Land Rumänien</i>	11	-0,52 (0,836)	4	0,15 (0,129)	-0,67 [-1,18; -0,16] p=0,01
<i>Land Slowakei</i>	7	-0,27 (0,642)	7	0,33 (0,801)	-0,60 [-1,36; 0,16] p=0,12
<i>Land Spanien</i>	3	-0,33 (1,662)	3	0,4 (0,964)	-0,73 [-2,90; 1,44] p=0,51
<i>Land Taiwan</i>	0	0 (0)	2	0,4 (0,849)	n. e. n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	10	0,02 (0,715)	19	0,15 (1,164)	-0,13 [-0,82; 0,56] p=0,71

	Insulin Glargin + Metformin + DAPA 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Adjustierte Veränderung des HbA1c-Wertes (LRM)					
Woche 24					
<i>Land Argentinien</i>	12	-0,33 (0,382)	11	0,07 (0,836)	-0,40 [-0,94; 0,14] p=0,15
<i>Land Australien</i>	4	-0,43 (0,486)	1	-2,7 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Österreich</i>	5	0,3 (0,5)	3	0,53 (0,808)	-0,23 [-1,24; 0,78] p=0,66
<i>Land Bulgarien</i>	9	-0,76 (0,667)	3	0,9 (0,7)	-1,66 [-2,56; -0,76] p=0,0003
<i>Land Kanada</i>	11	-0,37 (0,954)	10	0,34 (0,445)	-0,71 [-1,34; -0,08] p=0,03
<i>Land Chile</i>	0	0 (0)	2	0,05 (0,636)	n. e. n. e.
<i>Land Deutschland</i>	7	-0,24 (0,69)	5	-0,1 (0,671)	-0,14 [-0,92; 0,64] p=0,72
<i>Land Ungarn</i>	7	-0,1 (0,327)	7	-0,33 (0,621)	0,23 [-0,29; 0,75] p=0,39
<i>Land Polen</i>	18	-0,39 (0,604)	20	0,21 (0,805)	-0,60 [-1,05; -0,15] p=0,009
<i>Land Rumänien</i>	10	-0,6 (0,858)	4	-0,3 (0,648)	-0,30 [-1,13; 0,53] p=0,48
<i>Land Slowakei</i>	7	-0,27 (0,642)	6	0,2 (0,951)	-0,47 [-1,37; 0,43] p=0,30
<i>Land Spanien</i>	3	-0,33 (1,662)	3	0,4 (0,964)	-0,73 [-2,90; 1,44] p=0,51
<i>Land Taiwan</i>	0	0 (0)	2	0,2 (0,566)	n. e. n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	10	-0,02 (0,718)	17	0,14 (1,288)	-0,16 [-0,94; 0,62] p=0,68
Woche 52					
<i>Land Argentinien</i>	10	-0,13 (0,648)	9	-0,47 (0,862)	0,34 [-0,35; 1,03] p=0,34
<i>Land Australien</i>	4	-0,7 (0,632)	1	-1,9 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Österreich</i>	3	0,13 (0,723)	3	0,37 (0,751)	-0,24 [-1,42; 0,94] p=0,69
<i>Land Bulgarien</i>	8	-0,81 (0,94)	3	0,73 (1,106)	-1,54 [-2,95; -0,13] p=0,03
<i>Land Kanada</i>	8	-0,49 (0,759)	9	0,44 (0,419)	-0,93 [-1,52; -0,34] p=0,002
<i>Land Chile</i>	0	0 (0)	2	-0,1 (0)	n. e. n. e.

	Insulin Glargin + Metformin + DAPA 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<i>Land Deutschland</i>	8	-0,25 (0,316)	5	-0,24 (0,832)	-0,01 [-0,77; 0,75] p=0,98
<i>Land Ungarn</i>	7	-0,36 (0,364)	7	-0,8 (0,712)	0,44 [-0,15; 1,03] p=0,15
<i>Land Polen</i>	17	-0,63 (0,937)	19	-0,19 (0,878)	-0,44 [-1,04; 0,16] p=0,15
<i>Land Rumänien</i>	9	-0,6 (0,561)	2	0,6 (0,141)	-1,20 [-1,62; -0,78] p<0,00001
<i>Land Slowakei</i>	7	-0,03 (0,778)	4	0,3 (0,606)	-0,33 [-1,16; 0,50] p=0,43
<i>Land Spanien</i>	3	-0,7 (1,572)	3	0,33 (1,401)	-1,03 [-3,41; 1,35] p=0,40
<i>Land Taiwan</i>	0	0 (0)	2	2 (1,556)	n. e. n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	8	-0,41 (0,881)	13	0,12 (1,253)	-0,53 [-1,44; 0,38] p=0,26

4.3.1.3.2.2 Hypoglykämien - RCT

Tabelle 4–49: Ergebnisse für Hypoglykämien stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
D1690C00006				
Personen mit mind. einer Hypoglykämie (SAS)				
Woche 24	p=0,05°	p=0,75	p=0,44	p=0,51
Woche 48	p=0,27	p=0,70	p=0,37	p=0,39
Woche 104	p=0,22	p=0,41	p=0,76	p=0,40
Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)				
Woche 24	p=0,09°	p=0,44	p=0,19°	p=0,90
Woche 48	p=0,17°	p=0,54	p=0,92	p=0,80
Woche 104	p=0,24	p=0,35	p=0,40	p=0,88

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
Schwerwiegend (SAS)				
Woche 24	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.
Woche 48	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.
Woche 104	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.
Leicht (SAS)				
Woche 24	p=0,07°	p=0,92	p=0,24	p=0,68
Woche 48	p=0,25	p=0,96	p=0,12°	p=0,71
Woche 104	p=0,60	p=0,41	p=0,97	p=0,63
Andere (SAS)				
Woche 24	p=0,30	p=0,39	p=0,75	p=0,67
Woche 48	p=0,83	p=0,42	p=0,35	p=0,52
Woche 104	p=0,21	p=0,33	p=0,70	p=0,45
D1690C00018/19				
Personen mit mind. einer Hypoglykämie (SAS)				
Woche 24	p=0,05°	p=0,75	p=0,44	p=0,51
Woche 52	p=0,32	p=0,62	p=0,26	p=0,61
Woche 104 ⁰	p=0,19°	p=0,66	p=0,77	p=0,82
Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)				
Woche 24	p=0,09°	p=0,44	p=0,19°	p=0,90
Woche 52	p=0,16°	p=0,96	p=0,42	p=0,86
Woche 104	p=0,06°	p=0,97	p=0,32	p=0,89
Schwerwiegend (SAS)				
Woche 24	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.
Woche 52	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.
Woche 104	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.
Leicht (SAS)				
Woche 24	p=0,07°	p=0,92	p=0,24	p=0,68
Woche 52	p=0,32	p=0,62	p=0,26	p=0,71
Woche 104	p=0,16°	p=0,80	p=0,68	p=0,79

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
Andere (SAS)				
Woche 24	p=0,30	p=0,39	p=0,75	p=0,67
Woche 52	p=0,66	p=0,66	p=0,97	p=0,67
Woche 104	p=0,83	p=0,84	p=0,84	p=0,85
Studienabbruch aufgrund von Hypoglykämie				
Woche 24	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.
Woche 52	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.
Woche 104	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.	n. e. n. e.
<p>Anmerkungen</p> <p>Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.</p> <p>D1690C00006 (AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013i), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c)</p> <p>D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013e), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013d; Anonym, 2013e; Anonym, 2013f)</p> <p>* Signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)</p> <p>° $p < 0,2$ (Hinweis auf Heterogenität)</p> <p># Nicht adjustierte Werte</p> <p>§ Interaktion der Behandlung nach Subgruppe ermittelt durch <i>maximum likelihood ANOVA, Chi-square test</i></p> <p>n. e. not estimable</p> <p>SAS: Safety Analysis Set</p>				

D1690C00006

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer Hypoglykämie (SAS)** mit dem **Geschlecht** ($p=0,05$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer Hypoglykämie war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber (OR [95 %-KI]: 2,88 [0,97; 8,56]), bei den weiblichen Teilnehmern war die Anzahl hingegen numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,62 [0,21; 1,82]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,09$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 5,00 [0,55; 45,80]), bei den weiblichen Teilnehmern hingegen numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,55 [0,14; 2,13]).

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,17$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 2,33 [0,54; 10,11]), hingegen war die Anzahl der Personen bei den weiblichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,60 [0,17; 2,12]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Auftretens **leichter Hypoglykämien (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,07$). Die Anzahl leichter Hypoglykämien war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 2,53 [0,86; 7,50]), hingegen war die Anzahl der Personen bei den weiblichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,60 [0,20; 1,81]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,19$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,52 [0,12; 2,37]), hingegen war die Anzahl der Personen bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL nur

numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 2,40 [0,43; 13,55]).

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Auftretens **leichter Hypoglykämien (SAS)** mit dem Nüchternblutzucker ($p=0,12$). Die Anzahl leichter Hypoglykämien war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,63 [0,21; 1,90]), hingegen war die Anzahl leichter Hypoglykämien bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 2,13 [0,73; 6,19]).

D1690C00018/19

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer Hypoglykämie (SAS)** mit dem **Geschlecht** ($p=0,05$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer Hypoglykämie war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 1,24 [0,58; 2,62]), bei den weiblichen Teilnehmern war die Anzahl ebenso numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,37 [0,48; 3,92]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis für eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer Hypoglykämie (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,19$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer Hypoglykämie war bei den männlichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,67 [0,34; 1,33]), bei den weiblichen Teilnehmern war die Anzahl hingegen numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,44 [0,57; 3,63]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,09$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer Hypoglykämie war bei den männlichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,94 [0,33; 2,66]), bei den weiblichen Teilnehmern war die Anzahl hingegen numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,41 [0,29; 6,71]).

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,16$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer Hypoglykämie war bei den männlichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter

Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,75 [0,30; 1,88]), bei den weiblichen Teilnehmern war die Anzahl hingegen numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 2,30 [0,64; 8,35]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,06$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer Hypoglykämie war bei den männlichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,52 [0,22; 1,25]), bei den weiblichen Teilnehmern war die Anzahl hingegen numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 2,30 [0,64; 8,35]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Auftretens **leichter Hypoglykämien (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,07$). Die Anzahl leichter Hypoglykämien war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 1,24 [0,58; 2,62]), bei den weiblichen Teilnehmern ebenso nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,37 [0,48; 3,92]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Auftretens **leichter Hypoglykämien (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,16$). Die Anzahl leichter Hypoglykämien war bei den männlichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,63 [0,31; 1,26]), bei den weiblichen Teilnehmern hingegen numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,44 [0,57; 3,63]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,19$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,53 [0,12; 2,34]), hingegen war die Anzahl der Personen bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,62 [0,54; 4,89]).

Tabelle 4–50: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Hypoglykämien

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / n		N / n		Odds Ratio [95 %- KI] p-Wert
D1690C00006					
Personen mit mind, einer Hypoglykämie (SAS)					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	31	17	27	8	2,88 [0,97; 8,56] p=0,06
<i>Geschlecht weiblich</i>	27	9	29	13	0,62 [0,21; 1,82] p=0,38
Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	31	5	27	1	5,00 [0,55; 45,80] p=0,15
<i>Geschlecht weiblich</i>	27	4	29	7	0,55 [0,14; 2,13] p=0,38)
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	24	3	28	6	0,52 [0,12; 2,37] p=0,40
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	31	5	27	2	2,40 [0,43; 13,55] p=0,32
Woche 48					
<i>Geschlecht männlich</i>	31	7	27	3	2,33 [0,54; 10,11] p=0,26
<i>Geschlecht weiblich</i>	27	5	29	8	0,60 [0,17; 2,12] p=0,42
Leicht (SAS)					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	31	16	27	8	2,53 [0,86; 7,50] p=0,09
<i>Geschlecht weiblich</i>	27	8	29	12	0,60 [0,20; 1,81] p=0,36
Woche 48					
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	24	11	28	16	0,63 [0,21; 1,90] p=0,42
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	31	16	27	9	2,13 [0,73; 6,19] p=0,16

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / n		N / n		Odds Ratio [95 %- KI] p-Wert
D1690C00018/19					
Personen mit mind. einer Hypoglykämie (SAS)					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	71	21	67	17	1,24 [0,58; 2,62] p=0,58
<i>Geschlecht weiblich</i>	41	10	42	8	1,37 [0,48; 3,92] p=0,56
Woche 104					
<i>Geschlecht männlich</i>	71	24	67	29	0,67 [0,34; 1,33] p=0,25
<i>Geschlecht weiblich</i>	41	15	42	12	1,44 [0,57; 3,63] p=0,44
Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SAS)					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	71	8	67	8	0,94 [0,33; 2,66] p=0,90
<i>Geschlecht weiblich</i>	41	4	42	3	1,41 [0,29; 6,71] p=0,67
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	54	3	50	5	0,53 [0,12; 2,34] p=0,40
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	58	9	59	6	1,62 [0,54; 4,89] p=0,39
Woche 52					
<i>Geschlecht männlich</i>	71	10	67	12	0,75 [0,30; 1,88] p=0,54
<i>Geschlecht weiblich</i>	41	8	42	4	2,30 [0,64; 8,35] p=0,20
Woche 104					
<i>Geschlecht männlich</i>	71	10	67	16	0,52 [0,22; 1,25] p=0,15)
<i>Geschlecht weiblich</i>	41	8	42	4	2,30 [0,64; 8,35] p=0,20

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / n		N / n		Odds Ratio [95 %- KI] p-Wert
Leicht (SAS)					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	71	21	67	17	1,24 [0,58; 2,62] p=0,58
<i>Geschlecht weiblich</i>	41	10	42	8	1,37 [0,48; 3,92] p=0,56
Woche 104					
<i>Geschlecht männlich</i>	71	23	67	29	0,63 [0,31; 1,26] p=0,19
<i>Geschlecht weiblich</i>	41	15	42	12	1,44 [0,57; 3,63] p=0,44

4.3.1.3.2.3 Gewichtsveränderung - RCT

Tabelle 4–51: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (FAS) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
D1690C00006				
Adjustierte Veränderung (LOCF)				
Woche 24 ¹	p=0,99 [§]	p=0,30 [§]	p=0,19 ^{§°}	p=0,07 [°]
Adjustierte Veränderung (LRM)				
Woche 24 ²	p=0,70	p=0,56	p=0,13 [°]	p=0,15 [°]
Woche 48 ²	p=0,81	p=0,51	p=0,29	p=0,68
Woche 104 ³	p=0,93	p=0,33	p=0,81	p=0,18 [°]
D1690C00018/19				
Adjustierte Veränderung (LOCF)				
Woche 24 ⁴	p=0,37 [§]	p=0,57 [§]	p=0,20 [§]	p=0,01 [*]
Adjustierte Veränderung (LRM)				
Woche 24 ⁵	p=0,80	p=0,28	p=0,37	p=0,03 [*]
Woche 52 ⁵	p=0,17 [°]	p=0,26	p=0,51	p=0,34
Woche 104 ⁵	p=0,67	p=0,41	p=0,59	p=0,55

Anmerkungen

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

D1690C00006 (AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013i), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c)

D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013e), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013d; Anonym, 2013e; Anonym, 2013f)

* Signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)

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

Nicht adjustierte Werte

§ Interaktion der Behandlung nach Subgruppe ermittelt durch *maximum likelihood ANOVA*, *Chi-square test*

FAS: *Full Analysis Set*

LOCF: *last observation carried forward*

LRM: *longitudinal repeated measure analysis*

D1690C00006

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis für eine Effektmodifikation bezüglich der **adjustierten Veränderung des Gewichts (LOCF)** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,19$). Die Gewichtsreduktion war bei einem Nüchternblutzucker < 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -1,01 kg [-2,24; 0,22]) hingegen war die Gewichtsreduktion bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -2,47 kg [-3,64; -1,30]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis für eine Effektmodifikation bezüglich der **adjustierten Veränderung des Gewichts** mit dem Nüchternblutzucker ($p=0,13$). Die Gewichtsreduktion war bei einem Nüchternblutzucker < 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -1,03 kg [-2,31; 0,25]) hingegen war die Gewichtsreduktion bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -2,42 kg [-3,72; -1,12]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf einen **Ländereffekt** bezüglich der **adjustierten Veränderung des Gewichts (LOCF)** ($p=0,07$). Die Gewichtsreduktion war in Spanien signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -3,35 kg [-5,64; -1,06]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf einen Ländereffekt bezüglich der **adjustierten Veränderung des Gewichts** ($p=0,15$). Die Gewichtsreduktion war in Rumänien und Spanien

signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–52).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf einen Ländereffekt bezüglich der **adjustierten Veränderung des Gewichts** ($p=0,18$). Die Gewichtsreduktion war in Land Kanada signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–52).

D1690C00018/19

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **adjustierten Veränderung des Gewichts** mit dem **Geschlecht** ($p=0,17$). Die Gewichtsreduktion war bei den männlichen Studienteilnehmern signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -1,44 kg [-2,55; -0,33]) ebenso war die Gewichtsreduktion bei den weiblichen Teilnehmern signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -2,63 kg [-3,90; -1,36]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Beleg für einen **Ländereffekt** bezüglich der **adjustierten Veränderung des Gewichts (LOCF)** ($p=0,01$). Die Gewichtsreduktion war in Argentinien, Kanada, Ungarn, Polen und Spanien signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–52).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Beleg für einen Ländereffekt bezüglich der **adjustierten Veränderung des Gewichts** ($p=0,03$). Die Gewichtsreduktion war in Argentinien, Ungarn, Polen und Spanien signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–52).

Tabelle 4–52: Subgruppen Gewichtsveränderung (FAS)

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
D1690C00006					
Adjustierte Veränderung (LOCF)					
Woche 24					
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	23	-1,71 (2,2219)	28	-0,7 (2,2214)	-1,01 [-2,24; 0,22] p=0,11
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	31	-2,21 (2,2215)	25	0,26 (2,222)	-2,47 [-3,64; -1,30] p<0,0001
<i>Land Österreich</i>	4	-1,57 (0,299)	5	-1,04 (2,285)	-0,53 [-2,55; 1,49] p=0,61
<i>Land Bulgarien</i>	6	-0,9 (3,406)	6	0,77 (2,402)	-1,67 [-5,00; 1,66] p=0,33
<i>Land Kanada</i>	11	-1,83 (1,399)	6	-0,07 (2,665)	-1,76 [-4,05; 0,53] p=0,13)
<i>Land Finnland</i>	10	-1,88 (1,961)	8	-1,8 (1,116)	-0,08 [-1,52; 1,36] p=0,91
<i>Land Deutschland</i>	3	0,6 (1,323)	3	-0,87 (1,25)	1,47 [-0,59; 3,53] p=0,16
<i>Land Ungarn</i>	4	-2,68 (0,991)	3	-0,83 (4,933)	-1,85 [-7,52; 3,82] p=0,52
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	1,7 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	-3 (1,732)	2	0 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Russland</i>	2	-5,6 (4,525)	3	0,97 (1,95)	-6,57 [-13,22; 0,08] p=0,05
<i>Land Slowakei</i>	3	0,13 (1,501)	5	0,3 (2,857)	-0,17 [-3,20; 2,86] p=0,91
<i>Land Spanien</i>	6	-3,03 (2,406)	5	0,32 (1,418)	-3,35 [-5,64; -1,06] p=0,004
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	5	-3,42 (2,087)	4	-0,97 (2,04)	-2,45 [-5,16; 0,26] p=0,08
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	3	0,67 (0,764)	n. e. n. e.

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Adjustierte Veränderung (LRM)					
Woche 24					
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	21	-1,68 (2,2564)	28	-0,65 (2,2558)	-1,03 [-2,31; 0,25] p=0,11
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	29	-1,79 (2,4209)	24	0,63 (2,3805)	-2,42 [-3,72; -1,12] p=0,0003
<i>Land Österreich</i>	4	-1,32 (0,723)	4	-0,98 (2,634)	-0,34 [-3,02; 2,34] p=0,80
<i>Land Bulgarien</i>	6	-0,9 (3,406)	6	0,77 (2,402)	-1,67 [-5,00; 1,66] p=0,33
<i>Land Kanada</i>	10	-1,68 (1,753)	5	-0,72 (2,383)	-0,96 [-3,31; 1,39] p=0,42
<i>Land Finnland</i>	9	-2,16 (1,863)	8	-1,61 (1,444)	-0,55 [-2,13; 1,03] p=0,49
<i>Land Deutschland</i>	3	0,6 (1,323)	3	-0,87 (1,25)	1,47 [-0,59; 3,53] p=0,16
<i>Land Ungarn</i>	4	-2,68 (0,991)	3	-0,4 (5,406)	-2,28 [-8,47; 3,91] p=0,47)
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	1,7 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	-3 (1,732)	2	1,5 (2,121)	-4,50 [-8,03; -0,97] p=0,01
<i>Land Russland</i>	2	-5,6 (4,525)	3	0,97 (1,95)	-6,57 [-13,22; 0,08] p=0,05
<i>Land Slowakei</i>	3	0,13 (1,501)	5	0,54 (3,183)	-0,41 [-3,68; 2,86] p=0,81
<i>Land Spanien</i>	5	-1,54 (0,508)	5	0,12 (1,54)	-1,66 [-3,08; -0,24] p=0,02
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	4	-3,4 (2,41)	4	-0,97 (2,04)	-2,43 [-5,52; 0,66] p=0,12
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	3	1,4 (0,854)	n. e. n. e.
Woche 104					
<i>Land Österreich</i>	1	-1,4 (0)	3	-2,87 (5,91)	n. e. n. e.
<i>Land Bulgarien</i>	5	-0,52 (3,351)	6	-2 (3,447)	1,48 [-2,55; 5,51] p=0,47
<i>Land Kanada</i>	9	-2,44 (3,076)	4	2,1 (3,432)	-4,54 [-8,46; -0,62] p=0,02
<i>Land Finnland</i>	7	-4,5 (6,116)	3	-2,5 (7,467)	-2,00 [-11,59; 7,59] p=0,68
<i>Land Deutschland</i>	3	-0,07 (8,541)	1	5,2 (0)	n. e. n. e.

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<i>Land Ungarn</i>	4	-1,8 (2,269)	3	0,8 (0,7)	-2,60 [-4,96; -0,24] p=0,03
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	2,9 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	0,03 (1,531)	2	9,9 (11,879)	-9,87 [-26,42; 6,68] p=0,24
<i>Land Russland</i>	2	-13,5 (10,324)	2	0,9 (0,707)	-14,40 [-28,74; -0,06] p=0,05
<i>Land Slowakei</i>	2	1,25 (2,475)	4	1,5 (0,374)	-0,25 [-3,70; 3,20] p=0,89
<i>Land Spanien</i>	5	-1,24 (3,039)	4	-0,6 (1,463)	-0,64 [-3,67; 2,39] p=0,68
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	0	0 (0)	0	0 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	1	-4,6 (0)	n. e. n. e.
D1690C00018/19					
Adjustierte Veränderung (LOCF)					
Woche 24					
<i>Land Argentinien</i>	12	-2,98 (3,182)	12	-0,08 (1,787)	-2,90 [-4,96; -0,84] p=0,006
<i>Land Australien</i>	6	-4,82 (1,768)	1	-19 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Österreich</i>	5	-1,02 (1,925)	3	-2,7 (3,061)	1,68 [-2,17; 5,53] p=0,39
<i>Land Bulgarien</i>	9	-1,72 (3,625)	3	0,4 (3,407)	-2,12 [-6,64; 2,40] p=0,36
<i>Land Kanada</i>	13	-2,68 (2,612)	12	-0,77 (2,142)	-1,91 [-3,78; -0,04] p=0,04
<i>Land Chile</i>	0	0 (0)	4	0,8 (3,051)	n. e. n. e.
<i>Land Deutschland</i>	8	-1,22 (2,365)	7	-2,21 (3,895)	0,99 [-2,33; 4,31] p=0,56
<i>Land Ungarn</i>	7	-3,01 (1,893)	7	0,79 (2,471)	-3,80 [-6,11; -1,49] p=0,001
<i>Land Polen</i>	19	-3,82 (2,306)	21	0 (2,695)	-3,82 [-5,37; -2,27] p>0,00001
<i>Land Rumänien</i>	11	-2,12 (2,967)	4	-1,4 (2,276)	-0,72 [-3,56; 2,12] p=0,62
<i>Land Slowakei</i>	7	-1,74 (1,949)	7	-1,16 (3,227)	-0,58 [-3,37; 2,21] p=0,68
<i>Land Spanien</i>	3	-3,83 (2,438)	3	0,23 (2,259)	-4,06 [-7,82; -0,30] p=0,03

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<i>Land Taiwan</i>	0	0 (0)	2	0,5 (3,111)	n. e. n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	10	-1,64 (1,964)	19	-1,36 (2,506)	-0,28 [-1,94; 1,38] p=0,74
Adjustierte Veränderung (LRM)					
Woche 24					
<i>Land Argentinien</i>	12	-3,33 (3,519)	11	0,22 (2,191)	-3,55 [-5,92; -1,18] p=0,003
<i>Land Australien</i>	4	-5,35 (1,741)	1	-19 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Österreich</i>	5	-1,1 (1,828)	3	-3,1 (2,452)	2,00 [-1,20; 5,20] p=0,22
<i>Land Bulgarien</i>	9	-1,72 (3,625)	3	0,03 (3,696)	-1,75 [-6,56; 3,06] p=0,48
<i>Land Kanada</i>	12	-2,8 (2,751)	10	-0,59 (2,554)	-2,21 [-4,43; 0,01] p=0,05
<i>Land Chile</i>	0	0 (0)	3	1,07 (3,384)	n. e. n. e.
<i>Land Deutschland</i>	7	-2 (1,905)	6	-3,23 (3,81)	1,23 [-2,13; 4,59] p=0,47
<i>Land Ungarn</i>	7	-2,7 (2,352)	7	1,2 (2,389)	-3,90 [-6,38; -1,42] p=0,002
<i>Land Polen</i>	18	-3,83 (2,334)	20	0,11 (3,396)	-3,94 [-5,78; -2,10] p<0,0001
<i>Land Rumänien</i>	10	-2,38 (3,258)	4	-1,18 (3,308)	-1,20 [-5,02; 2,62] p=0,54
<i>Land Slowakei</i>	7	-1,74 (1,949)	6	-1,02 (3,548)	-0,72 [-3,90; 2,46] p=0,66
<i>Land Spanien</i>	3	-3,83 (2,438)	3	0,23 (2,259)	-4,06 [-7,82; -0,30] p=0,03
<i>Land Taiwan</i>	0	0 (0)	2	0,45 (3,182)	n. e. n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	10	-1,37 (1,976)	17	-0,29 (4,178)	-1,08 [-3,41; 1,25] p=0,36
Woche 52					
<i>Geschlecht männlich</i>	60	-2,3 (3,0519)	57	-0,86 (3,0607)	-1,44 [-2,55; -0,33] p=0,01
<i>Geschlecht weiblich</i>	32	-2,54 (2,4302)	25	0,09 (2,433)	-2,63 [-3,90; -1,36] p<0,0001

4.3.1.3.2.4 Blutdrucksenkung - RCT

Tabelle 4–53: Ergebnisse für Blutdrucksenkung (SAS) stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
D1690C00006				
Systolisch (LOCF)				
Woche 24	p=0,02 ^{§*}	p=0,62 [§]	p=0,79 [§]	p=0,93
Diastolisch (LOCF)				
Woche 24	p=0,75 [§]	p=0,76 [§]	p=0,73 [§]	p=0,05 [°]
Systolisch (LRM)				
Woche 24	p=0,07 [°]	p=0,71	p=0,73	p=0,99
Woche 48	p=0,38	p=0,28	p=0,82	p=0,03*
Woche 104	p=0,11 [°]	p=0,69	p=0,92	p=0,71
Diastolisch (LRM)				
Woche 24	p=0,30	p=0,66	p=0,76	p=0,39
Woche 48	p=0,09 [°]	p=0,85	p=0,98	p<0,00001*
Woche 104	p=0,63	p=0,18 [°]	p=0,91	p<0,00001*
D1690C00018/19				
Systolisch (LOCF)				
Woche 24	p=0,42 [§]	p=0,13 ^{§°}	p=0,13 ^{§°}	p=0,42
Diastolisch (LOCF)				
Woche 24	p=0,67 [§]	p=0,03 ^{§*}	p=0,15 ^{§°}	p=0,73
Systolisch (LRM)				
Woche 24	p=0,70	p=0,20	p=0,11 [°]	p=0,34
Woche 52	p=0,67	p=0,92	p=0,54	p=0,12 [°]
Woche 104	p=0,90	p=0,45	p=0,22	p=0,40
Diastolisch (LRM)				
Woche 24	p=0,77	p=0,04*	p=0,15 [°]	p=0,88
Woche 52	p=0,20	p=0,44	p=0,06 [°]	p=0,94
Woche 104	p=0,49	p=0,12 [°]	p=0,38	p=0,69

Endpunkt	p-Wert für Interaktion			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
<i>Anmerkungen</i>				
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.				
D1690C00006 (AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013i), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c)				
D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013e), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013d; Anonym, 2013e; Anonym, 2013f)				
* Signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)				
° $p < 0,2$ (Hinweis auf Heterogenität)				
# Nicht adjustierte Werte				
§ Interaktion der Behandlung nach Subgruppe ermittelt durch <i>maximum likelihood ANOVA, Chi-square test</i>				
SAS: <i>Safety Analysis Set</i>				
Woche: Woche				
LOCF: <i>last observation carried forward</i>				
LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i>				

D1690C00006

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der **systolischen Blutdrucksenkung (LOCF)** mit dem **Geschlecht** ($p=0,02$). Die Blutdrucksenkung war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: 4,50 mmHg [-1,91; 10,91]), hingegen war die Blutdrucksenkung bei den weiblichen Teilnehmern numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -3,80 mmHg [-10,29; 2,69]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **systolischen Blutdrucksenkung** mit dem Geschlecht ($p=0,07$). Die Blutdrucksenkung war bei den männlichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: 4,28 mmHg [-2,08; 10,64]) hingegen war die Blutdrucksenkung bei den weiblichen Teilnehmern numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -4,54 mmHg [-11,75; 2,67]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **systolischen Blutdrucksenkung** mit dem Geschlecht ($p=0,11$). Die Blutdrucksenkung war bei den männlichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: 2,85 mmHg [-4,64; 10,34]) hingegen war die Blutdrucksenkung bei den weiblichen Teilnehmern numerisch größer unter

Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -6,05 mmHg [-14,10; 2,00]).

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung** mit dem Geschlecht ($p=0,09$). Die Blutdrucksenkung war bei den männlichen Studienteilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: 0,44 mmHg [-4,14; 5,02]) hingegen war die Blutdrucksenkung bei den weiblichen Teilnehmern signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -5,03 mmHg [-9,26; -0,80]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung** mit dem **Alter** ($p=0,18$). Die diastolische Blutdrucksenkung war bei Patienten <65 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: 0,37 mmHg [-3,96; 4,70]), die Blutdrucksenkung war hingegen bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -8,77 mmHg [-21,50; 3,96]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf einen **Ländereffekt** bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung (LOCF)** ($p=0,05$). Die Blutdrucksenkung war in Ungarn signifikant größer unter Metformin + Insulin + Placebo gegenüber Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: 8,30 mmHg [3,74; 12,86]).

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Beleg für einen Ländereffekt bezüglich der **systolischen Blutdrucksenkung** ($p=0,03$). In Österreich, Slowakei und Spanien war die Blutdrucksenkung signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–54).

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Beleg für einen Ländereffekt bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung** ($p<0,00001$). In Österreich, der Slowakei und dem vereinigten Königreich war die Blutdrucksenkung signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–54).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Beleg für einen Ländereffekt bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung** ($p < 0,00001$). In Russland war die Blutdrucksenkung signifikant geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. In der Slowakei war die Blutdrucksenkung signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–54).

D1690C00018/19

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **systolischen Blutdrucksenkung (LOCF)** mit dem **Alter** ($p = 0,13$). Die systolische Blutdrucksenkung war bei Patienten < 65 Jahre signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -6,20 mmHg [-10,62; -1,78]), die Blutdrucksenkung war hingegen bei Patienten ≥ 65 und < 75 Jahre nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -1,20 mmHg [-7,07; 4,67]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung (LOCF)** mit dem **Alter** ($p = 0,03$). Die diastolische Blutdrucksenkung war bei Patienten < 65 Jahre signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -4,00 mmHg [-6,71; -1,29]), die Blutdrucksenkung war hingegen bei Patienten ≥ 65 und < 75 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: 0,30 mmHg [-3,31; 3,91]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung** mit dem **Alter** ($p = 0,04$). Die diastolische Blutdrucksenkung war bei Patienten < 65 Jahre signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -3,99 mmHg [-6,50; -1,48]), die Blutdrucksenkung war hingegen bei Patienten ≥ 65 und < 75 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: 0,57 mmHg [-3,09; 4,23]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung** mit dem **Alter** ($p = 0,12$). Die diastolische Blutdrucksenkung war bei Patienten < 65 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: 1,45 mmHg [-3,08; 5,98]), die Blutdrucksenkung war hingegen bei Patienten ≥ 65 und < 75 Jahre signifikant geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: 7,60 mmHg [1,41; 13,79]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **systolischen Blutdrucksenkung (LOCF)** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,13$). Die systolische Blutdrucksenkung war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -7,10 mmHg [-12,32; -1,88]) hingegen war die Blutdrucksenkung bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -2,40 mmHg [-7,29; 2,49]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung (LOCF)** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,15$). Die diastolische Blutdrucksenkung war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -4,10 mmHg [-7,31; -0,89]) hingegen war die diastolische Blutdrucksenkung bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -1,30 mmHg [-4,32; 1,72]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **systolischen Blutdrucksenkung** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,11$). Die systolische Blutdrucksenkung war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -7,61 mmHg [-12,09; -3,13]) hingegen war die diastolische Blutdrucksenkung bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -2,29 mmHg [-7,10; 2,52]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,15$). Die diastolische Blutdrucksenkung war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -4,09 mmHg [-7,28; -0,90]) hingegen war die diastolische Blutdrucksenkung bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -0,97 mmHg [-3,76; 1,82]).

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **diastolischen Blutdrucksenkung** mit **Nüchternblutzucker** ($p=0,06$). Die diastolische Blutdrucksenkung war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -3,56 mmHg [-6,51; -0,61]) hingegen war die diastolische Blutdrucksenkung bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: 0,53 mmHg [-2,58; 3,64]).

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf einen **Ländereffekt** bezüglich der **systolischen Blutdrucksenkung** ($p=0,12$). In Polen und der Slowakei war die Blutdrucksenkung signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–54).

Tabelle 4–54: Subgruppen Blutdrucksenkung (SAS)

	Insulin Glargin + Metformin + DAP A 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Placebo		
Stratifizierungsvariable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
D1690C00006					
Systolisch (LOCF)					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	31	-5,3 (11,8927)	25	-9,8 (12,372)	4,50 [-1,91; 10,91] p=0,17
<i>Geschlecht weiblich</i>	26	-9 (12,1902)	28	-5,2 (12,122)	-3,80 [-10,29; 2,69] p=0,25
Diastolisch (LOCF)					
Woche 24					
<i>Land Österreich</i>	4	-4,8 (10,48)	5	-1,9 (0,98)	-2,90 [-13,21; 7,41] p=0,58
<i>Land Bulgarien</i>	6	1,9 (6,4)	6	-2,2 (4,81)	4,10 [-2,31; 10,51] p=0,21
<i>Land Kanada</i>	11	-0,9 (6,27)	6	-4,5 (5,55)	3,60 [-2,18; 9,38] p=0,22
<i>Land Finnland</i>	10	-9,1 (6,88)	8	-1 (11,91)	-8,10 [-17,39; 1,19] p=0,09
<i>Land Deutschland</i>	3	-1,1 (12,48)	2	-6 (10,38)	4,90 [-15,26; 25,06] p=0,63
<i>Land Ungarn</i>	4	0,6 (3,8)	3	-7,7 (2,33)	8,30 [3,74; 12,86] p=0,0004
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	4,7 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	-6,1 (10,18)	2	-0,8 (20,03)	-5,30 [-35,35; 24,75] p=0,73
<i>Land Russland</i>	2	-0,8 (5,89)	3	4 (0,88)	-4,80 [-13,02; 3,42] p=0,25
<i>Land Slowakei</i>	3	-11,4 (12,69)	5	-3,5 (4,35)	-7,90 [-22,76; 6,96] p=0,30
<i>Land Spanien</i>	6	-6 (4,59)	5	-5,1 (8,34)	-0,90 [-9,08; 7,28] p=0,83

	Insulin Glargin + Metformin + DAP A 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Place bo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferen z [95 %-KI] p-Wert
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	5	-0,5 (6,7)	4	-4,1 (6,04)	3,60 [-4,74; 11,94] p=0,40
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	3	-4,6 (7,01)	n. e. n. e.
Systolisch (LRM)					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	29	-6,34 (11,8181)	25	-10,62 (11,9408)	4,28 [-2,08; 10,64] p=0,19
<i>Geschlecht weiblich</i>	24	-8,71 (13,3406)	27	-4,17 (12,8458)	-4,54 [-11,75; 2,67] p=0,22
Woche 48					
<i>Land Österreich</i>	3	-27,33 (17,95)	3	11,33 (2,6)	-38,66 [-59,18; - 18,14] p=0,0002
<i>Land Bulgarien</i>	6	-1,17 (8,664)	6	-0,17 (6,873)	-1,00 [-9,85; 7,85] p=0,82
<i>Land Kanada</i>	9	-7,78 (9,984)	5	-1,67 (10,06)	-6,11 [-17,08; 4,86] p=0,27
<i>Land Finnland</i>	9	-6,56 (12,416)	6	-11,61 (21,065)	5,05 [-13,66; 23,76] p=0,60
<i>Land Deutschland</i>	3	3 (2,078)	2	-7,67 (23,094)	10,67 [-21,42; 42,76] p=0,51
<i>Land Ungarn</i>	4	-3,16 (23,162)	3	2 (33,188)	-5,16 [-49,04; 38,72] p=0,82
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	21,67 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	-0,56 (27,405)	2	-7,5 (24,749)	6,94 [-39,30; 53,18] p=0,77
<i>Land Russland</i>	2	14,33 (12,728)	3	6,78 (21,753)	7,55 [-22,73; 37,83] p=0,63
<i>Land Slowakei</i>	3	-17,11 (13,874)	5	3,6 (7,312)	-20,71 [-37,67; - 3,75] p=0,02
<i>Land Spanien</i>	5	-9,6 (8,306)	4	6,09 (6,869)	-15,69 [-25,61; - 5,77] p=0,002
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	4	-9,67 (7,148)	4	0,92 (11,587)	-10,59 [-23,93; 2,75] p=0,12

	Insulin Glargin + Metformin + DAP A 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Place bo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferen z [95 %-KI] p-Wert
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	1	21,34 (0)	n. e. n. e.
Woche 104					
<i>Geschlecht männlich</i>	21	-3,54 (11,3959)	15	-6,39 (11,2262)	2,85 [-4,64; 10,34] p=0,46
<i>Geschlecht weiblich</i>	20	-7,3 (12,9057)	18	-1,25 (12,4055)	-6,05 [-14,10; 2,00] p=0,14
Diastolisch (LRM)					
Woche 48					
<i>Geschlecht männlich</i>	27	-1,69 (8,0248)	22	-2,13 (8,2141)	0,44 [-4,14; 5,02] p=0,85
<i>Geschlecht weiblich</i>	24	-4,68 (7,3271)	23	0,35 (7,4768)	-5,03 [-9,26; -0,80] p=0,02
<i>Land Österreich</i>	3	-7,45 (1,925)	3	5,89 (4,877)	-13,34 [-19,27; - 7,41] p<0,0001
<i>Land Bulgarien</i>	6	2,39 (6,78)	6	-2,06 (5,752)	4,45 [-2,66; 11,56] p=0,22
<i>Land Kanada</i>	9	-3,52 (5,046)	5	-6,13 (4,087)	2,61 [-2,26; 7,48] p=0,29
<i>Land Finnland</i>	9	-3,3 (6,65)	6	-5,78 (11,762)	2,48 [-7,89; 12,85] p=0,64
<i>Land Deutschland</i>	3	7,56 (4,54)	2	-0,66 (7,545)	8,22 [-3,43; 19,87] p=0,17
<i>Land Ungarn</i>	4	-4,92 (6,277)	3	-3,11 (12,383)	-1,81 [-17,11; 13,49] p=0,82
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	10 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	-3,89 (6,734)	2	-2,5 (17,678)	-1,39 [-27,05; 24,27] p=0,92
<i>Land Russland</i>	2	6,67 (9,426)	3	3,22 (3,506)	3,45 [-10,20; 17,10] p=0,62
<i>Land Slowakei</i>	3	-15,45 (3,026)	5	-1,93 (2,919)	-13,52 [-17,79; - 9,25] p<0,00001
<i>Land Spanien</i>	5	-7,4 (8,459)	4	-0,33 (7,97)	-7,07 [-17,84; 3,70] p=0,20
<i>Land Vereinigtes</i>	4	-6,17 (5,542)	4	7 (10,743)	-13,17 [-25,02; - 1,32]

	Insulin Glargin + Metformin + DAP A 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Place bo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferen z [95 %-KI] p-Wert
<i>Königreich</i>					p=0,03
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	1	11,33 (0)	n. e. n. e.
Woche 104					
<i>Alter <65 Jahre</i>	36	-2,19 (7,719)	27	-2,56 (9,348)	0,37 [-3,96; 4,70] p=0,87
<i>Alter >= 65 und <75 Jahre</i>	5	-6,33 (11,207)	6	2,44 (10,11)	-8,77 [-21,50; 3,96] p=0,18
<i>Land Österreich</i>	1	9 (0)	3	6,44 (13,188)	n. e. n. e.
<i>Land Bulgarien</i>	5	0,53 (14,517)	6	-0,67 (6,059)	1,20 [-12,42; 14,82] p=0,86
<i>Land Kanada</i>	9	-4,11 (9,304)	3	-7,33 (11,568)	3,22 [-11,21; 17,65] p=0,66
<i>Land Finnland</i>	7	-3,1 (3,761)	3	-5,11 (16,542)	2,01 [-16,91; 20,93] p=0,84
<i>Land Deutschland</i>	3	4,77 (10,523)	1	-6 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Ungarn</i>	4	-3,91 (4,084)	3	-9,45 (6,518)	5,54 [-2,85; 13,93] p=0,20
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	5,66 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	-4,44 (4,352)	2	2,83 (14,849)	-7,27 [-28,43; 13,89] p=0,50
<i>Land Russland</i>	2	-0,84 (1,181)	2	-11,51 (6,838)	10,67 [1,05; 20,29] p=0,03
<i>Land Slowakei</i>	2	-14,34 (0,94)	4	2,59 (5,474)	-16,93 [-22,45; - 11,41] p<0,00001
<i>Land Spanien</i>	5	-3,73 (3,782)	4	-0,42 (7,549)	-3,31 [-11,42; 4,80] p=0,42
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	0	0 (0)	0	0 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	1	5 (0)	n. e. n. e.

	Insulin Glargin + Metformin + DAP A 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Place bo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferen z [95 %-KI] p-Wert
D1690C00018/19					
Systolisch (LOCF)					
Woche 24					
<i>Alter <65 Jahre</i>	75	-5,9 (13,943)	75	0,3 (13,6572)	-6,20 [-10,62; -1,78] p=0,006
<i>Alter ≥ 65 und <75 Jahre</i>	37	-4,5 (12,6278)	33	-3,3 (12,4197)	-1,20 [-7,07; 4,67] p=0,69
<i>Nüchternblutzucke r <160 mg/dL</i>	54	-6,9 (14,065)	49	0,2 (12,957)	-7,10 [-12,32; -1,88] p=0,008
<i>Nüchternblutzucke r ≥160 mg/dL</i>	58	-4,1 (13,2058)	59	-1,7 (13,7953)	-2,40 [-7,29; 2,49] p=0,34
Diastolisch (LOCF)					
Woche 24					
<i>Alter <65 Jahre</i>	75	-3,5 (8,5737)	75	0,5 (8,3831)	-4,00 [-6,71; -1,29] p=0,004
<i>Alter ≥ 65 und <75 Jahre</i>	37	-3,9 (7,7799)	33	-4,2 (7,6173)	0,30 [-3,31; 3,91] p=0,87
<i>Nüchternblutzucke r <160 mg/dL</i>	54	-4,8 (8,6418)	49	-0,7 (7,994)	-4,10 [-7,31; -0,89] p=0,01
<i>Nüchternblutzucke r ≥160 mg/dL</i>	58	-3 (8,1565)	59	-1,7 (8,4953)	-1,30 [-4,32; 1,72] p=0,40
Systolisch (LRM)					
Woche 24					
<i>Nüchternblutzucke r <160 mg/dL</i>	50	-8,71 (11,4375)	47	-1,1 (11,0623)	-7,61 [-12,09; -3,13] p=0,0009
<i>Nüchternblutzucke r ≥160 mg/dL</i>	54	-6,14 (12,5269)	49	-3,85 (12,3466)	-2,29 [-7,10; 2,52] p=0,35

	Insulin Glargin + Metformin + DAP A 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Place bo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferen z [95 %-KI] p-Wert
Woche 52					
<i>Land Argentinien</i>	10	2,47 (14,884)	9	-0,37 (12,593)	2,84 [-9,52; 15,20] p=0,65)
<i>Land Australien</i>	4	-2 (11,819)	1	8 (0)	n. e. n. e.
<i>Land Österreich</i>	3	4,11 (4,624)	3	-7,44 (19,831)	11,55 [-11,49; 34,59] p=0,33
<i>Land Bulgarien</i>	8	-8 (9,46)	3	-5,44 (12,437)	-2,56 [-18,09; 12,97] p=0,75
<i>Land Kanada</i>	8	-7,17 (14,072)	9	-5,96 (9,26)	-1,21 [-12,69; 10,27] p=0,84
<i>Land Chile</i>	0	0 (0)	2	5,16 (1,181)	n. e. n. e.
<i>Land Deutschland</i>	8	0,5 (9,999)	5	4,8 (2,487)	-4,30 [-11,56; 2,96] p=0,25
<i>Land Ungarn</i>	7	-3,95 (12,292)	7	-1,76 (8,392)	-2,19 [-13,22; 8,84] p=0,70
<i>Land Polen</i>	17	-11,47 (13,427)	19	-2,37 (15,35)	-9,10 [-18,50; 0,30] p=0,06
<i>Land Rumänien</i>	9	-9,33 (12,182)	2	-10,83 (10,614)	1,50 [-15,22; 18,22] p=0,86
<i>Land Slowakei</i>	7	-12,43 (6,292)	4	0,83 (2,147)	-13,26 [-18,37; - 8,15] p<0,00001
<i>Land Spanien</i>	3	-5,55 (7,702)	3	10,11 (29,041)	-15,66 [-49,66; 18,34] p=0,37
<i>Land Taiwan</i>	0	0 (0)	2	6 (4,243)	n. e. n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	8	-1,25 (16,356)	12	-0,05 (12,512)	-1,20 [-14,56; 12,16] p=0,86

	Insulin Glargin + Metformin + DAP A 10 mg		Insulin Glargin + Metformin + Place bo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferen z [95 %-KI] p-Wert
Diastolisch (LRM)					
Woche 24					
<i>Alter <65 Jahre</i>	70	-3,43 (7,6052)	68	0,56 (7,4422)	-3,99 [-6,50; -1,48] p=0,002
<i>Alter ≥ 65 und <75 Jahre</i>	34	-3,25 (7,4619)	28	-3,82 (7,2001)	0,57 [-3,09; 4,23] p=0,76
<i>Nüchternblutzucke r <160 mg/dL</i>	50	-4,71 (8,1756)	47	-0,62 (7,8621)	-4,09 [-7,28; -0,90] p=0,01
<i>Nüchternblutzucke r ≥160 mg/dL</i>	54	-2,77 (7,2603)	49	-1,8 (7,189)	-0,97 [-3,76; 1,82] p=0,50
Woche 52					
<i>Nüchternblutzucke r <160 mg/dL</i>	47	-5,51 (7,2547)	42	-1,95 (6,9273)	-3,56 [-6,51; -0,61] p=0,02
<i>Nüchternblutzucke r ≥160 mg/dL</i>	45	-1,04 (7,2113)	39	-1,57 (7,2835)	0,53 [-2,58; 3,64] p=0,74
Woche 104					
<i>Alter <65 Jahre</i>	20	0,43 (7,355)	20	-1,02 (7,272)	1,45 [-3,08; 5,98] p=0,53
<i>Alter ≥ 65 und <75 Jahre</i>	11	0,97 (7,911)	8	-6,63 (5,856)	7,60 [1,41; 13,79] p=0,02

4.3.1.3.2.5 Veränderung der Insulindosis - RCT

Tabelle 4–55: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Insulindosis (FAS)[#] stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
D1690C00006				
Mittelwert der täglichen Insulindosis (LOCF)				
Woche 24	p=0,98 [§]	p=0,57 [§]	p=0,74 [§]	p=0,51
Mittelwert der täglichen Insulindosis (LRM)				
Woche 24	p=0,84	p=0,98	p=0,0003*	p=0,48
Woche 48	p=0,76	p=0,36 ^I	p=0,59	p<0,00001*
Woche 104	p=0,56	p=0,21	p=0,54	p=0,007*
Insulinreduktion ≥10 %				
Woche 24	p=0,98	p=0,54	p=0,67	p=0,75
Woche 48	p=0,35 [§]	p=0,01 ^{§*}	p=0,11 ^{§°}	p=0,84
Woche 104	p=0,26 [§]	p=0,05 ^{§°}	p=0,02 ^{§*}	p=0,34
D1690C00018/19				
Mittelwert der täglichen Insulindosis (LRM)				
Woche 24	p=0,05 [°]	p=1,00	p=0,23	p=0,01*
Woche 52	p=0,22	p=0,96	p=0,03*	p<0,00001*
Woche 104	p=0,94	p=0,31	p=0,43	p=0,26
Insulindosisreduktion um mind. 10 %				
Woche 24	p=0,89 [§]	p=0,42 [§]	p=0,90 [§]	p=0,74
Woche 52	p=0,83 [§]	p=0,27 [§]	p=0,94 [§]	p=0,68
Woche 104	p=0,78 [§]	p=0,54 [§]	p=0,72 [§]	p=0,79
<i>Anmerkungen</i>				
Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.				
D1690C00006 (AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013i), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c)				
D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013e), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013d; Anonym, 2013e; Anonym, 2013f)				
* Signifikanter p-Wert bei p<0,05 (Beleg für Heterogenität)				
° p <0,2 (Hinweis auf Heterogenität)				
[#] Nicht adjustierte Werte				
[§] Interaktion der Behandlung nach Subgruppe ermittelt durch <i>maximum likelihood ANOVA, Chi-square test</i>				

Endpunkt	p-Wert für Interaktion			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
FAS: Full Analysis Set LOCF: last observation carried forward LRM: longitudinal repeated measure analysis				

D1690C00006

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der **Insulindosisreduktion $\geq 10\%$** mit dem **Alter** ($p=0,01$). Die Anzahl der Insulindosisreduktionen $\geq 10\%$ war bei Patienten <65 Jahre nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 2,80 [0,69; 11,34]), die Anzahl der Insulindosisreduktionen $\geq 10\%$ war hingegen bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,58 [0,07; 4,56]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Insulindosisreduktion $\geq 10\%$** mit dem **Alter** ($p=0,05$). Die Anzahl der Insulindosisreduktionen $\geq 10\%$ war bei Patienten <65 Jahre nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 16,48 [0,91; 297,80]), die Anzahl der Insulindosisreduktionen $\geq 10\%$ war hingegen bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,26 [0,02; 3,06]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der **Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,03$). Die Dosisreduktion war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -1,53 IE [-5,63; 2,57]), hingegen war die Dosisreduktion bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -4,11 IE [-8,69; 0,47]).

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Insulindosisreduktion $\geq 10\%$** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,11$). Die Anzahl der Insulindosisreduktionen $\geq 10\%$ war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 2,12 [0,52; 8,67]) ebenso war die Anzahl der Insulindosisreduktionen $\geq 10\%$ bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,23 [0,19; 8,01]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der **Insulindosisreduktion $\geq 10\%$** mit dem Nüchternblutzucker ($p=0,02$). Die Anzahl der Insulindosisreduktionen $\geq 10\%$ war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 1,95 [0,30; 12,80]) ebenso war die Insulindosisreduktion $\geq 10\%$ bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 3,56 [0,37; 34,05]).

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Beleg für einen **Ländereffekt** bezüglich der **Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis** ($p<0,00001$). In Russland war die Dosisreduktion signifikant geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin, in Rumänien, und dem Vereinigten Königreich hingegen war die Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–56).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00006 ein Beleg für einen Ländereffekt bezüglich der **Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis** ($p=0,007$). In Russland war die Dosisreduktion signifikant geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: 8,00 IE [5,23; 10,77]).

D1690C00018/19

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis** mit dem **Geschlecht** ($p=0,05$). Die Dosisreduktion war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -0,46 IE [-4,70; 3,78]), bei den weiblichen Teilnehmern hingegen war die Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -6,35 IE [-10,56; -2,14]).

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der **Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,03$). Die Dosisreduktion war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: 1,90 IE [-3,45; 7,25]) hingegen war die Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (MWD [95 %-KI]: -7,53 IE [-13,83; -1,23]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Beleg für einen **Ländereffekt** bezüglich der **Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis** ($p=0,01$). In Österreich war die Dosisreduktion signifikant geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. In Argentinien und Kanada war Dosisreduktion hingegen signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–56).

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der *Repeated-Measurements*-Analyse der Studie D1690C00018/19 ein Beleg für einen Ländereffekt bezüglich der **Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis** ($p<0,00001$). In Rumänien war die Veränderung des Mittelwertes der täglichen Insulindosis signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (Tabelle 4–56).

Tabelle 4–56: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Veränderung der Insulindosis (FAS)

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
D1690C00006					
Mittelwert der täglichen Insulindosis (LRM)					
Woche 24					
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	21	-4,32 (7,429)	28	-2,79 (7,009)	-1,53 [-5,63; 2,57] p=0,46
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	29	1,13 (6,045)	24	5,24 (10,03)	-4,11 [-8,69; 0,47] p=0,08
Woche 48					
<i>Land Österreich</i>	3	6 (10,583)	3	-24 (57,689)	30,00 [-36,37; 96,37] p=0,38
<i>Land Bulgarien</i>	6	-8,17 (14,784)	6	5,17 (13,363)	-13,34 [-29,29; 2,61] p=0,10
<i>Land Kanada</i>	9	2,98 (22,523)	5	2,6 (21,019)	0,38 [-23,20; 23,96] p=0,97
<i>Land Finnland</i>	9	-3,26 (6,543)	6	4,52 (14,374)	-7,78 [-20,05; 4,49] p=0,21
<i>Land Deutschland</i>	3	-7,97 (8,741)	2	5,5 (7,778)	-13,47 [-28,10; 1,16] p=0,07
<i>Land Ungarn</i>	4	11,25 (15,945)	3	0,67 (8,083)	10,58 [-7,53; 28,69] p=0,25
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	-1,7 (0)	n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	-1 (1)	2	26 (8,485)	-27,00 [-38,81; -15,19] p<0,00001

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<i>Land Russland</i>	2	3,5 (0,707)	3	-1,33 (2,309)	4,83 [2,04;7,62] p=0,0007
<i>Land Slowakei</i>	3	7 (11,533)	5	12,6 (15,63)	-5,60 [-24,52; 13,32] p=0,56
<i>Land Spanien</i>	5	1,6 (3,847)	4	1,5 (7,55)	0,10 [-8,03; 8,23] p=0,98
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	4	-7 (6)	4	6 (6,928)	-13,00 [-21,98; -4,02] p=0,005
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	1	17,9 (0)	n. e.
Woche 104					
<i>Land Österreich</i>	1	0 (0)	3	-22,17 (47,85)	n. e.
<i>Land Bulgarien</i>	5	-7,4 (17,315)	6	11,5 (15,566)	-18,90 [-38,53; 0,73] p=0,06
<i>Land Kanada</i>	9	-1,7 (13,928)	3	46 (44,643)	-47,70 [-99,03; 3,63] p=0,07
<i>Land Finnland</i>	7	-7,57 (28,501)	3	21 (45,133)	-28,57 [-83,83; 26,69] p=0,31
<i>Land Deutschland</i>	3	-11,33 (9,292)	1	2 (0)	n. e.
<i>Land Ungarn</i>	4	27,25 (31,17)	3	2 (9,539)	25,25 [-7,15; 57,65] p=0,13
<i>Land Niederlande</i>	0	0 (0)	1	1,6 (0)	n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	-1,67 (2,082)	2	15 (21,213)	-16,67 [-46,16; 12,82] p=0,27
<i>Land Russland</i>	2	13 (1,414)	2	5 (1,414)	8,00 [5,23; 10,77] p=<0,00001
<i>Land Slowakei</i>	2	8,5 (21,92)	4	12,75 (10,658)	-4,25 [-36,37; 27,87] p=0,80
<i>Land Spanien</i>	5	1,8 (4,147)	4	2,5 (9,434)	-0,70 [-10,63; 9,23] p=0,89
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	0	0 (0)	0	0 (0)	n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0 (0)	1	13,9 (0)	n. e.

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Insulinreduktion ≥ 10 %					
	N / n		N / n		Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert
Woche 48					
<i>Alter</i> <i><65 Jahre</i>	47	8	44	3	2,80 [0,69; 11,34] p=0,15
<i>Alter</i> <i>≥ 65 und <75 Jahre</i>	10	2	10	3	0,58 [0,07; 4,56] p=0,61
<i>Nüchternblutzucker</i> <i><160 mg/dL</i>	23	6	28	4	2,12 [0,52; 8,67] p=0,30
<i>Nüchternblutzucker</i> <i>≥ 160 mg/dL</i>	31	3	25	2	1,23 [0,19; 8,01] p=0,83
Woche 104					
<i>Alter</i> <i><65 Jahre</i>	47	7	44	0	16,48 [0,91; 297,80] p=0,06
<i>Alter</i> <i>≥ 65 und <75 Jahre</i>	10	1	10	3	0,26 [0,02; 3,06] p=0,28
<i>Nüchternblutzucker</i> <i><160 mg/dL</i>	23	3	28	2	1,95 [0,30; 12,80] p=0,49
<i>Nüchternblutzucker</i> <i>≥ 160 mg/dL</i>	31	4	25	1	3,56 [0,37; 34,05] p=0,27
D1690C00018/19					
Mittelwert der täglichen Insulindosis (LRM)					
	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Woche 24					
<i>Geschlecht</i> <i>männlich</i>	65	4,51 (12,3103)	60	4,97 (11,8955)	-0,46 [-4,70; 3,78] p=0,83
<i>Geschlecht</i> <i>weiblich</i>	39	4,5 (9,2064)	35	10,85 (9,222)	-6,35 [-10,56; -2,14] p=0,003
<i>Land</i> <i>Argentinien</i>	12	-0,83 (1,749)	11	5,27 (7,404)	-6,10 [-10,59; -1,61] p=0,008
<i>Land</i> <i>Australien</i>	4	-0,85 (2,357)	1	-42 (0)	n. e.
<i>Land</i> <i>Österreich</i>	5	11 (8,464)	3	1 (1,732)	10,00 [2,33; 17,67] p=0,01
<i>Land</i> <i>Bulgarien</i>	9	-0,33 (0,707)	3	2 (3,464)	-2,33 [-6,28; 1,62] p=0,25
<i>Land</i> <i>Kanada</i>	12	-2 (6,467)	9	15,83 (23,326)	-17,83 [-33,50; -2,16] p=0,03
<i>Land</i>	0	0 (0)	3	3 (5,196)	n. e.

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<i>Chile</i>					
<i>Land Deutschland</i>	7	2,93 (8,095)	6	3,33 (21,03)	-0,40 [-18,26; 17,46] p=0,96
<i>Land Ungarn</i>	7	3,44 (7,459)	7	18,86 (34,061)	-15,42 [-41,25; 10,41] p=0,24
<i>Land Polen</i>	18	1,17 (5,659)	20	5,65 (8,437)	-4,48 [-9,01; 0,05] p=0,05
<i>Land Rumänien</i>	10	0,3 (3,335)	4	9,25 (6,994)	-8,95 [-16,11; -1,79] p=0,01
<i>Land Slowakei</i>	7	-0,14 (2,268)	6	4,33 (6,218)	-4,47 [-9,72; 0,78] p=0,10
<i>Land Spanien</i>	3	0 (0)	3	-3,33 (5,774)	n. e.
<i>Land Taiwan</i>	0	0 (0)	2	5,5 (7,778)	n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	10	1,1 (3,143)	17	-0,43 (22,381)	1,53 [-9,29; 12,35] p=0,78
Woche 52					
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	47	7,34 (12,9305)	42	5,44 (12,7813)	1,90 [-3,45; 7,25] p=0,49
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	45	7,51 (14,6715)	39	15,04 (14,7307)	-7,53 [-13,83; -1,23] p=0,02
<i>Land Argentinien</i>	10	11,2 (16,144)	9	10,44 (12,31)	0,76 [-12,08; 13,60] p=0,91
<i>Land Australien</i>	4	8,23 (8,726)	1	-20 (0)	n. e.
<i>Land Österreich</i>	3	16,57 (11,767)	3	15,8 (14,343)	0,77 [-20,22; 21,76] p=0,94
<i>Land Bulgarien</i>	8	0,13 (1,126)	3	8 (6,928)	-7,87 [-15,75; 0,01] p=0,05
<i>Land Kanada</i>	8	9,63 (37,075)	9	28,17 (33,339)	-18,54 [-52,22; 15,14] p=0,28
<i>Land Chile</i>	0	0 (0)	2	1 (1,414)	n. e.
<i>Land Deutschland</i>	8	11,63 (18,015)	5	4 (13,285)	7,63 [-9,44; 24,70] p=0,38
<i>Land Ungarn</i>	7	6,71 (21,538)	7	27,86 (44,017)	-21,15 [-57,45; 15,15] p=0,25
<i>Land Polen</i>	17	2,76 (6,27)	19	7,53 (9,131)	-4,77 [-9,84; 0,30] p=0,07
<i>Land Rumänien</i>	9	1 (4)	2	32,5 (2,121)	-31,50 [-35,43; -27,57] p<0,00001
<i>Land</i>	7	3,57 (8,696)	4	7,25 (4,992)	-3,68 [-11,77; 4,41]

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Stratifizierungs- variable	N / Mittelwert (SD)		N / Mittelwert (SD)		Mittelwertsdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<i>Slowakei</i>					p=0,37
<i>Land Spanien</i>	3	6 (7,211)	3	3,33 (9,018)	2,67 [-10,40; 15,74] p=0,69
<i>Land Taiwan</i>	0	0 (0)	2	6 (8,485)	n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	8	0,81 (10,163)	12	3,21 (25,437)	-2,40 [-18,42; 13,62] p=0,77

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse - RCT

Tabelle 4–57: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (SAS)[#] stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
D1690C00006				
Gesamtrate				
Woche 24	p=0,43	p=0,81	p=0,49	p=0,78
Woche 48	p=0,16°	p=0,35	p=0,57	p=0,78
Woche 104	p=0,17°	p=0,58	p=0,79	p=0,83
Todesfälle				
Woche 24	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Woche 48	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Woche 104	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Schwerwiegend				
Woche 24	p=0,48	p=0,35	p=0,52	p=0,70
Woche 48	p=0,96	p=0,39	p=0,67	p=0,76
Woche 104	p=0,60	p=0,98	p=0,44	p=0,88
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse				
Woche 24	p=0,75	p=0,77	p=0,58	p=0,99
Woche 48	p=0,24	p=0,27	p=0,98	p=0,14°
Woche 104	p=0,41	p=0,20	p=0,59	p=0,52

Endpunkt	p-Wert für Interaktion			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
UE Anzeichen für Genitalinfektionen (SAS)[#]				
Woche 24	p=0,98	p=0,87	n.e.	p=0,91
Woche 48	p=0,55	p=0,59	n.e.	p=0,96
Woche 104	p=0,41	p=0,48	p=0,94	p=0,95
UE Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)^{#6}				
Woche 24	p=0,45	n.e.	p=0,88	p=1,00
Woche 48	p=0,5	n.e.	p=0,92	p=0,96
Woche 104	p=0,19°	n.e. (UE nur bei Patienten <65 Jahre aufgetreten)	p=0,69	p=0,99
D1690C00018/19				
Gesamtrate				
Woche 24	p=0,24	p=0,05°	p=0,67	p=0,75
Woche 52	p=0,33	p=0,21	p=0,38	p=0,83
Woche 104	p=0,28	p=0,18°	p=0,67	p=0,78
Todesfälle				
Woche 24	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Woche 52	p=0,97	n. e.	n. e.	p=0,95
Woche 104	p=0,97	n. e.	n. e.	p=0,95
Schwerwiegend				
Woche 24	p=0,82	p=0,63	p=0,67	p=0,54
Woche 52	p=0,72	p=0,18°	p=0,17°	p=0,18°
Woche 104	p=0,61	p=0,27	p=0,03*	p=0,21
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse				
Woche 24	p=0,09°	p=0,37	p=0,29	p=0,79
Woche 52	p=0,25	p=0,26	p=0,53	p=0,95
Woche 104	p=0,30	p=0,60	p=0,96	p=0,98
UE Anzeichen für Genitalinfektionen (SAS)				
Woche 24 [#]	p=0,59	n. e.	p=0,51	p=0,65
Woche 52	p=0,59	n. e.	p=0,51	p=0,65
Woche 104	p=0,59	n. e.	p=0,51	p=0,65

Endpunkt	p-Wert für Interaktion			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
UE Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)				
Woche 24	p=0,14°	p=0,35	p=0,53	p=0,83
Woche 52	p=0,21	p=0,16°	p=0,77	p=0,54
Woche 104	p=0,78	p=0,10°	p=0,75	p=0,76
<p><i>Anmerkungen:</i></p> <p>Für die Berechnungen der Heterogenität wurden die adjustierten Werte verwendet, wenn diese nicht anderweitig gekennzeichnet sind.</p> <p>D1690C00006 (AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013i), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c)</p> <p>D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013e), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013d; Anonym, 2013e; Anonym, 2013f)</p> <p>* Signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)</p> <p>° $p < 0,2$ (Hinweis auf Heterogenität)</p> <p># Nicht adjustierte Werte</p> <p>§ Interaktion der Behandlung nach Subgruppe ermittelt durch <i>maximum likelihood ANOVA, Chi-square test</i></p> <p>n. e.: <i>not estimable</i></p> <p>SAS: <i>Safety Analysis Set</i></p> <p>LOCF: <i>last observation carried forward</i></p> <p>LRM: <i>longitudinal repeated measure analysis</i></p> <p>UE: unerwünschte Ereignisse</p>				

D1690C0006

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** mit dem **Geschlecht** ($p=0,16$). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 2,19 [0,62; 7,75]), hingegen war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei den weiblichen Teilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,56 [0,14; 2,25]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** mit dem **Geschlecht** ($p=0,17$). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 1,82 [0,50; 6,59]), hingegen war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei den weiblichen Teilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,29 [0,03; 2,93]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,19$). Die Anzahl der Anzeichen für Harnwegsinfektionen war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 1,79 [0,15; 20,95]), hingegen war die Anzahl der Anzeichen für Harnwegsinfektionen bei den weiblichen Teilnehmern signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 21,59 [1,17; 399,28]).

Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Hinweis auf einen **Ländereffekt** bezüglich der Anzahl der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** ($p=0,014$). In Finnland war die Anzahl der Studienabbrüche signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 105,00 [3,74; 2948,10]).

D1690C00018/19

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der Anzahl der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** mit dem **Geschlecht** ($p=0,09$). Die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 2,91 [0,30; 28,71]), hingegen war die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bei den weiblichen Teilnehmern numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,18 [0,02; 1,66]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)** mit dem Geschlecht ($p=0,14$). Die Anzahl der Anzeichen für Harnwegsinfektionen war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 13,40 [0,74; 242,62]), ebenso war die Anzahl der UE Anzeichen für Harnwegsinfektionen bei den weiblichen Teilnehmern nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,32 [0,33; 5,31]).

Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** mit dem **Alter** ($p=0,05$). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war bei Patienten <65 Jahre nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 1,16 [0,60; 2,24]), hingegen war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre signifikant geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,34 [0,12; 0,94]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** mit dem Alter ($p=0,18$). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war bei Patienten <65 Jahre nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 1,53 [0,72; 3,26]), hingegen war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,60 [0,19; 1,88]).

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der Anzahl **schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** mit dem Alter ($p=0,18$). Die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei Patienten <65 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,53 [0,23; 1,26]), hingegen war die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,45 [0,45; 4,62]).

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)** mit dem Alter ($p=0,16$). Die Anzahl der Anzeichen für Harnwegsinfektionen war bei Patienten <65 Jahre signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 4,18 [1,12; 15,66]), hingegen war die Anzahl der Anzeichen für Harnwegsinfektionen bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,88 [0,17; 4,71]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)** mit dem Alter ($p=0,10$). Die Anzahl der Anzeichen für Harnwegsinfektionen war bei Patienten <65 Jahre signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 3,43 [1,05; 11,17]), hingegen war die Anzahl der UE Anzeichen für Harnwegsinfektionen bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,64 [0,13; 3,10]).

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der Anzahl **schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** mit dem **Nüchternblutzucker** ($p=0,17$). Die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,41 [0,13; 1,29]), hingegen war die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,13 [0,48; 2,66]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der Anzahl **schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** mit dem Nüchternblutzucker ($p=0,03$). Die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,40 [0,14; 1,15]), hingegen war die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,72 [0,76; 3,93]).

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C000018/19 ein Hinweis auf einen **Ländereffekt** bezüglich der Anzahl **schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** ($p=0,18$). In keinem Land war die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo.

Tabelle 4–58: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SAS)

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
D1690C00006					
Stratifizierungs- variable	N / n		N / n		Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate					
Woche 48					
<i>Geschlecht männlich</i>	31	26	27	19	2,19 [0,62; 7,75] p=0,22
<i>Geschlecht weiblich</i>	27	21	29	25	0,56 [0,14; 2,25] p=0,41
Woche 104					
<i>Geschlecht männlich</i>	31	26	27	20	1,82 [0,50; 6,59] p=0,36
<i>Geschlecht weiblich</i>	27	24	29	28	0,29 [0,03; 2,93] p=0,29
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Woche 48					
<i>Land Österreich</i>	4	1	5	0	4,71 [0,15; 151,48] p=0,38
<i>Land Bulgarien</i>	6	0	6	0	n. e.
<i>Land Kanada</i>	12	2	7	0	3,57 [0,15; 85,68] p=0,43
<i>Land Finnland</i>	10	10	8	1	105,00 [3,74; 2948,10] p=0,006
<i>Land</i>	3	0	3	1	0,24 [0,01; 8,62]

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
Deutschland					p=0,43
<i>Land Ungarn</i>	4	0	3	0	n. e.
<i>Land Niederlande</i>	0	0	1	0	n. e.
<i>Land Rumänien</i>	3	0	2	0	n. e.
<i>Land Russland</i>	2	0	3	0	n. e.
<i>Land Slowakei</i>	3	0	5	0	n. e.
<i>Land Spanien</i>	6	1	6	1	1,00 [0,05; 20,83] p=1,00
<i>Land Vereinigtes Königreich</i>	5	0	4	0	n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	0	0	3	0	n. e.
UE Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)					
Woche 104					
<i>Geschlecht männlich</i>	31	2	27	1	1,79 [0,15; 20,95] p=0,64
<i>Geschlecht weiblich</i>	27	7	29	0	21,59 [1,17; 399,28] p=0,04
D1690C00018/19					
Gesamtrate					
Woche 24					
<i>Alter <65 Jahre</i>	75	48	76	46	1,16 [0,60; 2,24] p=0,66
<i>Alter ≥65 und <75 Jahre</i>	37	19	33	25	0,34 [0,12; 0,94] p=0,04
Woche 104					
<i>Alter <65 Jahre</i>	75	60	76	55	1,53 [0,72; 3,26] p=0,27
<i>Alter ≥65 und <75 Jahre</i>	37	27	33	27	0,60 [0,19; 1,88] p=0,38
Schwerwiegend					
Woche 52					
<i>Alter <65 Jahre</i>	75	10	76	17	0,53 [0,23; 1,26] p=0,15
<i>Alter ≥65 und <75 Jahre</i>	37	9	33	6	1,45 [0,45; 4,62] p=0,53

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	54	5	50	10	0,41 [0,13; 1,29] p=0,13
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	58	14	59	13	1,13 [0,48; 2,66] p=0,79
<i>Land Argentinien</i>	12	0	12	4	0,08 [0,00; 1,59] p=0,10
<i>Land Australien</i>	6	0	1	1	0,03 [0,00; 1,90] p=0,10
<i>Land Österreich</i>	5	3	3	1	3,00 [0,15; 59,89] p=0,47
<i>Land Bulgarien</i>	9	1	3	0	1,24 [0,04; 38,30] p=0,90
<i>Land Kanada</i>	13	5	12	0	16,18 [0,79; 332,59] p=0,07
<i>Land Chile</i>	0	0	4	0	n. e.
<i>Land Deutschland</i>	9	3	11	4	0,88 [0,14; 5,58] p=0,89
<i>Land Ungarn</i>	7	0	7	0	n. e.
<i>Land Polen</i>	19	3	21	2	1,78 [0,26; 12,01] p= 0,55
<i>Land Rumänien</i>	11	2	4	1	0,67 [0,04; 10,25] p=0,77
<i>Land Slowakei</i>	7	1	7	3	0,22 [0,02; 2,97] p=0,26
<i>Land Spanien</i>	3	0	3	0	n. e.
<i>Land Taiwan</i>	0	0	2	0	n. e.
<i>Land Vereinigte Staaten</i>	11	1	19	7	0,17 [0,02; 1,64] p=0,13
Woche 104					
<i>Nüchternblutzucker <160 mg/dL</i>	54	6	50	12	0,40 [0,14; 1,15] p=0,09
<i>Nüchternblutzucker ≥160 mg/dL</i>	58	19	59	13	1,72 [0,76; 3,93] p=0,20
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	71	3	67	1	2,91 [0,30; 28,71] p=0,36
<i>Geschlecht weiblich</i>	41	1	42	5	0,18 [0,02; 1,66] p=0,13

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
UE Anzeichen für Harnwegsinfektionen (SAS)					
Woche 24					
<i>Geschlecht männlich</i>	71	6	67	0	13,40 [0,74; 242,62] p=0,08
<i>Geschlecht weiblich</i>	41	5	42	4	1,32 [0,33; 5,31] p=0,70
Woche 52					
<i>Alter <65 Jahre</i>	75	11	76	3	4,18 [1,12; 15,66] p=0,03
<i>Alter ≥65 und <75 Jahre</i>	37	3	33	3	0,88 [0,17; 4,71] p=0,88
Woche 104					
<i>Alter <65 Jahre</i>	75	12	76	4	3,43 [1,05; 11,17] p=0,04
<i>Alter ≥65 und <75 Jahre</i>	37	3	33	4	0,64 [0,13; 3,10] p=0,58

4.3.1.3.2.7 Kardiale Ereignisse - RCT

Tabelle 4–59: Ergebnisse für Kardiale Ereignisse (SAS)[#] stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
D1690C00006				
UE Kardiale Ereignisse (SAS) ^{#7}				
Woche 24	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Woche 48	p=0,74	p=0,79	n.e.	p=0,98
Woche 104 ¹²	p=0,92	p=1,00	n.e. (UE nur bei Patienten mit FpG ≥160 mg/dL aufgetreten)	p=0,99
D1690C00018/19				
UE Kardiale Ereignisse (SAS)				
Woche 24	p=0,96	p=0,41	p=0,50	p=0,56
Woche 52	p=0,98	p=0,71	p=0,94	p=0,55
Woche 104	p=0,75	p=0,44	p=0,76	p=0,60

Anmerkungen:

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

D1690C00006 (AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013i), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c)

D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013e), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013d; Anonym, 2013e; Anonym, 2013f)

* Signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)

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

Nicht adjustierte Werte

§ Interaktion der Behandlung nach Subgruppe ermittelt durch *maximum likelihood ANOVA*, *Chi-square test*

n. e.: *not estimable*

SAS: *Safety Analysis Set*

LOCF: *last observation carried forward*

LRM: *longitudinal repeated measure analysis*

UE: unerwünschte Ereignisse

Es zeigte sich in beiden Studien zu keinem Zeitpunkt ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion.

4.3.1.3.2.8 Erkrankungen des Nervensystems - RCT

Tabelle 4–60: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SAS)[#] stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker, Land aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion			
	Geschlecht (männlich, weiblich)	Alter (<65 Jahre; ≥65 bis <75 Jahre)	Nüchternblutzucker (<160 mg/dL/≥160 mg/dL)	Ländereffekt
D1690C00006				
UE Erkrankungen des Nervensystems (SAS) [#]				
Woche 24	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Woche 48	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Woche 104	p=0,67	p=0,64	p=0,51	p=0,61
D1690C00018/19				
UE Erkrankungen des Nervensystems (SAS)				
Woche 24	p=0,58	p=0,24	p=0,21	p=0,25
Woche 52	p=0,74	p=0,11°	p=0,53	p=0,22
Woche 104	p=0,44	p=0,17°	p=0,39	p=0,31

Anmerkungen:

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

D1690C00006 (AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013i), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013a; Anonym, 2013b; Anonym, 2013c)

D1690C00018/19 (AstraZeneca, 2013e), für die Nachberechnungen siehe (Anonym, 2013d; Anonym, 2013e; Anonym, 2013f)

* Signifikanter p-Wert bei $p < 0,05$ (Beleg für Heterogenität)

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

Nicht adjustierte Werte

§ Interaktion der Behandlung nach Subgruppe ermittelt durch *maximum likelihood ANOVA*, *Chi-square test*

n. e.: *not estimable*

SAS: *Safety Analysis Set*

LOCF: *last observation carried forward*

LRM: *longitudinal repeated measure analysis*

UE: unerwünschte Ereignisse

D1690C00006

Es lag zu keinem Zeitpunkt ein Hinweis oder Beleg einer Interaktion vor.

D1690C00018/19

Nach 52 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Erkrankungen des Nervensystems (SAS)** mit dem Alter ($p=0,11$). Die Anzahl der Erkrankungen des Nervensystems war bei Patienten <65 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,14 [0,01; 2,74]), hingegen war die Anzahl der Erkrankungen des Nervensystems bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 4,72 [0,22; 101,93]).

Nach 104 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00018/19 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der **Erkrankungen des Nervensystems (SAS)** mit dem Alter ($p=0,17$). Die Anzahl der Erkrankungen des Nervensystems war bei Patienten <65 Jahre numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,33 [0,03; 3,23]), hingegen war die Anzahl der Erkrankungen des Nervensystems bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 4,72 [0,22; 101,93]).

Tabelle 4–61: Subgruppen mit signifikantem Interaktionstests für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SAS)

	Insulin Glargin+Metformin+ DAPA 10 mg		Insulin Glargin+Metformin +Placebo		
D1690C00018/19					
Stratifizierungs- variable	N / n		N / n		Odds Ratio [95 %- KI] p-Wert
UE Erkrankungen des Nervensystems (SAS)					
Woche 52					
<i>Alter</i> <i><65 Jahre</i>	75	0	76	3	0,14 [0,01; 2,74] p=0,19
<i>Alter</i> <i>≥65 und <75 Jahre</i>	37	2	33	0	4,72 [0,22; 101,93] p=0,32
Woche 104					
<i>Alter</i> <i><65 Jahre</i>	75	1	76	3	0,33 [0,03; 3,23] p=0,34
<i>Alter</i> <i>≥65 und <75 Jahre</i>	37	2	33	0	4,72 [0,22; 101,93] p=0,32

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene RCT **D1690C00006** war die Zulassungsstudie für Dapagliflozin + Metformin in der Indikation Kombination mit Insulin. In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Blutzuckerwert mit mindestens 30 IE Insulin täglich alleine oder in Kombination mit bis zu 2 weiteren OADs nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, eingeschlossen.

Zur Erweiterung der Evidenz wurden zusätzlich die Subgruppen der Patienten mit einer Insulinbehandlung der Studien **D1690C00018** und **D1690C00019** gepoolt und für die Zielpopulation aufgearbeitet. Die beiden Phase-III-Studien schlossen Patienten mit Typ-2-Diabetes ein, die eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung hatten und deren Blutzuckerwert mit ihrer antidiabetischen Medikation nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses ergab sich eine Zielpopulation für Dapagliflozin + Metformin, die nicht mit Schleifendiuretika behandelte Patienten unter 75 Jahren mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² bzw. Kreatininclearance ≥ 60 mL/min umfasst und zusätzlich dadurch charakterisiert ist, dass sie die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin (Xigduo[®]) erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1.700 mg Metformin in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie täglich erhalten hat. Die Resultate dieser für die Nutzenbewertung relevanten Zielpopulation werden im Folgenden zusammengefasst.

Die Ergebnisse werden für die Analyse, in der Patienten inklusive einer Insulindosiserhöhung betrachtet wurden, dargestellt.

Die Resultate sind generell konsistent mit denen der Studienpopulation. Aufgrund geringerer Patientenzahlen der Zielpopulation im Vergleich zur Gesamtpopulation in den Studien, ist für einige Endpunkte der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nur im Trend vorhanden, obwohl der entsprechende Wert für die Studienpopulation signifikant ist.

Ergebnisse für die Zielpopulation (Teilpopulation der Patienten, die mit der Fixkombination Dapagliflozin + Metformin add-on zu Insulin behandelt wurden, gegen Metformin + Insulin + Placebo)

Effektivere Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Reduktion) bei Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin

Studie D1690C00006: Es ergaben sich zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede im Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) zugunsten von Dapagliflozin + Metformin + Insulin im Gegensatz zur Vergleichstherapie (Metformin + Insulin + Placebo) (MWD [95 %-KI]: -0,62 % [-0,90; -0,34] nach 24 Wochen; -0,66 % [-0,96; -0,37] nach 48 Wochen und -0,49 % [-0,81; -0,16] nach 104 Wochen). Nach 24 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie D1690C00006 ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich der Anzahl der Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhung aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen (FAS) mit dem Alter ($p=0,03$). Die Anzahl der Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhung aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen war bei Patienten <65 Jahre größer unter Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,31 [0,08; 1,24]), hingegen war die Anzahl der Studienabbrüche oder Insulindosiserhöhung aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrollen bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin vergleichbar mit Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 1,00 [0,05; 18,57]). Die Anzahl der Abbrüche war bei Patienten <65 Jahre signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,31 [0,08; 1,24]), die Anzahl der Abbrüche war hingegen bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre vergleichbar in beiden Gruppen (OR [95 %-KI]: 1,00 [0,05; 18,57]). Nach 24 Wochen zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Studienabbruch oder der Insulindosiserhöhung aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle mit dem Nüchternblutzucker ($p=0,15$). Die Anzahl der

Abbrüche war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 1,23 [0,07; 20,76]), die Anzahl der Abbrüche war hingegen bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,23 [0,05; 0,98]). Auch nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation mit dem Nüchternblutzucker ($p=0,11$). Die Anzahl der Abbrüche war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin (OR [95 %-KI]: 0,35 [0,06; 1,93]), die Anzahl der Abbrüche war hingegen bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo (OR [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,73]). Da die höhere Anzahl an Studienabbrüchen unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin weder in Abhängigkeit des Alters noch des Nüchternblutzuckers nach 104 Wochen auftrat, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um keinen fazitrelevanten Endpunkt handelt.

Studien D1690C00018/19: Es zeigten sich analog zur Studie D1690C00006 sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede und nach 104 Wochen ein numerischer Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI] -0,43 % [-0,64; -0,22] nach 24 Wochen; -0,51 % [-0,75; -0,26] nach 52 Wochen; -0,36 % [-0,79; 0,08] nach 104 Wochen). Bezüglich der **adjustierten Veränderung des HbA1c** (LOCF) ergab sich in den **D1690C00018/19**-Studien nach 24 Wochen eine signifikante Interaktion mit der **Länderzugehörigkeit** der Patienten ($p=0,03$). Dabei war die HbA1c-Reduktion nicht in allen Ländern signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin im Vergleich zu Metformin + Insulin + Placebo. Ein Hinweis auf eine Interaktion zeigte sich auch in der *Repeated-Measurements*-Analyse der **D1690C00006**- ($p=0,16$) und der **D1690C00018/19**-Studien ($p=0,10$) nach 24 Wochen. Auch hier war die HbA1c-Reduktion nicht in allen Ländern signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin im Vergleich zu Metformin + Insulin + Placebo, wobei die entsprechenden Länder ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen sich zu den verschiedenen Zeitpunkten und in den verschiedenen Studien unterscheiden. In den Studien **D1690C00018/19** aber nicht der Studie D1690C00006 bestätigte sich nach 52 Wochen die qualitative Interaktion mit der Länderzugehörigkeit ($p<0,0001$). Nach 104 Wochen gab es in keiner der Studien einen Hinweis auf eine entsprechende Interaktion. Aus diesem Grund und aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Land ist davon auszugehen, dass die länderspezifische Auswertung keinen nennenswerten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

In der **D1690C00006**-Studie aber nicht in der gepoolten Analyse der D1690C00018/19-Studien zeigten sich nach 48 bzw. 104 Wochen Hinweise auf eine Effektmodifikation der adjustierten Veränderung des HbA1c durch das **Geschlecht** ($p=0,19$) bzw. das **Alter** der Patienten ($p=0,13$). Die HbA1c-Reduktion nach 48 Wochen unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin versus Metformin + Insulin + Placebo war für beide Geschlechter signifikant; bei Frauen wurde der HbA1c allerdings stärker reduziert als bei Männern. Dieser rein quantitative Effekt nach 48 Wochen wird als nicht fazitrelevant betrachtet. Während die HbA1c-Reduktion bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahre signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin

gegenüber Metformin + Insulin + Placebo war, war sie bei Patienten <65 Jahre nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. Dieser Hinweis auf eine qualitative Interaktion mit dem Alter zeigte sich nur zu einem Studienzeitpunkt in einer Studie und wird daher nicht als fazitrelevant betrachtet.

Kein Unterschied in der Häufigkeit von Hypoglykämien

Studie D1690C00006 und Studien D1690C00018/19: Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gab es zu keinem der berichteten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien und bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (*Cut-off* Blutzucker 50 mg/dL). Es traten keine schweren Hypoglykämien auf und kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

In der **D1690C00006**-Studie gab es nach 24 Wochen ein Hinweis auf eine Interaktion des Endpunktes **Personen mit mind. einer Hypoglykämie** mit dem **Geschlecht** ($p=0,05$). Dabei gab es bei Männern unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin numerisch mehr Hypoglykämien gegenüber der Vergleichstherapie; bei Frauen traten dagegen numerisch weniger Hypoglykämien gegenüber der Vergleichstherapie auf. Ein ähnlicher Hinweis auf eine qualitative Interaktion mit dem Geschlecht zeigte sich auch für den Endpunkt **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie** nach 24 Wochen ($p=0,09$) und 48 Wochen ($p=0,17$) bzw. für **leichte Hypoglykämien** nach 24 Wochen ($p=0,07$).

In den **D1690C00018/19**-Studien zeigte sich nach 104 Wochen ein Hinweis auf eine Interaktion des Endpunktes **Personen mit mind. einer Hypoglykämie** mit dem **Geschlecht** ($p=0,19$). Im Gegensatz zu den Resultaten der D1690C00006-Studie gab es bei Frauen unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin numerisch mehr Hypoglykämien gegenüber der Vergleichstherapie; bei Männern traten dagegen numerisch weniger Hypoglykämien auf. Ein ähnlicher Hinweis auf eine qualitative Interaktion mit dem Geschlecht zeigte sich auch für den Endpunkt **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie** nach 24 Wochen ($p=0,09$), 52 Wochen ($p=0,16$) und 104 Wochen ($p=0,06$) bzw. für **leichte Hypoglykämien** nach 104 Wochen ($p=0,16$). Da sowohl für Männer als auch für Frauen der Behandlungseffekt nicht signifikant war und die Resultate in den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 gegensätzlich waren, ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

Ein weiterer Hinweis auf eine qualitative Interaktion zeigte sich nach 24 Wochen für den Endpunkt **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie** mit dem Nüchternblutzucker ($p=0,19$). Die Anzahl der Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie war bei einem Nüchternblutzucker <160 mg/dL numerisch größer unter Metformin + Insulin + Placebo hingegen war die Anzahl der Personen bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. Da diese Interaktion lediglich zu einem Zeitpunkt beobachtet wurde, kann sie bezüglich ihrer Relevanz ausgeschlossen werden.

In der **D1690C0006**-Studie zeigten sich zusätzlich Hinweise auf eine Effektmodifikation der Endpunkte **Personen mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie** nach 24 Wochen ($p=0,19$) und **leichte Hypoglykämien** nach 48 Wochen ($p=0,12$) durch den **FPG** der Patienten. Bestätigte Hypoglykämien waren bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL nach 24 Wochen numerisch seltener in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe als in der Vergleichsgruppe. Bei Patienten mit einem FPG ≥ 160 mg/dL waren diese Ereignisse numerisch häufiger unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie. Da für beide FPG-Kategorien der Behandlungseffekt nicht signifikant und die Ereignisraten pro Gruppe gering waren, ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

In den **D1690C00018/19**-Studien zeigte sich zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation des Endpunktes **Personen mit mind. einer Hypoglykämie** mit dem Geschlecht ($p=0,05$). Nach 24 Wochen war die Zahl der Personen mit mind. einer Hypoglykämie bei männlichen und weiblichen Studienteilnehmern numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. Es zeigte sich ebenso ein Hinweis auf eine Effektmodifikation des Endpunktes **leichte Hypoglykämien** mit dem Geschlecht ($p=0,07$) nach 24 Wochen. Diese quantitativen Effektmodifikationen waren in keinem der beiden Fälle signifikant und sind lediglich zu einem Zeitpunkt beobachtet worden, sodass sie als nicht relevant einzustufen sind.

Signifikante Gewichtsreduktion mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin

Studie D1690C00006: Beim Endpunkt **Gewichtsveränderung** kam es bei den Patienten in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe schon nach 24 Wochen zu einer signifikant größeren Reduktion des Körpergewichts im Gegensatz zur mit der Vergleichstherapie behandelten Gruppe (MWD [95 %-KI]: -1,67 kg [-2,51; -0,84]). Der mittlere Gruppenunterschied wurde mit längerer Studiendauer größer (MWD [95 %-KI]: -1,89 kg [-3,17; -0,60] nach 48 Wochen; -2,38 [-4,38; -0,38] nach 104 Wochen).

Studien D1690C00018/19: Analog zur Studie D1690C00006 nahmen die Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die die Vergleichstherapie erhielten, an Gewicht ab. Zu allen Erhebungszeitpunkten wurde das Gewicht statistisch signifikant gesenkt (MWD [95 %-KI]: -2,11 kg [-2,97; -1,24] nach 24 Wochen; -1,88 kg [-2,73; -1,03] nach 52 Wochen; -2,53 kg [-4,05; -1,02] nach 104 Wochen).

Hinsichtlich der **adjustierten Gewichtsveränderung** (LOCF) nach 24 Wochen zeigte sich in der **D1690C0006**-Studie ein Hinweis ($p=0,07$) und in den **D1690C00018/19**-Studien eine signifikante Effektmodifikation ($p=0,01$) durch die **Länderzugehörigkeit**. In der *Repeated-Measurements*-Analyse bestätigten sich der Hinweis auf eine Interaktion in der D1690C0006-Studie nach 24 Wochen ($p=0,15$) sowie 104 Wochen ($p=0,18$) und die signifikante Interaktion in den D1690C00018/19-Studien nach 24 Wochen ($p=0,03$). Bei näherer exemplarischer Betrachtung der LOCF-Daten der Studie D1690C0006 nach 24 Wochen zeigte sich, dass die

Gewichtsreduktion in den meisten untersuchten Ländern numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin im Vergleich zu Metformin + Insulin + Placebo war und in Spanien signifikant größer bzw. in Deutschland numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin war. Diese qualitativen Effektunterschiede waren sowohl zwischen den unterschiedlichen Zeitpunkten als auch zwischen den Studien nicht einheitlich. Aus diesem Grund und aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Land wird die Interaktion als nicht fazitrelevant betrachtet.

In der **D1690C0006**-Studie zeigten sich zusätzlich Hinweise auf eine Effektmodifikation der **adjustierten Gewichtsveränderung** (LOCF) durch den **FPG** der Patienten nach 24 Wochen ($p=0,19$). Während die Gewichtsreduktion bei Patienten mit einem $FPG \geq 160$ mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo war, war sie bei Patienten mit einem $FPG < 160$ mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. Der Hinweis auf die Interaktion fand sich auch in der *Repeated-Measurements*-Analyse nach 24 Wochen ($p=0,13$).

In den Studien **D1690C00018/19** ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation der adjustierten Gewichtsveränderung nach 52 Wochen durch das **Geschlecht** der Patienten ($p=0,17$). Die Gewichtsreduktion unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin versus Metformin + Insulin + Placebo war für beide Geschlechter signifikant; bei Frauen wurde das Gewicht allerdings stärker reduziert als bei Männern. Dieser rein quantitative Effekt ausschließlich nach 52 Wochen wird als nicht fazitrelevant betrachtet.

Anhaltspunkt auf stärkere Senkung des systolischen Blutdrucks bei Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin

Studie D1690C00006: Der Vergleich von Dapagliflozin + Metformin + Insulin mit Metformin + Insulin + Placebo zeigte nach 48 und 104 Wochen eine numerisch größere Senkung des systolischen Blutdrucks unter der zu bewertenden Therapie (MWD [95 %-KI]: -4,33 mmHg [-9,62; 0,96] und -0,69 mmHg [-6,56; 5,18]). Bezüglich des diastolischen Blutdrucks ergab sich zum Zeitpunkt 48 Wochen aber nicht nach 104 Wochen eine numerisch stärkere Senkung zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -2,27 mmHg [-5,02; 0,47] bzw. 0,91 mmHg [-2,05; 3,86]).

Studien D1690C00018/19: Der systolische Blutdruck in Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe konnte nach 24 und 52 Wochen statistisch signifikant stärker und nach 104 Wochen numerisch stärker gesenkt werden als in der Metformin + Insulin + Placebo -Gruppe (MWD [95 %-KI] -4,50 mmHg [-7,69; -1,31] nach 24 Wochen; -3,82 mmHg [-7,01; -0,64] nach 52 Wochen; -2,34 mmHg [-8,13; 3,45] nach 104 Wochen). Bezüglich des diastolischen Blutdrucks ergab sich nach 24 Wochen eine signifikant stärkere und nach 52 Wochen eine numerisch stärkere Senkung zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin; nach 104 Wochen war allerdings der diastolische Blutdruck signifikant stärker unter der Vergleichstherapie reduziert (MWD [95 %-KI]: -2,60 mmHg [-4,60; -0,60] nach 24 Wochen; -1,64 mmHg [-3,71; 0,42] nach 52 Wochen; 3,06 [0,16; 5,97] nach 104 Wochen).

In der **D1690C0006**-Studie zeigten sich Belege bzw. Hinweise auf eine Effektmodifikation der **Senkung des systolischen Blutdrucks** mit dem **Geschlecht** der Patienten: diese Hinweise ergaben sich nach 24 Wochen sowohl in der LOCF-($p=0,02$) als auch in der *Repeated-Measurements*-Analyse ($p=0,07$) und nach 104 Wochen ($p=0,11$). Der jeweilige Behandlungseffekt unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin war für Männer numerisch geringer aber für Frauen numerisch größer verglichen mit der Vergleichstherapie. Da für beide Geschlechter der Behandlungseffekt nicht signifikant war, wird der Hinweis auf die qualitative Interaktion als nicht fazitrelevant betrachtet. Nach 48 Wochen zeigte sich bei der Betrachtung der Studie **D1690C00006** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich der diastolischen Blutdrucksenkung mit dem Geschlecht ($p=0,09$). Die Blutdrucksenkung war bei den männlichen Studienteilnehmern nur numerisch größer unter Metformin + Insulin + Placebo hingegen war die Blutdrucksenkung bei den weiblichen Teilnehmern signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo. Da sich diese qualitativen Interaktionen bei einer länger dauernden Therapie nach der Woche 104 nicht bestätigen werden sie als nicht fazitrelevant angesehen.

In der **D1690C0006**-Studie gab es nach 48 Wochen eine signifikante Interaktion ($p=0,03$) und in den Studien **D1690C00018/19** nach 52 Wochen einen Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,12$) mit der **Länderzugehörigkeit**. Der Behandlungseffekt war nicht einheitlich in den verschiedenen Ländern: in einigen gab es eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin, in anderen eine numerisch stärkere Blutdrucksenkung unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin und in wenigen eine numerisch stärkere Blutdrucksenkung unter Metformin + Insulin + Placebo. Die Effekte waren nicht konsistent zwischen den beiden Studien und die Patientenzahlen pro Land und Behandlungsgruppe waren sehr gering (meist <10). Aus diesen Gründen wird die Interaktion als nicht fazitrelevant betrachtet.

In den Studien **D1690C00018/19** ergaben sich nur zum Zeitpunkt 24 Wochen Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das **Alter** (LOCF: $p=0,13$) und den **FPG** der Patienten (LOCF: $p=0,13$; *Repeated-Measurement*: $p=0,11$). Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) zeigte sich eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks bei Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie, bei älteren Patienten (≥ 65 und <75 Jahre) war der Blutdruck unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin nur numerisch stärker reduziert. Während die Reduktion des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo war, war sie bei Patienten mit einem FPG ≥ 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. Da sich diese Interaktionen bei einer länger dauernden Therapie nach den Wochen 52 und 104 nicht bestätigen, werden sie als nicht fazitrelevant gesehen.

In den Studien **D1690C00018/19** ergaben sich nur zum Zeitpunkt 24 Wochen Hinweise auf Effektmodifikationen durch den **FPG** (LOCF: $p=0,15$; *Repeated-Measurement*: $p=0,15$). Während die Reduktion des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo war, war sie bei Patienten mit einem FPG ≥ 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. Es ergab sich zum Zeitpunkt 52 Wochen ebenfalls ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den **FPG** der Patienten ($p=0,06$). Während die Reduktion des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL signifikant größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo war, war sie bei Patienten mit einem FPG ≥ 160 mg/dL zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Da sich diese Interaktionen bei einer länger dauernden Therapie nach der Woche 104 nicht bestätigten, werden sie als nicht fazitrelevant gesehen.

Bezüglich der **Senkung des diastolischen Blutdrucks** ergab sich in der **D1690C0006**-Studie nach 24 Wochen (LOCF) ($p=0,05$) ein Hinweis auf eine Interaktion, sowie nach 48 Wochen ($p<0,00001$) und nach 104 Wochen ($p<0,00001$) eine signifikante Effektmodifikation durch die **Länderzugehörigkeit**. Analog der Ergebnisse für die Zielpopulation gab es in den meisten Ländern keinen signifikanten Unterschied in der Senkung des diastolischen Blutdrucks zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In einzelnen Ländern gab es zu einzelnen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin und in anderen zugunsten der Vergleichstherapie. Die Effekte waren nicht konsistent zu den verschiedenen Zeitpunkten und die Patientenzahlen pro Land und Behandlungsgruppe waren sehr gering (meist <10). Daher wird die Interaktion als nicht fazitrelevant betrachtet.

In der **D1690C0006**-Studie gab es nur nach 104 Wochen einen Hinweis auf eine Interaktion mit dem **Alter** ($p=0,18$). Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) zeigte sich eine vergleichbare Reduktion des diastolischen Blutdrucks in beiden Behandlungsgruppen; bei älteren Patienten (≥ 65 und <75 Jahre) war analog zum Ergebnis in der gesamten Zielpopulation der Blutdruck unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin numerisch stärker reduziert als unter Metformin + Insulin + Placebo. Da für beide Altersgruppen der Behandlungseffekt nicht signifikant war, wird der Hinweis auf die qualitative Interaktion als nicht fazitrelevant betrachtet.

In den **D1690C00018/19**-Studien ergab sich nach 24 Wochen in der LOCF-Analyse ein Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,03$) und in der *Repeated-Measurements*-Analyse eine signifikante Interaktion ($p=0,04$) mit dem **Alter**. Bei Patienten <65 Jahren zeigte sich nach 24 Wochen eine signifikante Reduktion des diastolischen Blutdrucks bei Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie, bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahren zeigte sich eine vergleichbare Blutdruckreduktion in beiden Behandlungsgruppen. Auch nach 104 Wochen zeigte sich in diesen Studien ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,12$). Allerdings war hier (im Gegensatz zu der signifikant stärkeren Reduktion des diastolischen Blutdruck unter Vergleichstherapie in der Zielpopulation) bei

Patienten <65 Jahren die Blutdruckreduktion zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und bei Patienten ≥ 65 und <75 Jahren numerisch stärker unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. Da die Art der Effektmodifikation zu den unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedlich war und die Effektgröße generell sehr gering war, ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

Kein Unterschied in der Veränderung der täglichen Insulindosis

Studie D1690C00006: Während Patienten, die mit Metformin + Insulin + Placebo behandelt wurden, nach 24, 48 und 104 Wochen mehr **Insulin** pro Tag zur Blutzuckereinstellung im Vergleich zum Ausgangswert (70,89 IE) benötigten (+0,92 IE, +3,76 IE und +9,94 IE), konnte die tägliche Insulindosis bei den mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelten Patienten nach 24, 48 und 104 Wochen annähernd beibehalten werden (-1,74 IE, -0,15 IE, +1,15 IE im Vergleich zum Ausgangswert (74,94 IE)). Die Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren zu allen Zeitpunkten numerisch zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin und wurden mit längerer Studiendauer größer. Die Anzahl der Patienten mit einer mindestens 10 %-igen Reduktion der täglichen Insulindosis war zu allen Zeitpunkten numerisch größer in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe (18,7 % versus 12,1 % nach 24 Wochen; 17,5 % versus 12,1 % nach 48 Wochen und 13,8 % versus 5,7 % nach 104 Wochen).

Studien D1690C00018/19: Die gepoolten Ergebnisse bestätigen den numerischen Vorteil zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin: Hier war die Erhöhung der täglichen Insulindosis bei Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin nach 24, 52 und 104 Wochen geringer als in der Vergleichsgruppe (MWD [95 %-KI] -3,21 IE [-6,57; 0,16] nach 24 Wochen; -2,90 IE [-8,66; 2,86] nach 52 Wochen; -0,15 IE [-1,92; 1,62]). Bezüglich der Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10 % reduzieren konnten, ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (4,7 % versus 7,4 % nach 24 Wochen; 7,4 % versus 4,2 % nach 48 Wochen und jeweils 1,8 % nach 104 Wochen).

In Studie **D1690C00006** bzw. in den Studien **D1690C00018/19** zeigten sich nach 24 Wochen (*Repeated-Measurements-Analyse*) bzw. 52 Wochen signifikante Interaktionen der **absoluten Veränderung der täglichen Insulindosis** mit dem **FPG** ($p=0,0003$ bzw. $p=0,03$). Während bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL die tägliche Insulindosis in Studie D1690C00006 nach 24 Wochen nur unter der Vergleichstherapie reduziert wurde, war bei Patienten mit einem FPG ≥ 160 mg/dL der Anstieg der Insulindosis numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo. In den Studien D1690C00018/19 war bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL nach 52 Wochen der Anstieg der täglichen Insulindosis numerisch geringer unter der Vergleichstherapie versus Dapagliflozin + Metformin + Insulin, bei Patienten mit einem FPG ≥ 160 mg/dL allerdings signifikant geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo. Da sich in der gesamten Zielpopulation hinsichtlich der absoluten Veränderung der täglichen Insulindosis kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte und die hier gezeigte Interaktion jeweils nur für einen

Studienzeitpunkt gefunden wurde, ergibt sich keine Änderung des für die Zielpopulation gezogenen Fazits.

Des Weiteren ergaben sich für diesen Endpunkt in Studie **D1690C0006** nach 48 ($p < 0,00001$) und nach 104 Wochen ($p = 0,007$) sowie in den Studien **D1690C00018/19** nach 24 Wochen (*Repeated-Measurements-Analyse*: $p = 0,01$) bzw. 52 Wochen ($p < 0,00001$) signifikante Interaktionen mit der **Länderzugehörigkeit**. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt waren in einigen Ländern nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen, in einigen Ländern signifikant zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin und in einzelnen Ländern zugunsten der Vergleichstherapie. Die Effekte waren nicht konsistent in den Studien und zu den verschiedenen Zeitpunkten und die Patientenzahlen pro Land und Behandlungsgruppe waren sehr gering (meist < 10). Zusätzlich waren die Ergebnisse für die Zielpopulation zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Gründen wird die qualitative Interaktion als nicht fazitrelevant betrachtet.

Nur in den Studien **D1690C00018/19** zeigte sich nach 24 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das **Geschlecht** (*Repeated-Measurements-Analyse*: $p = 0,05$). Während sich bei Frauen die tägliche Insulindosis unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin um signifikant weniger IE im Vergleich zu Metformin + Insulin + Placebo erhöhte, war bei Männern der Anstieg der Insulindosis nur numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo. Da sich diese qualitative Interaktion weder in der D1690C0006-Studie noch in der Langzeitbehandlung nach 52 und 104 Wochen bestätigte, wird sie als nicht fazitrelevant gesehen.

Nur in der **D1690C0006**-Studie zeigte sich nach 48 Wochen eine signifikante Effektmodifikation bzw. nach 104 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation der **Reduktion der täglichen Insulindosis ≥ 10 %** durch das **Alter** ($p = 0,01$) bzw. ($p = 0,05$). Der Anteil der Patienten mit einer mindestens 10 %-igen Reduktion der täglichen Insulindosis war bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) numerisch größer aber bei älteren Patienten (≥ 65 und < 75 Jahre) numerisch kleiner unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin versus Metformin + Insulin + Placebo. Da der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch für keine Altersgruppe signifikant und auch die Ereignisraten sehr klein waren, wird die Interaktion als nicht fazitrelevant bewertet.

Nur in der **D1690C0006**-Studie zeigte sich nach 48 Wochen ein Hinweis auf bzw. nach 104 Wochen ein Beleg für eine signifikante Effektmodifikation der **Reduktion der täglichen Insulindosis ≥ 10 %** durch den **FPG** ($p = 0,11$ bzw. $p = 0,02$). Die Insulindosisreduktion ≥ 10 % war bei einem Nüchternblutzucker < 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin, ebenso war die Insulindosisreduktion ≥ 10 % bei einem Nüchternblutzucker ≥ 160 mg/dL nur numerisch größer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin + Placebo. Da der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch für keine Patientengruppe signifikant und auch die Ereignisraten sehr klein waren, wird die Interaktion als nicht fazitrelevant bewertet.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede für unerwünschte Ereignisse

Studie D1690C00006: Bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** (86,2 % versus 85,7 % nach 104 Wochen), der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (15,5 % versus 21,4 % nach 104 Wochen), der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** (8,6 % versus 7,1 % nach 104 Wochen) oder der **Anzeichen für Genitalinfektionen** (15,5 % versus 3,6 % nach 104 Wochen) gab es zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Therapie mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin oder Metformin + Insulin + Placebo. Es gab keine **Todesfälle**. Nach 48 und 104 Wochen ergab sich in der mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelten Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an Patienten mit Anzeichen für eine **Harnwegsinfektion** (OR [95 %-KI]: 19,02 [1,07; 337,91] und 10,10 [1,24; 82,62]). Die meisten Anzeichen für Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Studie, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an.

Studie D1690C00018/19: Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der **Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse** (77,7 % versus 75,2 % nach 104 Wochen), der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (22,3 % versus 22,9 % nach 104 Wochen) oder der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** (8,9 % versus 10,1 % nach 104 Wochen) zwischen der Therapie mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin oder Metformin + Insulin + Placebo. Zum Zeitpunkt von 52 Wochen waren zwei Patienten in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin -Gruppe verstorben, weitere Todesfälle traten bis zum Zeitpunkt 104 Wochen nicht auf; einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab es nicht. Über den Zeitverlauf von 24, 52 und 104 Wochen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der **Anzeichen für Harnwegsinfektionen** (13,4 % versus 7,3 % nach 104 Wochen) bzw. **Genitalinfektionen** (6,3 % versus 0,9 % nach 104 Wochen) zwischen den Behandlungsgruppen.

Sowohl in Studie **D1690C00006** als auch in den gepoolten Daten der Studien **D1690C00018/19** gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede hinsichtlich **kardialer Ereignisse** bzw. **Erkrankungen des Nervensystems** zwischen den Gruppen.

Bezüglich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigten sich in der **D1690C00006**-Studie nach 48 bzw. 104 Wochen Hinweise auf eine qualitative Interaktion mit dem **Geschlecht** der Patienten ($p=0,16$ bzw. $p=0,17$). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach 48 Wochen war bei Männern numerisch höher unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin versus Metformin + Insulin + Placebo; bei Frauen war sie dagegen numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich nach 104 Wochen. Da die Ereignisraten nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen waren, ergibt sich keine Änderung des für die Zielpopulation gezogenen Fazits.

In den Studien **D1690C00018/19** ergaben sich nach 24 Wochen ($p=0,05$) und nach 104 Wochen ($p=0,18$) Hinweise auf eine Interaktion mit dem **Alter** der Patienten. Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen zwischen beiden Gruppen vergleichbar und nach 104 Wochen numerisch höher unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie. Bei älteren Patienten (≥ 65 und <75 Jahre) dagegen war sie nach 24 Wochen signifikant geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin und nach 104 Wochen numerisch geringer unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie. Da die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nur zu einem Zeitpunkt bei älteren Patienten signifikant geringer unter der zu bewertenden Therapie war und die qualitative Interaktion sich in der Studie D1690C0006 nicht zeigte, wird sie als nicht fazitrelevant betrachtet.

Hinsichtlich **schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** ergaben sich nur in den Studien **D1690C00018/19** nach 52 Wochen Hinweise auf Interaktionen mit dem **Alter** ($p=0,18$), dem **FPG** ($p=0,17$) und der **Länderzugehörigkeit** ($p=0,18$). Zusätzlich zeigte sich nach 104 Wochen eine signifikante Interaktion mit dem FPG ($p=0,03$). Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) gab es nach 52 Wochen numerisch weniger und bei älteren Patienten (≥ 65 und <75 Jahre) numerisch mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Therapie mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie. Da der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant war, wird die Interaktion als nicht fazitrelevant bewertet.

Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in den verschiedenen Ländern unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen; es gab allerdings Trends sowohl zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin als auch zugunsten der Vergleichstherapie. Da der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für kein Land signifikant war und die Ereignisraten pro Gruppe und Land sehr gering waren (≤ 5), wird die Interaktion als nicht fazitrelevant bewertet.

Bei Patienten mit einem FPG <160 mg/dL gab es nach 52 bzw. 104 Wochen numerisch weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin -Gruppe als in der Vergleichsgruppe. Demgegenüber war bei Patienten mit einem FPG ≥ 160 mg/dL nach 52 Wochen die Anzahl der Ereignisse vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen und nach 104 Wochen gab es unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin numerisch mehr Ereignisse als unter der Vergleichstherapie. Da der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant war, wird die qualitative Interaktion als nicht fazitrelevant bewertet.

Hinsichtlich der **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** zeigte sich in den Studien **D1690C00018/19** nach 24 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das **Geschlecht** ($p=0,09$). In der Dapagliflozin + Metformin + Insulin -Gruppe brachen zu diesem Zeitpunkt Männer die Studie numerisch häufiger und Frauen numerisch seltener gegenüber der Vergleichsgruppe ab. In der **D1690C0006**-Studie zeigte sich diesbezüglich nach 48 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das **Land** ($p=0,14$). Bis auf

die signifikant häufigeren Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach 48 Wochen unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin in Finnland, gab es keine signifikanten Unterschiede in den Ländern zwischen den Behandlungsgruppen. Die hier beschriebenen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren zumeist nicht signifikant und die Ereignisraten waren sehr niedrig. Die qualitativen Interaktionen ergaben sich auch jeweils nur für eine Studie und einen Studienzeitpunkt. Aus diesen Gründen werden sie als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hinsichtlich **Anzeichen für Harnwegsinfektionen** zeigten sich in den Studien **D1690C00018/19** nach 24 Wochen ($p=0,14$) und in der **D1690C0006**-Studie nach 104 Wochen ($p=0,19$) Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das **Geschlecht**. Generell waren Anzeichen für Harnwegsinfektionen bei Frauen häufiger als bei Männern. In den D1690C00018/19-Studien gab es unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin versus Metformin + Insulin + Placebo nach 24 Wochen bei Männern numerisch mehr Anzeichen für Harnwegsinfektionen wie das auch für die gesamte Zielpopulation gezeigt wurde; bei Frauen war die Ereignisrate vergleichbar zwischen beiden Gruppen. Auch in der D1690C0006-Studie gab es unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin versus Metformin + Insulin + Placebo nach 104 Wochen bei Männern numerisch mehr Anzeichen für Harnwegsinfektionen. Bei Frauen traten analog zum Ergebnis für die gesamte Zielpopulation in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin -Gruppe signifikant mehr Ereignisse als in der Vergleichsgruppe auf. Da die hier gezeigte Tendenz zu einer erhöhten Rate an Harnwegsinfekten unter der zu bewertenden Therapie gegenüber der Vergleichstherapie auch in der gesamten Zielpopulation vorhanden war, wird die Interaktion als nicht fazitrelevant bewertet.

Des Weiteren ergaben sich für diesen Endpunkt in den Studien **D1690C00018/19** nach 52 ($p=0,16$) und nach 104 Wochen ($p=0,10$) Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das **Alter** der Patienten. Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) traten bei allen drei Konstellationen signifikant mehr Anzeichen für Harnwegsinfektionen unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie auf. Bei älteren Patienten (≥ 65 und <75 Jahre) hingegen war dieses unerwünschte Ereignis jeweils numerisch seltener unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie. Aufgrund der geringen Ereigniszahl bei den älteren Patienten (maximal 4 Ereignisse pro Gruppe) und der fehlenden Signifikanz zwischen den Behandlungsoptionen in dieser Subgruppe ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

Für **Erkrankungen des Nervensystems** ergab sich nur in den Studien **D1690C00018/19** nach 52 ($p=0,11$) und nach 104 Wochen ($p=0,17$) ein Hinweis auf eine Interaktion durch das **Alter** der Patienten. Bei den jüngeren Patienten (<65 Jahre) gab es in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin -Gruppe nach 52 bzw. 104 Wochen numerisch weniger Erkrankungen des Nervensystems als in der Vergleichsgruppe. Bei älteren Patienten (≥ 65 und <75 Jahre) hingegen traten in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin -Gruppe nach 52 bzw. 104 Wochen numerisch mehr Erkrankungen des Nervensystems als in der Vergleichsgruppe auf. Da der qualitative Behandlungseffekt für die beiden Altersgruppen nicht signifikant war

und auch die Ereignisraten sehr gering waren, ergibt sich keine Änderung des für die gesamte Zielpopulation gezogenen Fazits.

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 wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4–62: 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 4–63: 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 wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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

Tabelle 4–64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4–65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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

Tabelle 4–66: 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 wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (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 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 4–67: 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 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 4–68: 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 4–69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 herangezogen.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4–70: 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 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 herangezogen.

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

4.3.2.3.3.2 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 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 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.

In die Zusatznutzenbewertung von Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Insulin wurden drei relevante Studien (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019) einbezogen.

Alle drei aus dem Entwicklungsprogramm von Dapagliflozin stammenden Studien wurden mit der freien Kombination von Dapagliflozin + Metformin durchgeführt. Bioäquivalenzstudien zeigten, dass die Kombinationstherapie von Metformin und Dapagliflozin (Xigduo[®]) 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). Daher können auch die Studien, die mit der freien Kombination durchgeführt wurden, für die Zusatznutzenbewertung von Xigduo[®] herangezogen werden. Die drei Studien sind randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib.

In die Studie **D1690C00006** wurden Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, die mit einer Kombination aus Insulin und einem oder zwei OAD vorbehandelt waren. Zu diskutieren wäre, inwieweit eine eingeschränkte Möglichkeit zur Insulindosisanpassung möglicherweise zu Verfälschungen der Studienergebnisse führen könnte. Da die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin eine vergleichbare und standardisierte Therapie der beiden Behandlungsgruppen voraussetzt, sollten Dosismodifikationen der Studienmedikation und begleitender OAD auf ein Minimum reduziert werden (möglichst nur bei Hypoglykämie oder bei Erreichen definierter Rescuekriterien). Insulinauftitration war somit nur innerhalb definierter Grenzwerte zur Sicherstellung der adäquaten Behandlung der Patienten möglich. Das Studiendesign berücksichtigte damit sowohl die Erfordernisse der Patienten als auch die Generierung belastbarer Evidenz gemäß EMA, die in ihrer Guideline Folgendes für das Studiendesign zur Untersuchung antidiabetischer Therapien vorgibt: *„Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons (primarily reduction of insulin dose due to hypoglycaemia). Rescue criteria should be predefined to ensure that patients will not sustain prolonged periods of poor glycaemic control.”* (European Medicines Agency (EMA), 2012). Die Patienten mit Änderungen der Insulindosis (Insulinaufdosierung) verblieben in der Studie und wurden in den Analysen im Nutzendossier explizit berücksichtigt, so dass die Daten der Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen.

In den Studien **D1690C00018** und **D1690C00019** wurden Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus und einer kardiovaskulären Vorerkrankung eingeschlossen, welche mit vielen unterschiedlichen Antidiabetika vorbehandelt wurden. Eine große Subgruppe von Patienten dieser Studien erhielt Insulin-Monotherapie oder Insulin in Kombination mit einem oder zwei OAD als Vorbehandlung. Für die Beantwortung der Fragestellung in Rahmen dieser Kodierung wurden diese Subgruppen extrahiert und zusammengelegt, da die Studien parallel liefen und die Einschlusskriterien sich bis auf das Merkmal Hypertonie nicht voneinander unterscheiden. In den drei Studien wurde die vor der Studie angewendete Behandlung fortgesetzt. Zum Studiendesign bezüglich Insulindosisanpassung gilt das gleiche wie für die Studie D1690C00006.

Die in den Studien betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Darüber hinaus wurden Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt (siehe dazu auch Abschnitt 4.5.4). Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde jeweils nur eine Teilpopulation der Studien untersucht, für welche die zu bewertende Therapie mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin oder die Vergleichstherapie Placebo + Metformin + Insulin zum Einsatz kam. Des Weiteren wurde nur die Teilpopulation berücksichtigt, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin Xigduo[®] erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1.700 mg Metformin täglich in Kombination mit 10 mg Dapagliflozin täglich bzw. der jeweiligen Behandlung der Vergleichstherapie erhalten hat. Diese Subpopulation schmälert die Evidenzstufe nicht, da auch eine gemäß Protokoll stratifizierte Randomisierung bezüglich der Metformin-Einnahme stattgefunden hat. Da sich im Rahmen des Zulassungsprozesses für Dapagliflozin die Empfehlung für eine Population ergeben hatte, die nur Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² bzw. einer Kreatinin-clearance ≥ 60 mL/min einschließt, welche < 75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b), wurde diese Präzisierung auch für die Zielpopulation zur Bewertung der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin übernommen.

Aus der Studie D1690C00006 wird die folgende Behandlungssituation separat betrachtet:

- Das Stratum, in dem die Patienten mit Insulin in Kombination mit OAD vorbehandelt waren, lieferte die Basis für die Untersuchung der Fragestellung in der Behandlungssituation Dapagliflozin in fixer Kombination mit Metformin mit Insulin. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (80 %) in diesem Stratum erhielt Metformin als einziges OAD additiv zu Insulin. Weitere 13,75 % der Patienten erhielten Metformin und ein weiteres OAD. Somit liefern Daten aus diesem Stratum valide Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellung (Dapagliflozin + Insulin + ein bis zwei OAD gegenüber Metformin + Insulin). Aufgrund der stratifizierten Randomisierung ist das Vorhandensein von Imbalancen zwischen den

Behandlungsgruppen auszuschließen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wurde für alle betrachteten Endpunkte als niedrig bewertet. Daher ist die Studie (bzw. Resultate dieses Stratum) geeignet, im Fall statistisch signifikanter Ergebnisse, Hinweise für einen Zusatznutzen abzuleiten.

Auch die gepoolten Studien D1690C00018 / D1690C00019 wurden entsprechend der vom G-BA in den einzelnen Behandlungssituationen festgelegten Vergleichstherapien in der gleichen Art und Weise nachanalysiert wie die Studie D1690C00006.

Die Patientencharakteristika für die Population Insulin in Kombination mit Metformin sind in Tabelle 4–12, Tabelle 4–13, Tabelle 4–14 dargestellt. Sie sind in den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Strukturgleichheit der Patienten in klinischen Studien wird neben der Randomisierung auch durch die Einschlusskriterien der Studie erreicht. Daher werden die *post-hoc* durchgeführten Vergleiche zwischen Patientengruppen innerhalb einer Studie (bzw. eines Studienpools) als adäquat betrachtet, auch wenn die Vergleiche nicht innerhalb eines durch die Vorbehandlung definierten Stratum erfolgen. Diese Vergleiche sind erforderlich, um den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung zu entsprechen. Die Aussagekraft eines solchen Nachweises wird allerdings gegenüber eines ‚randomisierten Vergleichs‘ innerhalb eines Stratum als geringfügig herabgesetzt eingestuft. Somit lassen sich auf der Basis von zwei Studien der Evidenzstufe 1b im Falle für die Behandlungssituation Dapagliflozin in der Kombination mit Insulin und einem oder zwei weiteren OADs grundsätzlich Belege ableiten. Die Nachweise für die Behandlungssituation Dapagliflozin + Insulin sind grundsätzlich geeignet, Hinweise abzuleiten. Im Fall, dass die Studie D1690C00006 bzw. die gepoolten Studien D1690C00018/19 inkonsistente Ergebnisse für einzelne Endpunkte aufweisen, führt dies zu einer Abwertung der Beweissicherheit, von einem Beleg auf einen Hinweis, bzw. von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten *post-hoc*-Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG, 2013). 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.

Die hier betrachtete Patientenpopulation schließt erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes ein, die unter Insulin mit oder ohne einem oder zwei weiteren OAD, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen.

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 Patienten mit Typ-2-Diabetes, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können.

Eine solche Behandlungsoption stellt die Kombinationstherapie aus Dapagliflozin und Metformin (Xigduo®) dar.

Metformin hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität (höhere periphere Glukoseaufnahme und -verwertung). Dapagliflozin ist ein Vertreter der so genannten SGLT-2-Inhibitoren. Bei SGLT-2 handelt es sich um ein Carrier-Protein, das in der menschlichen Niere im S1- und S2-Segment des proximalen Tubulus 90 % der Glukose aus dem Primärharn in das Blut rückresorbiert. Die restlichen 10 % werden über 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 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. Der Wirkmechanismus von Dapagliflozin ist unabhängig von der Insulinproduktion durch die Betazellen des Pankreas und von der peripheren Insulinsensitivität. Da die Menge der Glukose, die von den Nieren ausgeschieden

wird, von der Blutglukosekonzentration abhängig ist und die Aktivität des SGLT-1 von der Hemmung unbeeinflusst bleibt, ist das Hypoglykämie-Risiko unter Dapagliflozin gering (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b). Auch unter Metformin ist das Hypoglykämierisiko bekanntermaßen gering, da es die Insulinfreisetzung aus den Betazellen nicht direkt stimuliert (Merck Pharma GmbH, 2013). 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).

Somit kann Dapagliflozin + Metformin auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium angewendet werden und ist deshalb dafür geeignet, die antihyperglykämische Wirksamkeit des Insulins zu komplementieren, bei gleichzeitiger positiver Beeinflussung der bekannten Nebenwirkungen einer Insulintherapie.

Eine Quantifizierung des Zusatznutzens wurde nur für die im G-BA-Beratungsgespräch festgelegte Behandlungssituation vorgenommen, welche Teilpopulationen der Studie D1690C00006 sowie der gepoolten Daten der Studien D1690C00018/19 darstellen:

- Die Teilpopulation der Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin (fixe Kombination) *mit* Insulin behandelt wurden.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses für Dapagliflozin hatte sich die Empfehlung für eine Population ergeben, die Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² bzw. einer Kreatinin-clearance ≥ 60 mL/min einschließt, welche < 75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013b). Um den Zulassungsstatus von Xigduo[®] abzubilden, erfolgte die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens in der sogenannten **Zielpopulation**, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin Xigduo[®] erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1.700 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* aus der Studienpopulation extrahiert und ausgewertet.

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

Im Dossier betrachtete patientenrelevante Endpunkte waren das Auftreten von „Hypoglykämien“, „Gewichtsveränderungen“, „Änderung der täglichen Insulindosis“, „Unerwünschten Ereignissen“, „Kardialen Ereignissen“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“. Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Die Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck wurden als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

Der Zusatznutzen basiert auf den Analyseergebnissen für Patienten inklusive einer Insulindosiserhöhung.

Betrachtung des Zusatznutzens (Teilpopulation der Patienten, die mit der Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit Insulin behandelt wurden, gegen Metformin + Insulin)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Insulin anhand einer Teilpopulation der Studie D1690C00006 sowie der gepoolten Studien D1690C00018/19 betrachtet.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und 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 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 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 Neuauftritts 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).

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 3B, 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.

Studie D1690C00006: Bezüglich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) ergaben sich zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der Vergleichstherapie (Placebo + Metformin + Insulin) (MWD [95 %-KI]: -0,62 % [-0,90; -0,34] nach 24 Wochen; -0,66 % [-0,96; -0,37] nach 48 Wochen und -0,49 % [-0,81; -0,16] nach 104 Wochen). Die Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war in der mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelten Patientengruppe zu allen Erhebungszeitpunkten geringer als in der Vergleichsgruppe; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nach 24 Wochen signifikant (OR [95 %-KI]: 0,38 [0,11; 1,31] nach 24 Wochen; 0,30 [0,12; 0,77] nach 48 Wochen; 0,52 [0,23; 1,16] nach 104 Wochen). Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gab es zu keinem der berichteten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien und bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Es traten keine schweren Hypoglykämien auf und kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

Studien D1690C00018/19: Es ergaben sich analog zur Studie D1690C00006 sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede und nach 104 Wochen ein numerischer Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI] -0,43 % [-0,64; -0,22] nach 24 Wochen; -0,51 % [-0,75; -0,26] nach 52 Wochen; -0,36 % [-0,79; 0,08] nach 104 Wochen). Zu allen Erhebungszeitpunkten gab es in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe signifikant weniger Patienten, welche die Studie aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten (OR [95 %-KI]: 0,26 [0,13; 0,50] Woche 24; 0,27 [0,16; 0,48] Woche 52; 0,36 [0,21; 0,62]). Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gab es zu keinem der berichteten Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien und bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Es traten keine schweren Hypoglykämien auf und kein Patient brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf keinen Zusatznutzen** für Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin).

Gewichtsveränderung

Die Adipositas (Fettleibigkeit), im Besonderen die viszerale/abdominelle Adipositas, ist einer der wichtigsten Risikofaktoren zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes (Freemantle,N et al., 2008). Die Adipositas führt zusammen mit Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie zur Insulinresistenz (unzureichende Insulinwirksamkeit), welche essentiell zu Entstehung und Voranschreiten eines Typ-2-Diabetes beiträgt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Das metabolische Syndrom¹⁴, 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 Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes 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 vor diesen Risikofaktoren schützen kann (Vega,GL et al., 2006). Die Gewichtszunahme ist eine unter Insulintherapie häufig auftretende unerwünschte Begleiterscheinung (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Damit besteht ein Bedarf für OAD, welche mit Insulin kombiniert werden können und die sich positiv auf das Gewicht auswirken.

Studie D1690C00006: Beim Endpunkt Gewichtsveränderung kam es bei den Patienten in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe schon nach 24 Wochen zu einer signifikant größeren Reduktion des Körpergewichts im Gegensatz zur mit der Vergleichstherapie behandelten Gruppe (MWD [95 %-KI]: -1,67 kg [-2,51; -0,84]). Der mittlere Gruppenunterschied wurde mit längerer Studiendauer größer (MWD [95 %-KI]: -1,89 kg [-3,17; -0,60] nach 48 Wochen; -2,38 [-4,38; -0,38] nach 104 Wochen).

Studien D1690C00018/19: Analog zur Studie D1690C00006 nahmen die Patienten, die mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die die Vergleichstherapie erhielten, an Gewicht ab. Zu allen Erhebungszeitpunkten wurde das Gewicht statistisch signifikant gesenkt (MWD [95 %-KI]: -2,11 kg [-2,97; -1,24] nach 24 Wochen; -1,88 kg [-2,73; -1,03] nach 52 Wochen; -2,53 kg [-4,05; -1,02] nach 104 Wochen).

Die gewichtsreduzierende Eigenschaft von Dapagliflozin + Metformin in den hier diskutierten Studien 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 102 Wochen den Einfluss einer Zugabe von 10 mg Dapagliflozin zu einer Metformin-Therapie auf das Gewicht 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 (viszerales und subkutanes Fettgewebe) beruht. Die bei Kombinationstherapie mit Dapagliflozin signifikant

¹⁴ 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 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a).

größere Gewichtsreduktion gegenüber der Vergleichstherapie ist unter anderem auf den Wirkmechanismus von Dapagliflozin zurückzuführen. Dapagliflozin hemmt den SGLT-2 im proximalen Tubulus der Niere selektiv und fördert so die konzentrationsabhängige Ausscheidung von Glukose über den Urin, was nicht nur den Blutzucker senkt, sondern auch zu einem direkten Abtransport von Kalorien führt.

Aufgrund der statistisch signifikant größeren und anhaltenden Gewichtsreduktion in allen drei Studien ist Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber einer Metformin + Insulin-Therapie überlegen. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Insgesamt ergibt sich dadurch ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

Blutdrucksenkung

Wie die Adipositas, so ist auch die essentielle Hypertonie mit einer Insulinresistenz assoziiert und begünstigt die Entwicklung der Mikro- und Makroangiopathie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Es 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. Des Weiteren existiert ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse (Mancia, G, 2007). Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann somit die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduzieren (IQWiG, 2011). Bluthochdruck und Typ-2-Diabetes sind häufig assoziiert, die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens der beiden Erkrankungen wird in Deutschland mit 60-80 % angegeben (Bramlage, P et al., 2010; Standl, E et al., 2000; Wittchen, HU et al., 2008). Die Therapie einer Hypertonie wird daher in den medizinischen Leitlinien ausdrücklich empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a) und stellt auch eine wichtige Maßnahme zur Erreichung der Therapieziele bei Typ-2-Diabetes in den gesetzlich verankerten *Disease-Management-Programmen* (DMP) dar (20.RSA-ÄndV). Demnach ist die Senkung eines erhöhten Blutdrucks Teil der individualisierten Therapieziele eines Typ-2-Diabetes, und Antidiabetika, die dazu beitragen dieses Ziel zu erreichen, können damit möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko der Patienten reduzieren.

Studie D1690C00006: Der Vergleich von Dapagliflozin + Metformin + Insulin mit Placebo + Metformin + Insulin zeigte nach 48 und 104 Wochen eine numerisch größere Senkung des systolischen Blutdrucks unter der zu bewertenden Therapie (MWD [95 %-KI]: -4,33 mmHg [-9,62; 0,96] und -0,69 mmHg [-6,56; 5,18]). Bezüglich des diastolischen Blutdrucks ergab sich zum Zeitpunkt 48 Wochen aber nicht nach 104 Wochen eine numerisch stärkere Senkung zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin (MWD [95 %-KI]: -2,27 mmHg [-5,02; 0,47] bzw. 0,91 mmHg [-2,05; 3,86]).

Studien D1690C00018/19: Der systolische Blutdruck in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe konnte nach 24 und 52 Wochen statistisch signifikant stärker und nach 104 Wochen numerisch stärker gesenkt werden als in der Placebo + Metformin + Insulin-Gruppe (MWD [95 %-KI] -4,50 mmHg [-7,69; -1,31] nach 24 Wochen; -3,82 mmHg [-7,01; -0,64] nach 52 Wochen; -2,34 mmHg [-8,13; 3,45] nach 104 Wochen). Bezüglich des diastolischen Blutdrucks ergab sich nach 24 Wochen eine signifikant stärkere und nach 52 Wochen eine numerisch stärkere Senkung zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin; nach 104 Wochen war allerdings der diastolische Blutdruck signifikant stärker unter der Vergleichstherapie reduziert (MWD [95 %-KI] -2,60 mmHg [-4,60; -0,60] nach 24 Wochen; -1,64 mmHg [-3,71; 0,42] nach 52 Wochen; 3,06 [0,16; 5,97] nach 104 Wochen).

Basierend auf der Tatsache, dass zum Erreichen des Zielblutdruckes oft zwei oder mehr Antihypertensiva benötigt werden, kann die durch Dapagliflozin + Metformin + Insulin erzielte stärkere Senkung des systolischen Blutdrucks möglicherweise einen wertvollen Beitrag zur besseren Blutdruckeinstellung bzw. Dosisreduktion oder Verringerung der Komplexität antihypertensiver Medikation leisten. 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 systolischen 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. 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)

Es kommt zu einer relevanten Vermeidung nicht schwerwiegender Symptome, wodurch sich insgesamt ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** ergibt.

Veränderung der täglichen Insulindosis

Wie oben beschrieben besteht bei Typ-2-Diabetespatienten, bei denen eine Insulintherapie indiziert ist, zumeist eine erhöhte periphere Insulinresistenz, die nur durch die Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut überwunden werden kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013a). Auf Dauer ist häufig eine Erhöhung der täglichen Insulindosis notwendig, wodurch auch das Risiko für das Auftreten der Nebenwirkungen der Insulintherapie steigen kann. Zu den am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen zählen dabei das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Zudem konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass gerade die genannten Nebenwirkungen mit einer geringeren Therapiezufriedenheit assoziiert sind. Auch der Bedarf an höheren Insulindosen sowie die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen durch den Patienten haben Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten (Farmer,AJ et al., 2011). Die Senkung der täglichen Insulindosis ist somit patientenrelevant.

Studie D1690C00006: Während Patienten, die mit Metformin + Insulin + Placebo behandelt wurden, nach 24, 48 und 104 Wochen mehr Insulin pro Tag zur Blutzuckereinstellung im Vergleich zum Ausgangswert (70,89 IE) benötigten (+0,92 IE, +3,76 IE und +9,94 IE), konnte die tägliche Insulindosis bei den mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelten Patienten nach 24, 48 und 104 Wochen annähernd beibehalten werden (-1,74 IE, -0,15 IE, +1,15 IE im Vergleich zum Ausgangswert (74,94 IE)). Die Unterschiede in der benötigten Insulindosis waren zu allen Zeitpunkten numerisch zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin und wurden mit längerer Studiendauer größer. Die Anzahl der Patienten mit einer mindestens 10 %-igen Reduktion der täglichen Insulindosis war zu allen Zeitpunkten numerisch größer in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe.

Studien D1690C00018/19: Die gepoolten Ergebnisse bestätigen den numerischen Vorteil zugunsten Dapagliflozin + Metformin + Insulin: Hier war die Erhöhung der täglichen Insulindosis bei Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin nach 24, 52 und 104 Wochen geringer als in der Vergleichsgruppe (MWD [95 %-KI] -3,21 IE [-6,57; 0,16] nach 24 Wochen; -2,90 IE [-8,66; 2,86] nach 52 Wochen; -0,15 IE [-1,92; 1,62]). Bezüglich der Anzahl der Patienten, die ihre Insulindosis um mindestens 10 % reduzieren konnten, ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Da zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede vorlagen, ergibt sich hinsichtlich Insulindosiseinsparung insgesamt ein **Hinweis auf keinen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel.

Unerwünschte Ereignisse

Studie D1690C00006: Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder der Anzeichen für Genitalinfektionen gab es zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gab keine Todesfälle. Nach 48 und 104 Wochen ergab sich in der mit Dapagliflozin + Metformin + Insulin behandelten Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an Patienten mit Anzeichen für eine Harnwegsinfektion (OR [95 %-KI]: 19,02 [1,07; 337,91] und 10,10 [1,24; 82,62]). Die meisten Anzeichen für Infektionen waren leicht bis moderat, führten selten zum Abbruch der Studie, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an.

Studie D1690C00018/19: Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Zum Zeitpunkt von 52 Wochen waren zwei Patienten in der Dapagliflozin + Metformin + Insulin-Gruppe verstorben, weitere Todesfälle traten bis zum Zeitpunkt 104 Wochen nicht auf; einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab es nicht. Über den gesamten Zeitverlauf gab es keine signifikanten

Unterschiede hinsichtlich der Anzeichen für Harnwegsinfektionen bzw. Genitalinfektionen zwischen den Behandlungsgruppen.

Sowohl in Studie **D1690C00006** als auch in den gepoolten Daten der Studien **D1690C00018/19** gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede hinsichtlich kardialer Ereignisse bzw. Erkrankungen des Nervensystems zwischen den Gruppen. Darüber hinaus führt Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca derzeit eine Langzeitstudie durch, um das kardiovaskuläre Profil von Dapagliflozin zu untersuchen. Momentan läuft die Rekrutierung für diese multizentrische RCT mit über 17.000 Patienten (DECLARE-TIMI 58) (AstraZeneca, 2013c). Erste Ergebnisse werden im Jahr 2019 erwartet.

Da sich die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und die Rate kardialer Ereignisse und Erkrankungen des Nervensystems in den beiden Behandlungsgruppen nicht voneinander unterschied, liegt ein **Hinweis auf keinen Schaden** unter Dapagliflozin + Metformin + Insulin vor.

Weitere Verträglichkeitsaspekte wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Dapagliflozin-Monopräparat (Forxiga[®]) thematisiert. Daher werden diese hier aufgegriffen, weil sie auch bei der Anwendung der Kombinationstherapie Xigduo[®] zu beachten sind.

Zunächst ist jedoch hervorzuheben, dass sich am 12. Dezember 2013 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 Blasentumoren 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[®].

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 Phosphathomöostase und damit die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels denkbar. In der Phase-IIb/III-Studie MB102029 wurden ausschließlich Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (eGFR ≥ 30 und < 60 mL/min/1,73m²) 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 ≥ 60 mL/min, wurden Patienten mit einer GFR < 60 mL/min aus der Studie ausgeschlossen.

Somit gibt es bei Patienten mit einer GFR ≥ 60 mL/min, für welche die Anwendung von Xigduo[®] 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):

- Substanz verursacht hepatozelluläre Schäden (höhere Inzidenz einer ≥ 3 -fachen Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) im Vergleich zur Kontrolle) und
- führt zu ≥ 3 -facher Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für ALT oder AST und ≥ 2 -facher Erhöhung gegenüber dem oberen Grenzwert von Bilirubin und
- 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 5.894 Patienten (0,1 %) der Dapagliflozingruppe und bei 4 von 3.379 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®.

Subgruppenauswertung für Studien D1690C00006 und D1690C00018/19

Für keinen der betrachteten Endpunkte gibt es einen Hinweis auf eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + Metformin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin durch die Faktoren Geschlecht, Alter, Nüchternblutzucker und Länderzugehörigkeit. Daher kann man von einem über alle Gruppen hinweg konstanten Behandlungseffekt ausgehen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Wie die Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin + Metformin in Kombination mit Insulin gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Insulin zeigen, ergibt sich für die Endpunkte „Gewichtsveränderungen“ und „Blutdrucksenkung“ ein Hinweis bzw. Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse liegt ein Hinweis für keinen Schaden vor.

Aufgrund dieser Tatsachen ergibt sich für Dapagliflozin + Metformin + Insulin versus Metformin + Insulin insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4–71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Insulin in Kombination mit bis zu zwei OAD zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m ² , Kreatinin-clearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Geringer 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 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). 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 2006¹⁷) 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 2006¹⁸) 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

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ 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.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ 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 darstellt. Die Blutdrucksenkung und die sich daraus abgeleiteten Effekte auf das kardiovaskuläre 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 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 Diabetespatienten haben im Vergleich zu normotensiven Nicht-Diabetikerpatienten ein vierfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Standl,E et al., 2000) und werden deshalb Hoch-Risikogruppen zugeordnet, bei denen mit einer 20-30 % Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren mit einem kardiovaskulären Ereignis zu rechnen ist. Das Risiko ist bei Patienten mit zusätzlicher Nephropathie und insbesondere Mikroalbuminurie, welche als Zeichen einer Gefäßschädigung angesehen werden, 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 Patienten mit Typ-2-Diabetes. 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.

In Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes werden Hypoglykämien unter der Berücksichtigung der Blutzuckersenkung (HbA1c) betrachtet. Das liegt darin begründet, dass bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel ist (IQWiG, 2009a), dabei aber berücksichtigt werden muss, dass eine intensiviertere 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.

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
D1690C00006	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 glycemic control on insulin.	(AstraZeneca et al., 2008a; AstraZeneca et al., 2008b; AstraZeneca, 2010a; AstraZeneca, 2010b; AstraZeneca, 2012a; AstraZeneca et al., 2012a; AstraZeneca et al., 2012b; AstraZeneca, 2013d; AstraZeneca, 2013g; AstraZeneca, 2013h; AstraZeneca, 2013i; AstraZeneca, 2013j; Wilding,JP et al., 2012; Wilding,JP et al., 2013a; Wilding,JP et al., 2013b)
D1690C00018	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care.	(AstraZeneca et al., 2010a; AstraZeneca et al., 2010b; AstraZeneca, 2011a; AstraZeneca, 2012b; AstraZeneca et al., 2012c; AstraZeneca et al., 2012d; AstraZeneca, 2013a; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f)
D1690C00019	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. Report for the 24-week short-term treatment period.	(AstraZeneca et al., 2010c; AstraZeneca et al., 2010d; AstraZeneca, 2011b; AstraZeneca, 2012c; AstraZeneca et al., 2012e; AstraZeneca et al., 2012f; AstraZeneca, 2013b; AstraZeneca, 2013e; AstraZeneca, 2013f)

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. Anonym. Zusatzanalysen: D1690C00006 ForestPlots Woche 104 [unveröffentlicht]. 31-12-2013a.
3. Anonym. Zusatzanalysen: D1690C00006 ForestPlots Woche 24 [unveröffentlicht]. 31-12-2013b.
4. Anonym. Zusatzanalysen: D1690C00006 ForestPlots Woche 48 [unveröffentlicht]. 31-12-2013c.

5. Anonym. Zusatzanalysen: D1690C00018/19 ForestPlots Woche 104 [unveröffentlicht]. 31-12-2013d.
6. Anonym. Zusatzanalysen: D1690C00018/19 ForestPlots Woche 24 [unveröffentlicht]. 31-12-2013e.
7. Anonym. Zusatzanalysen: D1690C00018/19 ForestPlots Woche 52 [unveröffentlicht]. 31-12-2013f.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. 2004 [Zugriff: 3.1.2014]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Hypertonie.pdf>.
9. AstraZeneca. D1690C00006: 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 glycemic control on insulin. Report for the first 24-week treatment period [unveröffentlicht]. 16-9-2010a.
10. AstraZeneca. D1690C00006: 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 glycemic control on insulin. Report for the 24-week short-term treatment period plus the 24-week longterm extension period I [unveröffentlicht]. 16-9-2010b.
11. AstraZeneca. D1690C00018: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebocontrolled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care - Report for the 24-week short-term treatment period [unveröffentlicht]. 13-11-2011a.
12. AstraZeneca. D1690C00019: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 28-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care Report for the 24-week short-term treatment period [unveröffentlicht]. 13-10-2011b.
13. AstraZeneca. D1690C00006: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Report for the 24-week short-term treatment period plus 24-week longterm extension period I and 56-week week long-term extension period II [unveröffentlicht]. 5-6-2012a.
14. AstraZeneca. D1690C00018: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 80-week extension period to

- evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care Report for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week longterm extension period I [unveröffentlicht]. 4-5-2012b.
15. AstraZeneca. D1690C00019: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care-Report for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week longterm extension period I [unveröffentlicht]. 23-5-2012c.
 16. AstraZeneca. D1690C00018: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care - Report for the 24-week, short-term treatment period plus the 28-week, long-term extension period I and the 52-week, long-term extension period II [unveröffentlicht]. 22-4-2013a.
 17. AstraZeneca. D1690C00019: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care - Report for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week extension period I and the 52-week extension period II [unveröffentlicht]. 2-5-2013b.
 18. AstraZeneca. NCT01730534: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). 2013c [Zugriff: 18.11.2013c]. URL: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01730534?term=DECLARE+Dapagliflozin&rank=1>.
 19. AstraZeneca. Zusatzanalysen: German-06-gliple10-country Insulindosis Woche 104 [unveröffentlicht]. 7-10-2013d.
 20. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany Study 18+19 Metformin ge 1700 mg_subgrp [unveröffentlicht]. 30-10-2013e.
 21. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany Study 18+19 Metformin ge 1700 mg_unique [unveröffentlicht]. 30-10-2013f.
 22. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany Study 6 Metformin ge 1700 mg_10lt_subgrp [unveröffentlicht]. 22-11-2013g.
 23. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany Study 6 Metformin ge 1700 mg_10lt_unique [unveröffentlicht]. 22-11-2013h.

24. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany_06-subgrps-table-5-6-12-13 [unveröffentlicht]. 4-10-2013i.
25. AstraZeneca. Zusatzanalysen: Germany_Stud6_Metformin ge 1700 mg_unique_tables [unveröffentlicht]. 26-9-2013j.
26. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. EUCTR2007-007540-10-FI: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. 28.3.2008a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-007540-10>.
27. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. EUCTR2007-007540-10-FI: 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. 27.6.2008b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR_.
28. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. EudraCT2009-016791-71: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. 21.1.2010a [Zugriff: 30.12.2013a]. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR_.
29. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. EudraCT2009-016791-71: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.. 7.4.2010b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71.
30. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. EudraCT2009-017061-28: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. 17.3.2010c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017061-28>.
31. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. EudraCT2009-017061-28: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular

- disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. 15.4.2010d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEF_ANCHOR.
32. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. EUCTR2007-007540-10-FI: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. 2012a [Zugriff: URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-007540-10-FI>].
 33. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. NCT00673231: Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. 2012b [Zugriff: URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00673231>].
 34. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. NCT01031680: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. 2012c [Zugriff: URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031680>].
 35. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. NCT01031680: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. 2012d [Zugriff: URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01031680>].
 36. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. NCT01042977: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. 2012e [Zugriff: URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01042977>].
 37. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. NCT01042977: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. 2012f [Zugriff: URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042977>].
 38. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb. 2013. FDA Advisory Committee Recommends the Investigational SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes in Adults.
 39. 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.
 40. 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
 41. 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 glyceemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (3): 1020-1031.
42. 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. *Cardiovascular diabetology* 2010; 9 (53): 1-14.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. Background Document Dapagliflozin BMS-512148 NDA 202293. 4.11.2013a [Zugriff: 6.1.2014a]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM378076.pdf>.
 46. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2013b. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
 47. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2014. Fachinformation Xigduo (Dapagliflozin + Metformin).
 48. Brooks AM, Thacker SM. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *The Annals of pharmacotherapy* 2009; 43 (7): 1286-1293.
 49. 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].
 50. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung, 1. Auflage. 2013a [Zugriff: 18.9.2013a]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.
 51. Bundesärztekammer (BÄK), KBV, and AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Version 1.3: Langfassung. 2013b [Zugriff: URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf].

52. 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>.
53. 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>.
54. 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.
55. 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.
56. Ehlers PF. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. Klinikarzt 2011; 40 (6/7): 296-299.
57. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14.5.2012 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
58. European Medicines Agency (EMA). 2014 interim: European Public Assessment Report (EPAR) Xigduo (Dapagliflozin+Metformin). Assessment Report for Xigduo 2014
59. Farmer AJ, Oke J, Stevens R, Holman RR. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011; 13 (12): 1136-1141.
60. 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>.
61. 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>.
62. 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.

63. Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Ed.). Arzneiverordnungsreport 2012. 11 ed. Springer; 2012. S. 351-78.
64. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34 (2): S132-S137.
65. 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.
66. 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) [unveröffentlicht]. 11-12-2012.
67. 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.
68. 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 [unveröffentlicht]. 2-5-2013b.
69. 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: URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin.pdf].
70. 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.
71. Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, F++sger I, et al. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2004; 13: 31-56.
72. Hagen, B., Altenhofen, L., Groos S., Kretschmann, J., and Weber, A. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2011 [Zugriff: URL: http://www.kvno.de/60neues/2012/dmp_qualibericht2010/index.html].
73. 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.
74. Hein, B. Ergänzung der Niederschrift zur Beratungsanforderung gemäß § 8 AM-NutzenV, 2011-B-035, Dapagliflozin [unveröffentlicht]. 28-3-2012a.
75. Hein, B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [unveröffentlicht].
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. IMS Disease Analyzer MAT 12/2012. IMS Disease Analyzer - Diabetesanalysen im Rahmen des Value Dossiers [unveröffentlicht]. 7-1-2014.
81. 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.
82. IQWiG. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide - Rapid Report A05-23. 20.8.2007 [Zugriff: 31.12.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.
83. IQWiG. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05A. 26.11.2008 [Zugriff: 31.12.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
84. 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.

85. IQWiG. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2. 14.10.2009b [Zugriff: 18.11.2013b]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
86. IQWiG. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Vorbericht. 7.1.2011 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
87. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.1 v. 28.11.2013 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
88. 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.
89. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine* 2006; 355 (23): 2427-2443.
90. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Annals of internal medicine* 2009; 151 (6): 394-403.
91. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *DDG Praxisempfehlung* 2012; 7: 83-200.
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. *The American journal of cardiology* 2007; 100 (3A): 3J-9J.
97. Merck Pharma GmbH. Fachinformation Glucophage (Metformin) [unveröffentlicht].
98. 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>.

99. 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. The New England journal of medicine 2008; 358 (24): 2560-2572.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott 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.
104. 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.
105. Sanofi-Aventis, Deutschland GmbH. Fachinformation Euglucon. 2012 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: mein.sanofi.de.
106. Sanofi-Aventis, Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl. 2013 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: mein.sanofi.de.
107. Sjöström CD, Hashemi M, Sugg J, Ptaszynska A, Johnsson E. Dapagliflozin-induced weight loss impacts 24 week HbA1c and blood pressure levels. Dapagliflozin-induced weight loss impacts 24 week HbA1c and blood pressure levels 2013; Oral Presentation
108. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöstrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012; 307 (1): 56-65.
109. Standl E, Fuchs CH, Parandeh-Shab F, Janka HU, Landgraf R, Lengeling HF, et al. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. DDG Leitlinie 2000: 3-42.

110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006; 91 (11): 4459-4466.
115. 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 (1): 16-24.
116. 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.
117. Wiesner T. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie [online]. Diabetes-Congress-Report Online. 2010
118. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2013a
119. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156 (6): 405-415.
120. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. [Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013b; 138 (1): 27-38.
121. 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.

122. 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.
123. 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: 28.1.2014]. 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 in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. 15.4.2008c [Zugriff: 19.11.2013c]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00660907>.
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: 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>
11. 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>.
12. 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>
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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 Sulphonylurea). 17.4.2008b [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27].
19. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. 8.2.2008c [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33].

20. AstraZeneca AB. PharmNetBund: A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Doubleblind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. 25.4.2008e [Zugriff:
21. 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.
22. 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 Comb.. 23.1.2009b [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93.
23. 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.. 29.10.2009c [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37.
24. 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:
25. 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:
26. 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.. 7.10.2010a [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37.
27. 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:

28. 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.
29. 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:
30. 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.
31. 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>.
32. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin DPP-IV Inhibitor add-on Study. 9.8.2013a [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867>.
33. 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>.
34. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. 24.9.2013e [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660907>.
35. 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>.
36. 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>.
37. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. 31.10.2013i [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217892>.
38. 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>].
39. 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>].
40. 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>].
41. 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>].
42. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP: 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. 21.12.2007 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-005220-33-GB>.
43. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP. 27.10.2008a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12.
44. 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>.
45. 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>
46. 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>.
47. 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>.
48. 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 Sulfonylurea. 27.7.2011 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002231-26-DE>.
49. 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.
50. 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>.
51. 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.
52. 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 on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB). 14.12.2010b [Zugriff:]
53. 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.
54. 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:
55. 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. 28.7.2010c [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683878>.
62. 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>.
63. 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>.
64. 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>.
65. 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>.
66. 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>.

67. 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>].
68. 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>].
69. 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>].
70. 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>].
71. 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>].
72. 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>].
73. 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>].
74. 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>].
75. 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].
76. 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-IT>.
77. 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].
78. 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].
79. 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].
80. 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>
81. 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>.
82. 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>.
83. 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>.
84. 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> .
85. 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>.
86. 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>

87. 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>
88. 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>.
89. 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>.
90. 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>.
91. 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=NCT00663260>.
92. 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>.
93. 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>
94. 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>.
95. 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>.
96. 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>.
97. 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>.
98. 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>.
99. 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>.
100. 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>.
101. 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>
102. 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>.
103. 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>.
104. 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>.
105. 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>.
106. 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>
107. 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>.
108. 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>.

109. 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>.
110. 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>.
111. 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>.
112. 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>.
113. 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>.
114. 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>.
115. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH. ClinicalTrialsRegister.eu: A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia Â®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in .. 19.9.2013a [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35].
116. Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH. PharmNetBund: A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication. 23.8.2013b [Zugriff: URL:]
117. The University of Texas Health Science Center at San Antonio. WHO ICTRP: Study of Dapagliflozin on Mitochondrial Dysfunction and Impaired Insulin Signaling/Action. 8.3.2011 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01439854>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	27.01.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keinen Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDSR93	8.206
2	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0
3	DAPAGLIFLOZIN?	1
4	BMS 512148 OR BMS512148	0
5	2 OR 3 OR 4	1

Datenbankname	Database of Abstracts of Reviews of Effects	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	27.01.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keinen Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDAR94	26.123
2	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0
3	DAPAGLIFLOZIN?	0
4	BMS 512148 OR BMS512148	0
5	2 OR 3 OR 4	0

Datenbankname	NHS Economic Evaluation Database	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	27.01.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keinen Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	NHSEED	14.916
2	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0
3	DAPAGLIFLOZIN?	0
4	BMS 512148 OR BMS512148	0
5	2 OR 3 OR 4	0

Datenbankname	Health Technology Assessment Database	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	27.01.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keinen Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	INAHTA	12.685
2	CT=DAPAGLIFLOZIN?	0
3	DAPAGLIFLOZIN?	2
4	BMS 512148 OR BMS512148	1
5	2 OR 3 OR 4	2

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	27.01.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keinen Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

Datenbankname	MEDLINE			
Suchoberfläche	DIMDI			
Datum der Suche	16.09.2013 / aktualisiert am 08.11.2013 und am 27.01.2014			
Zeitsegment	Ab 1960			
Suchfilter	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
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	350619	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/ 08.112013 TO 27.01.2014	-	11	14
22	check duplicates: unique in s=20 bzw. 21;state=update	26	11	13

Datenbankname	EMBASE EMBASE Alert			
Suchoberfläche	DIMDI			
Datum der Suche	16.09.2013 / aktualisiert am 08.11.2013 und am 27.01.2014			
Zeitsegment	Ab 1974			
Suchfilter	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	24181058
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	144511
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:

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.11.2013
Suchstrategie	(dapagliflozin OR BMS-512148) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	34

Studienregister	clinicaltrials.eu
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	19.11.2013
Suchstrategie	(dapagliflozin OR BMS-512148) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	19

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	19.11.2013
Suchstrategie	(dapagliflozin OR BMS-512148) [ALL-FIELDS]
Treffer	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 58 Studien.	

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.11.2013
Suchstrategie	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
Treffer	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

	Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
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 Studienregistersuche(n) identifizierte, aber 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, 2008c; AstraZeneca AB, 2008c; AstraZeneca AB, 2008e; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013e; AstraZeneca,AB, 2007)	D1690C00004	
(AstraZeneca, 2008b; AstraZeneca AB, 2008b; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013d; AstraZeneca,AB, 2008c)	D1690C00005	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie

Zitat	In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien	Ausschlussgrund
(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, 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.

Zitat	In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien	Ausschlussgrund
(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 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.

Zitat	In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien	Ausschlussgrund
(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.

Zitat	In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien	Ausschlussgrund
(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.
(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.
(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 4–72 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 4–72 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4–72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel (nach 24 Wochen): Beurteilung der Wirksamkeit von Dapagliflozin (2,5, 5 und 10 mg) im Vergleich zu Placebo als <i>Add-on</i>-Therapie zu Insulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (≥ 30 IE Insulin täglich für mindestens 8 Wochen vor <i>Enrollment</i>)</p> <p>Sekundäre Key-Ziele (24 Wochen) Untersuchung, ob Dapagliflozin in Kombination mit Insulin eine höhere Gewichtsreduktion als Placebo+Insulin verursacht Untersuchung, ob Patienten, die mit Dapagliflozin in Kombination mit Insulin behandelt werden, mit einer geringeren täglichen Dosis an Insulin im Vergleich zu Placebo+Insulin auskommen Untersuchung, ob in der Dapagliflozin+Insulin-Gruppe ein höherer Anteil an Patienten mit einer Insulin-Dosis-Reduzierung ≥ 10 % ist als in der Dapagliflozin+Placebo-Gruppe Untersuchung, ob Dapagliflozin in Kombination mit Insulin eine höhere Reduzierung im FPG als Placebo+Insulin verursacht</p> <p>Andere sekundäre Ziele: Vergleich der Effekte (bezüglich zusätzlicher Gewicht- und glykämischer Variablen, Blutdruckparametern und Lipid-Werten) von jeder Dosis Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo jeweils als <i>add-on</i>-Therapie zu Insulin.</p> <p>Sicherheit: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Pharmakokinetische Ziele: Untersuchung der Beziehungen zwischen Exposition und Wirksamkeitsparameter</p> <p>Verlängerungsphase: Ziele (nach 48 Wochen): Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit über</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einen Zeitraum von 48 Wochen</p> <p>Beurteilung der Erhaltung der Wirksamkeit von Dapagliflozin+Insulin</p> <p>Ziele (nach 104 Wochen):</p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Insulin+Dapagliflozin (2,5; 5 und 10 mg) über einen Zeitraum von 104 Wochen</p> <p>Beurteilung der Erhaltung der Wirksamkeit von Insulin+Dapagliflozin (2,5; 5 und 10 mg)</p> <p>Bewertung der Sicherheits- und Wirksamkeitseindpunkte über die 56-wöchige Verlängerungsphase, wenn die Dosis von 5 mg auf 10 mg erhöht wird</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, randomisierte, parallele, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie mit zwei Extensionsphasen</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien (an <i>Enrollment / Visite 1</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorliegen der Patienteninformation und Einwilligungserklärung - Diagnose: Typ-2-Diabetes - Alter ≥ 18 bis ≤ 80 Jahre - Patienten mit unzureichenden Blutzuckerwerten ($HbA1c \geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$) mit einer stabilen Insulindosis von mindestens 30 IE pro Tag. Patienten konnten auch mit maximal zwei weiteren oralen Antidiabetika behandelt werden <p>Einschlusskriterien (vor Randomisierung / Visite 2)</p> <p>$HbA1c \geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ (Zentrallabor, Werte von Visite 1) mit einer stabilen Insulindosierung von mindestens 30 IE pro Tag mit oder ohne orale Antidiabetika</p> <ul style="list-style-type: none"> - Täglicher Insulinbedarf über die letzten sieben Jahre - Frauen im gebärfähigem Alter müssen entsprechende Methoden zur Verhütung benutzen - BMI ≤ 45 kg/m²

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterium (vor Randomisierung / Visite 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus Typ 1 <i>„Maturity Onset Diabetes of the Young“</i> (MODY) oder ein sekundärer Diabetes mellitus - Symptome einer schlecht eingestellten Diabetes - Behandlung mit mehr als zwei oralen Antidiabetika - Diabetes insipidus - Gebrauch von inhalativem Insulin oder injizierbarer <i>Glucagon-like-peptide 1</i> (GLP-1) Rezeptor-Agonisten oder <i>Dipeptidyl-Peptidase-4</i> (DPP-4)-Inhibitoren innerhalb von acht Wochen vor <i>Enrollment</i> - Kreatinin <i>Clearance</i> <50 mL/min/1,73m² oder Serum-Kreatinin >2 mg/dL - Erblich bedingte renale Glukosurie - Gesamtbilirubin >34,2µmol/L - Kreatinin-Kinase > 3 x <i>upper limit of normal</i> (ULN) - Hämoglobin für Männer ≤10,0 g/dL und für Frauen ≤9,5 g/dL - Abnorme freie T4-Werte - Positive Resultate für infektiöse Leberkrankheiten - Klinische Abnormalitäten (entdeckt bei einer körperlichen Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG) oder Labortests), die aus Sicht des Prüfarztes eine erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden - Bedeutende kardiovaskuläre Vorgeschichte innerhalb der letzten 6 Monate vor <i>Screening</i> - Schwangere und stillende Frauen - Behandlung mit Glukokortikosteroiden - Adipositaschirurgie - Einnahme gewichtsreduzierender Medikation - Behandlung von HIV - Unverträglichkeit, Kontraindikation oder eine potentielle Allergie gegen Dapagliflozin oder Placebo oder deren Inhaltsstoffe - Kongestive Herzinsuffizienz im Stadium III

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder IV</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Atemwegserkrankungen - Schwere unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg) - Patienten mit Risiko einer Dehydrierung (aus Sicht des Prüfarztes) - Vorgeschichte einer chronischen hämolytische Anämie oder Hämoglobinopathien - Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate - Bösartiger Tumor innerhalb von 5 Jahren vor <i>Enrollment</i> - Beteiligung an der Planung und Durchführung der Studie - Vorherige Teilnahme oder Randomisierung an dieser Studie - Erhalt eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen vor Erhalt der Studienmedikation - Blut/Plasma- oder Blutplättchen-spende oder Transfusion innerhalb 3 Monate vor Visite 1 - Patienten, die aus Sicht des Prüfarztes wahrscheinlich eine Protokollverletzung verursachen würden - Schwere Leberinsuffizienz und/oder abnorme Leberfunktionswerte - Urin-Albumin/Kreatinin-Verhältnis >1800 mg/g
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie an 122 Zentren in 13 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	2,5 mg Dapagliglozin+ <i>open-label</i> -Insulin mit oder ohne zusätzliche (bis zu zwei) orale Antidiabetika 5 mg Dapagliglozin+ <i>open-label</i> -Insulin mit oder ohne zusätzliche (bis zu zwei) orale Antidiabetika 10 mg Dapagliglozin+ <i>open-label</i> -Insulin mit oder ohne zusätzliche (bis zu zwei) orale Antidiabetika Placebo+ <i>open-label</i> -Insulin mit oder ohne zusätzliche (bis zu zwei) orale Antidiabetika
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien (nach 24 Wochen): Veränderung des HbA1c</p> <p>Sekundäre Key-Zielkriterien (nach 24 Wochen): Veränderung des Körpergewichts Veränderung der Insulindosis Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der Insulindosis Veränderung im FPG</p> <p>Andere sekundäre Ziele (nach 24 Wochen): Prozentuale Veränderung der täglichen Insulindosis Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $\geq 9\%$ Anteil der Patienten mit einer glykämischen <i>Response</i> (HbA1c $< 7\%$) Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5\%$ und $< 9\%$ Veränderung des HbA1c bei Patienten mit BMI-Ausgangswert $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ Veränderung des HbA1c bei Patienten mit BMI-Ausgangswert $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit BMI-Ausgangswert $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit BMI-Ausgangswert $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ Veränderung des Bauchumfangs Veränderung des FPG nach einer Woche Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit systolischem Blutdruck-Ausgangswert von $> 140 \text{ mmHg}$ Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterin, des LDL-Cholesterin, des HDL-Cholesterin, der Triglyceride und der freien Fettsäuren</p> <p>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse Laborwerte EKG Pulsmessungen Blutdruckmessungen Hypoglykämien Kreatinin-Clearance eCFR (<i>estimated glomerular filtration rate</i>) Gesamt-Protein/Kreatinin-Verhältnis Resultate einer körperlichen Untersuchung</p> <p>Ziele (nach 48 und 104 Wochen): Sicherheitsziele wie nach 24 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung des HbA1c nach 48 und 104 Wochen</p> <p>Veränderung des HbA1c von Woche 24 bis Woche 48 und bis Woche 104 und von Woche 48 bis Woche 104</p> <p>Veränderung des FPG nach Woche 48 und 104 sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des Körpergewichts nach Woche 48 und 104 sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der Insulindosis nach Woche 48 und nach Woche 104 sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Prozentuale Veränderung der täglichen Insulindosis nach 48 und nach 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $\geq 9\%$ nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Anteil der Patienten mit einer glykämischen <i>Response</i> (HbA1c $< 7\%$) nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5\%$ und $< 9\%$ nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit BMI-Ausgangswert $\geq 27\text{ kg/m}^2$ nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des HbA1c bei Patienten mit BMI-Ausgangswert $\geq 30\text{ kg/m}^2$ nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit Baseline BMI $\geq 30\text{ kg/m}^2$ nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des Körpergewichts bei Patienten mit Baseline BMI $\geq 27\text{ kg/m}^2$ nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des Bauchumfangs nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit systolischem Blutdruck-Ausgangswert von $> 140\text{ mmHg}$ nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Prozentuale Veränderung des Gesamtcholesterin, des LDL-Cholesterin, des HDL-Cholesterin, der Triglyceride und der freien Fettsäuren nach 48 und 104 Wochen sowie von Woche 48 bis 104</p> <p>Anteil der Patienten mit glykämischer <i>Response</i> (HbA1c-Senkung von $\geq 0,5\%$) in Woche 24 und 48</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindesten 3 oder 5 % innerhalb 24 und 48 Wochen</p> <p>Prozentuale Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 48</p> <p>Veränderung des BMI vom Ausgangswert bis Woche 24</p> <p>Anteil der Patienten mit glykämischer <i>Response</i> (HbA1c <7 % in Woche 48 bei Patienten, die während der Kurzzeitstudie keine Insulin-Dosiserhöhung bekommen haben)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Annahmen, um eine Differenz von 0,5 % des HbA1c zwischen jeder Dapagliflozin-Gruppe und Placebo nach 24 Wochen zu entdecken</p> <p>Standardabweichung 1,2%, zweiseitiger Test mit Signifikanzniveau von 0,019 bei einer <i>Power</i> von 90%, 5%-ige Ausschlussrate</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß dem Protokoll wurden 644 Patienten für die Randomisierung eingeplant (siehe 7a). Die Anzahl der Patienten wurde nach Empfehlung der <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (CHMP) erhöht, um eine ausreichende Anzahl an Patienten mit Insulin-Monotherapie zu erhalten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhielten einen E-Code (Randomisierungsnummer), nachdem sie die Patienteninformation und Einwilligungserklärung unterschrieben hatten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Computergenerierte balancierte Blockrandomisierung (beinhaltet Randomisierungsnummer und Behandlung), Patienten wurden stratifiziert bezüglich der Frage, ob sie OAD einnehmen oder nicht. Nicht mehr als 60 % der eingeschlossenen Patienten durften Insulin+OAD einnehmen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	AstraZeneca (<i>Global Randomization Group</i>) stellt computer-generierte Randomisierungsnummern und Behandlungszuteilung zur Verfügung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 (<i>Global Randomization Group</i>) stellt Randomisierungsnummern und Behandlungszuteilung zur Verfügung und transferiert diese zu Investigation Product. Investigation Product übernimmt die Beschriftung, das Verpacken und die Lieferungen der Studienmedikation. Prüffärzte erhalten Randomisierungsnummern und Studienmedikation und teilen die Probanden sequentiell in eine Gruppe ein.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a.) ja b.) ja c.) ja Randomisierung und identisch aussehende Studienmedikation (<i>double-dummy</i> -Technik)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von gleich viel und für Patienten und medizinisches Personal identisch aussehender Studienmedikation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	24 Wochen Studie: Der primäre Endpunkt (Veränderung des HbA1c nach 24 Wochen) wird mit der Methode von Dunnett analysiert. (Gesamt- $\alpha = 0,05$). Das Signifikanzlevel für das paarweise Testen ist 0,019. Sekundäre <i>Key</i> -Endpunkte: Tests werden der Reihe nach durchgeführt, um α innerhalb jeder Dapagliflozin-Gruppe zu kontrollieren (hierarchisches Testen). Stetige Wirksamkeitsendpunkte werden mit ANCOVA analysiert. Fehlende Werte werden mittels LOCF-Methode ersetzt. Um Anteile zu analysieren, werden die Methode von Zhang, Tsiatis und Davidian sowie die Methode von Tsiatis, Davidian, Zhang und Lu mit Adjustierungen für Ausgangswerte und den Gebrauch von oralen Antidiabetika (OAD) verwendet. Andere sekundäre Endpunkte werden unterstützend dargestellt. 48- und 104-Wochen Studie: Statistische Analysen werden nur explorativ untersucht. Stetige Variablen werden mit Modellen mit wiederholten Messungen untersucht. Es wird keine LOCF-Methode verwendet. Es werden keine p-Werte für Gruppenvergleiche berechnet. Um Anteile zu analysieren, werden die Methode von Zhang, Tsiatis und Davidian sowie die Methode von Tsiatis, Davidian, Zhang und Lu mit Adjustierungen für Ausgangswerte und den Gebrauch von oralen Antidiabetika (OAD) verwendet. Für die Lang- und Kurzzeitstudie werden für die Wirksamkeitsanalyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der <i>Full Analysis Set</i> und für die Sicherheitsanalyse der <i>Safety Analysis Set</i> verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt (<i>Per Protocol Set</i> und Modelle für wiederholte Messungen werden verwendet) Zwei Stratifizierungen (mit und ohne OAD) werden als Subgruppe betrachtet. Pre-spezifizierte Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt: Geschlecht, Alter, Alter und Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, Ethnizität, BMI, geographische Region, HbA1c-Ausgangswert. Durchgeführt wurden aufgrund zu kleiner Gruppen keine Subgruppen nach BMI, Ethnizität und Rasse. Eine <i>ad-hoc</i> Subgruppenanalyse für eGFR wurde durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo vs. 2,5 mg vs. 5 mg vs. 10 mg Dapagliflozin a.) 197 vs. 202 vs. 212 vs. 196 b.) 197 vs. 202 vs. 212 vs. 196 c.) 193 vs. 202 vs. 211 vs. 194
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	24 Wochen: 30.04.2008 – 19.05.2009 48 Wochen: – 17.11.2009 104 Wochen – 12.01.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

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

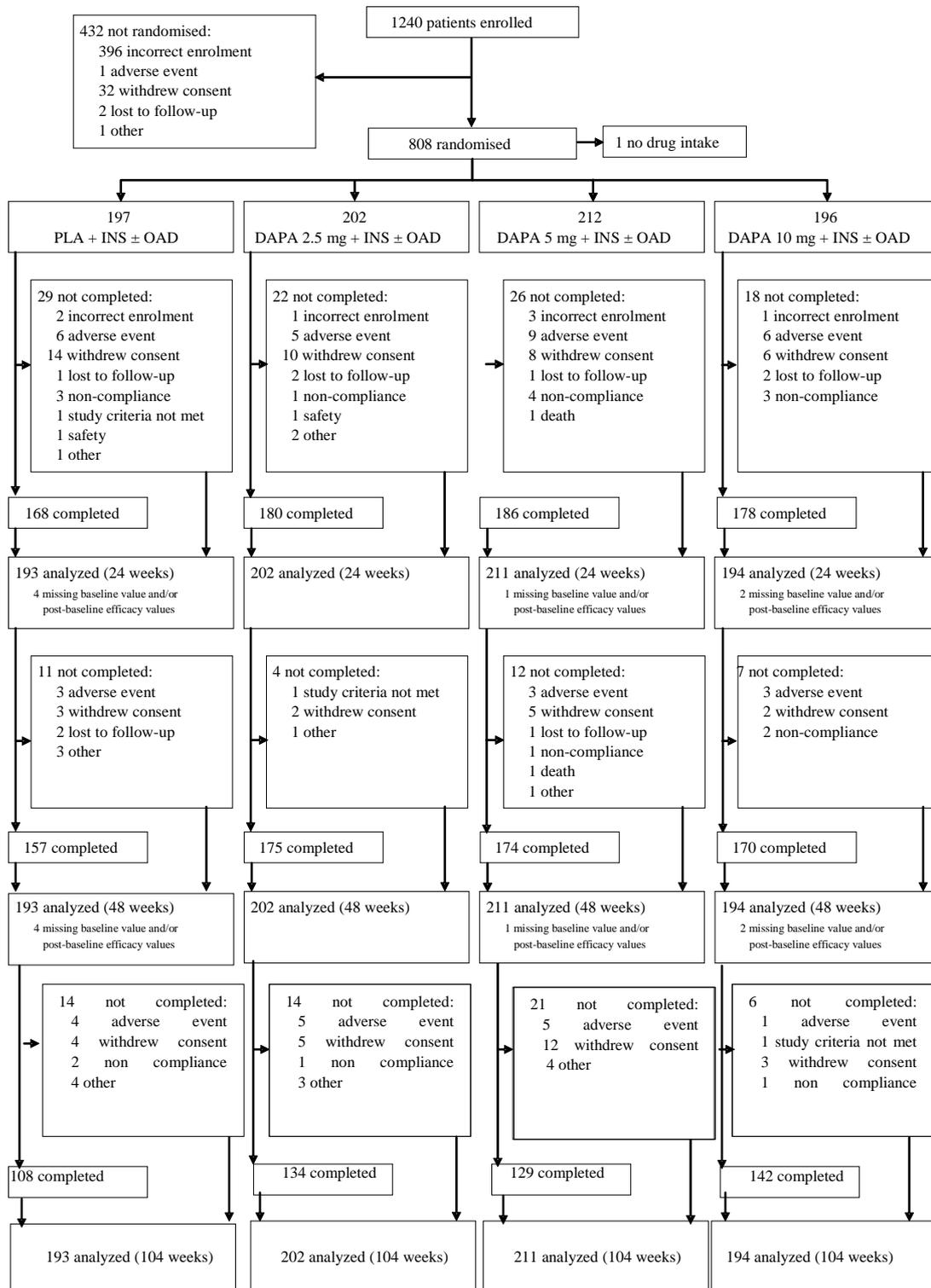


Abbildung 11: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00006

Tabelle 4–73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00018

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele (24 Wochen)</p> <p>Bewertung der glykämischen Wirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Bluthochdruck, gemessen als mittlere Veränderung des Ausgangs-HbA1c-Werts zu Woche 24, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥oche 24,</p> <p>Bewertung des klinischen Nutzens von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in den vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre) Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Bluthochdruck in Woche 24, gemessen als Anteil an Respondern , diese definiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> – absolute Abnahme von 0,5 % oder mehr des Ausgangs-HbA1c-Werts und – relative Abnahme von 3 % oder mehr des Baseline-Gesamtkörpergewichts und – absolute Abnahme von 3 mmHg oder mehr des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre) <p>Wichtige sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von Ausgangswert zu Woche 8 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von Ausgangswert zu Woche 8 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von Ausgangswert zu Woche 8 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit Ausgangs-BMI ≤25 kg/m² mit den Anteilen an Patienten mit Ausgangs-BMI >25 kg/m² in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre) zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alters-Subgruppen (<65 Jahre und \geqwischen D</p> <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <p>Auswertung jeweils basierend auf der Gesamtstudienpopulation und auf den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und \gequswertung</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des diastolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, <130 mmHg zu Woche 24 an allen Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, von \geqergleich der Anteile an P</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Patienten mit Ausgangs-HbA1c \geq8,0 % und Ausgangs-HbA1c \geq9,0 % von Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response, definiert als HbA1c <7,0 % mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo zu Woche 24 erreichen</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels vom Ausgangswert zu Woche 1 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungs-Kriterien zum Nüchtern-Plasmaglukosespiegel bewahrt werden konnten, zu Woche 4, 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungs-Kriterien zum Blutdruck (systolisch und diastolisch) bewahrt werden konnten, zu Woche 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten die einen therapeutischen <i>Response</i>, definiert als Abnahme des HbA1c-Werts von 0,5 % oder mehr zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo, erreichen</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von mind. 3 mmHg oder mind. 5 mmHg, im Sitzen gemessen, zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleich der mittleren Veränderung in Prozent der Nüchtern-Lipide (Gesamtcholesterin, Cholesterin mit Lipoprotein geringer Dichte, Cholesterin mit Lipoprotein hoher Dichte, Triglyceride und freie Fettsäure) vom Ausgangswert zu Woche 24, zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der berechneten durchschnittlichen täglichen Insulindosis bei Patienten mit Insulinbehandlung vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D) von Baseline zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Ziele zur Sicherheit:</p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin durch die unerwünschten Ereignisse, einschließlich der kardiovaskulären Ereignissen, die Laborwerte, das Elektrokardiogramm, den Puls, den Blutdruck, die hypoglykämischen Ereignisse, die errechnete Kreatinin-Clearance, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung</p> <p>Pharmakogenetische Ziele:</p> <p>Sammeln und Aufbewahren von DNA für zukünftige explorative Forschung zu Genen, die das Ansprechen, z. B. Verbreitung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, einer Dapagliflozin-Behandlung beeinflussen können und zu genetischen Faktoren, welche die Aufnahmefähigkeit von Patienten mit Typ-2-Diabetes und/oder damit zusammenhängenden Krankheiten beeinflussen können. Der Zweck der genetischen Forschung war, zukünftige explorative pharmakogenetische Forschung zu ermöglichen.</p> <p>Ziele (nach 52 Wochen):</p> <p>Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg gegenüber Placebo</p> <p>Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin</p>
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, nach Alter stratifizierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie über 24 Wochen mit einer 28-wöchigen Verlängerungsphase Zuteilungsverhältnis: 1 (Dapagliflozin 10 mg): 1(Placebo) Randomisierung stratifiziert nach Altersgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	-
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Einschlusskriterien bei Studieneintritt (1. Visite) und Start der Placeboeinführung (2. Visite):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienteninformation und Einverständniserklärung - Vorherige Diagnose Typ-2-Diabetes - Alter bei der Antritsuntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> - Männer ≥45 Jahre - Frauen ≥50 Jahre - Die anti-hyperglykämische Behandlung sollte ohne Unterbrechung täglich für 8 Wochen und gleichbleibend für die letzten 4 Wochen vor Studienantritt erfolgt sein und eine der folgende sein: <ul style="list-style-type: none"> - Monotherapie oder duale Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, z. B. Metformin, Pioglitazon, Sulfonylharnstoff, Acarbose. oder DPP-4-Inhibitoren (Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin), ausgenommen Rosiglitazon, das für die letzten 8 Wochen vor Studienantritt nicht erlaubt war) oder - Insulintherapie in Kombination mit oraler anti-hyperglykämischen Therapie oder - Insulin-Monotherapie - Beim Studieneintritt: $7,2 \% \leq \text{HbA1c} \leq 10,5 \%$ (Wert aus der Blutprobe entnommen beim <i>Screening</i>) - Kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Vorherig dokumentierte koronare Herzerkrankung <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsgeschichte eines Myokardinfarkts oder - Krankheitsgeschichte einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Revaskularisierung oder einer Arterienstenose >50%, bestätigt durch eine Angiographie oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Abnormales Bild beim Leistungstest, passend zu einer Ischämie oder einem vorhergehenden Myokardinfarkt oder – Vorherig dokumentierter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke oder – Vorherig dokumentierte periphere Arterienerkrankung, die mit Revaskularisierung behandelt wurde (Amputation war nicht erlaubt) <p>– Bluthochdruck, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vorherige Diagnose essentieller Bluthochdruck oder ähnliches durch einen Arzt, vor <i>Screening</i>, oder – Behandlung mit zwei oder mehr anti-hypertensiven Wirkstoffen (Diuretika, Beta-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker oder Calciumkanalantagonisten), bei dem mit einem der Wirkstoffe begonnen wurde, um den Blutdruck zu senken – Behandlung mit einem blutdrucksenkendem Wirkstoff und einer vorherigen Aufzeichnung eines Blutdrucks von mehr als 130/80 mmHg durch einen Arzt <p>– Die blutdrucksenkende Behandlung für Patienten mit blutdrucksenkender Behandlung sollte ununterbrochen täglich in den letzten 4 Wochen vor Studienantritt erfolgt sein</p> <p>– Nur für Frauen:</p> <p>Nicht-gebärfähige Frauen oder gebärfähige Frauen unter folgenden Bedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Gebrauch einer hocheffektiven Verhütungsmethode, um eine Schwangerschaft während der Studie und für 4 Wochen nach der Studie zu vermeiden – Negativer Schwangerschafts-Urin-Test (minimale Sensitivität 25 IE/L oder vergleichbare Einheit auf der HCG-Skala) in den letzten 72 Stunden vor der ersten Einnahme der Studienmedikation und bei jeder Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einschlusskriterien bei Randomisierung (4. Visite, Laborwerte bei 3. Visit):</p> <ul style="list-style-type: none"> – HbA1c $\geq 7,0$ % und $\leq 10,0$ % bei Randomisierung (Wert aus der Blutprobe entnommen bei 3. Visite) – Ununterbrochene Monotherapie oder duale Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (mit oder ohne Insulin) in den letzten 12 Wochen vor Randomisierung – Behandlung mit Insulin in den letzten 12 Wochen vor Randomisierung, falls verordnet – Gleichbleibende Dosis der anti-glykämischen Medikamente und der Insulingabe in den letzten 8 Wochen vor Randomisierung – Ununterbrochene Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln für die letzten 8 Wochen vor Randomisierung und gleichbleibende Dosis der blutdrucksenkenden Mittel für die letzten 4 Wochen vor Randomisierung für Patienten mit aktueller blutdrucksenkender Behandlung – Ununterbrochene lipidsenkende Behandlung und/oder Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern für die letzten 4 Wochen vor Randomisierung, falls verordnet <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Endokrine und metabolische Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diagnose von Diabetes mellitus Typ 1, bekannte Diagnose Erwachsenendiabetes – Der Gebrauch von 3 oder mehr oralen anti-hyperglykämischen Medikamenten mit oder ohne Insulin – Krankheitsgeschichte einer diabetischen Ketoazidose – Symptome einer schlecht kontrollierten Diabetes einschließlich, aber nicht notwendigerweise einer ausgeprägten Polyurie, Polydipsie und/oder einem Gewichtsverlust von mehr als 10 % während der letzten 3 Monate vor Studieneintritt – Nüchtern-Plasmaglukosespiegel >270 mg/dL (>15 mmol/L) bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung (Probe wurde bei 3. Visite entnommen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsgeschichte einer Adipositaschirurgie (d. h. einer Operation zur Behandlung von Übergewicht, z. B. Magenplastik oder Verfahren, die das Umgehen oder das Verschieben von Teilen des Dünndarms beinhalten. Krankheitsgeschichte einer Fettabsaugung war erlaubt. - Diabetes insipidus - Thyreoidea-stimulierende Hormon und freie T4-Werte außerhalb des Normbereichs. Auf einen abnormalen Thyreoidea-stimulierenden Hormon-Wert musste ein freier T4-Test folgen. Patienten mit abnormalen freien T4-Wert wurden ausgeschlossen. <p>Kardiovaskuläre Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kürzliche kardiologische Ereignisse eines Patienten: <ul style="list-style-type: none"> - akutes Koronarsyndrom in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt - Krankheitsaufenthalt aufgrund einer instabilen Angina oder eines akuten Myokardinfarkts in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt - Akuter Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Anfall in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt - Weniger als 2 Monate Rekanalisierung - Kongestive Herzinsuffizienz definiert als New York Heart Association Stadium IV, instabile oder akute Kongestive Herzinsuffizienz - Blutdruck: <ul style="list-style-type: none"> - Bei Studieneintritt (1. Visite): Systolischer Blutdruck ≥ 165 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg - Bei Randomisierung (4. Visite): Systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg <p>Nierenbeschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Errechnete Kreatinin-Clearance < 60 mL/min - Verhältnis von Urin-Albumin : Kreatinin > 1800 mg/g ($> 203,4$ mg/mmol/L) - Krankheitsgeschichte einer instabilen oder rasch fortschreitenden Nierenerkrankung - Familiäre renale Glucosurie, diagnostiziert als Glucosurie ($> 1,0$ mmol/L Urin) in Gegenwart von Normoglykämie bei Patienten ohne Diagnose Diabetes mellitus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hepatische Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwere Leberinsuffizienz und/oder signifikant abnormale Leberfunktion definiert als Aspartat-Aminotransferase >3x der Obergrenze des Normbereichs und/oder Alanin- Aminotransferase >3x der Obergrenze des Normbereichs – Gesamt-Bilirubinwert >2,0 mg/dL (>34,2 µmol/L) – Positiver serologischer Nachweis einer aktuellen infektiösen Lebererkrankung einschließlich Hepatitis B-viralen IgM-Antikörpern, Hepatitis B-Oberflächenantigenen und Hepatitis C-Virus-Antikörpern – Krankheitsgeschichte einer arzneimittelbedingten Erhöhungen der Leberenzymwerte – Krankheitsgeschichte einer schweren hepatobiliären Krankheit oder Hepatotoxizität mit Medikation <p>Hämatologische/Onkologische Beschwerden/Gegebenheiten</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hämoglobin <10 g/dL (<100 g/L) oder <6,2 mmol/L für Männer, Hämoglobin <9,0 g/dL (<90 g/L) oder <5,9 mmol/L für Frauen – Krankheitsgeschichte einer chronischen hämolytische Anämie oder Hämoglobinpathien (z. B. Sichelzellanämie, Thalassämie, Sideroblastische Anämie). Milde Hämolyse aufgrund von künstlichen Herzklappen oder Sichelzellanlage war kein Ausschlusskriterium, außer wenn die Hämoglobinwerte zu niedrig waren (wie oben definiert) – Spende oder Transfusion von Blut, Plasma oder Blutplättchen in den letzten 3 Monaten vor 1. Visite – Krankheitsgeschichte eines bösartigen Tumors in den letzten 5 Jahren, ausgenommen erfolgreich behandelte Basalzell-und Plattenepithelkarzinomen <p>Infektionskrankheiten/immunologische Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bekannter immunschwächender Zustand, einschließlich Patienten mit Organtransplantation <p>Muskuloskeletale Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kreatinkinase >3x der Obergrenze des Normbereichs – Krankheitsgeschichte einer arzneimittelbedingten Myopathie oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>arzneimittelbedingten Erhöhung des Kreatinkinase-Werts</p> <p>Reproduktionszustand</p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwangere oder stillende Patienten <p>Verbotene Medikamente</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rosiglitazon in den 12 Wochen vor Randomisierung – Gebrauch von gewichtsreduzierenden Medikamenten, einschließlich aber nicht notwendigerweise Sibutramin, Phentermin, Orlistat, Rimonabant, Benzphetamin, Diethylpropion, Methamphetamin und/oder Phendimetrazin in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt – Behandlung mit Glukokortikoiden gleichwertig mit oralem Prednisolon ≥ 10 mg (Betamethason $\geq 1,2$ mg, Dexamethason $\geq 1,5$ mg, Hydrocortison ≥ 40 mg) täglich in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt (topische oder inhalativen Kortikosteroide waren erlaubt) – Behandlung mit unstilligen Dosen von Teriparatid, Bisphosphonat und/oder Calcitonin (Teriparatid, Bisphosphonat und Calcitonin waren erlaubt vorausgesetzt die Dosis wurde in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt nicht geändert) – Behandlung des menschlichen Immunschwäche-Virus und/oder der Gebrauch von antiviralen Medikamenten (Delavirdin, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir) <p>Weitere Standardkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> – Unverträglichkeit, Kontraindikation potentielle Allergien oder Hypersensitivität im Bezug auf Dapagliflozin, Placebo oder Trägersubstanzen – Klinisch signifikante Abnormalitäten, die bei der körperlichen Untersuchung, beim Elektrokardiogramm oder bei Labortests entdeckt wurden und nach Beurteilung des Prüfarztes die Sicherheit oder erfolgreiche Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie beeinträchtigt – Patienten die nach Beurteilung des Prüfarztes ein Risiko für Dehydration haben könnten – Akute oder chronische metabolische Azidose – Krankheitsgeschichte eines Alkoholabhängigkeit oder eines illegalen Drogenkonsums in den letzten 12 Monaten – Mitwirkung an der Planung und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Durchführung der Studie (angewandt auf AstraZeneca- und Bristol-Myers Squibb (BMS)-Mitarbeiter oder Mitarbeiter der Prüfbüros)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vorherige Teilnahme oder Randomisierung zum Behandlungsarm in dieser Studie – Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Dapagliflozin (BMS-512148) und/oder mit einem anderen SGLT2-Inhibitor, in welcher der Patient mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat – Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während des letzten Monats – Symptome einer klinisch relevanten Krankheit in den letzten 4 Wochen vor Randomisierung, einschließlich grippeähnlichen Erkrankungen die als „Vogelgrippe“ oder H1N1 Influenza A diagnostiziert werden könnten – Verdacht, dass der Patient an einer Infektion nach WHO-Risikoklasse 2 bis 4 leiden könnte <p>Für die Teilnahme an der optionalen genetischen Forschung durften die Patienten nicht haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vorherige Knochenmarkstransplantation – Gesamte Bluttransfusion innerhalb 120 Tagen vor der Entnahme des genetischen Materials
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Internationale, multizentrische Studie in 4 europäischen Ländern, 2 Ländern in Asien/der pazifischen Region, in den USA, in Kanada und in Argentinien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsgruppe: Täglich 10 mg Dapagliflozin, oral, morgens innerhalb 30 Minuten vor Aufnahme des Frühstücks für die 24-wöchige Behandlungsphase und die 28-wöchige Verlängerungsphase</p> <p>Kontrollgruppe: Auf Dapagliflozin 10 mg abgestimmtes Placebo für die 4-wöchige Einführungsphase, die 24-wöchige Behandlungsphase und die 28-wöchige Verlängerungsphase</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>Primäre Ziele: Bewertung der glykämischen Wirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Bluthochdruck, gemessen als mittlere Veränderung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24, in der Gesamtpopulation und in den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Bewertung des klinischen Nutzens von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Bluthochdruck in Woche 24, gemessen als Anteil an <i>Respondern</i>, diese definiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> – absolute Abnahme von 0,5 % oder mehr des Ausgangs-HbA1c-Werts und – relative Abnahme von 3 % oder mehr des Baseline-Gesamtkörpergewichts und – absolute Abnahme von 3 mmHg oder mehr des systolischen Blutdrucks, im Sitzen <p>gemessen, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Wichtige sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts in Prozent vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit Ausgangs-BMI ≥27 kg/m² mit einer Abnahme des Körpergewichts von 5 % oder mehr vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)</p> <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <p>Auswertung jeweils basierend auf der Gesamtstudienpopulation und auf den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre):</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des diastolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, <130 mmHg zu Woche 24 an allen Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, von ≥ 130 mmHg als Ausgangswert</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Patienten mit Ausgangs-HbA1c $\geq 8,0$ % und Ausgangs-HbA1c $\geq 9,0$ % von <i>Baseline</i> zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die einen therapeutischen glykämischen <i>Response</i>, definiert als HbA1c <7.0 % mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo zu Woche 24 erreichen</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels vom Ausgangswert zu Woche 1 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungs-Kriterien zum Nüchtern-Plasmaglukosespiegel bewahrt werden konnten, zu Woche 4, 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungs-Kriterien zum Blutdruck (systolisch und diastolisch) bewahrt werden konnten, zu Woche 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten die einen therapeutischen <i>Response</i>, definiert als Abnahme des HbA1c-Werts von 0,5 % oder mehr zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo, erreichen</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von mind. 3 mmHg oder mind. 5 mmHg, im Sitzen gemessen, zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung in Prozent der Nüchtern-Lipide (Gesamtcholesterin, Cholesterin mit Lipoprotein geringer Dichte, Cholesterin mit Lipoprotein hoher Dichte, Triglyceride und freie Fettsäure) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der berechneten durchschnittlichen täglichen Insulindosis bei Patienten mit Insulinbehandlung von <i>Baseline</i> zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleich der mittleren Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> (EQ-5D) von <i>Baseline</i> zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Ziele zur Sicherheit: Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin durch die unerwünschten Ereignisse, einschließlich der kardiovaskulären Ereignissen, die Laborwerte, das Elektrokardiogramm, den Puls, den Blutdruck, die hypoglykämischen Ereignisse, die errechnete Kreatinin-Clearance, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung</p> <p>Pharmakogenetische Ziele: Sammeln und Aufbewahren von DNA für zukünftige explorative Forschung zu Genen, die das Ansprechen, z. B. Verbreitung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, einer Dapagliflozin-Behandlung beeinflussen können und zu genetischen Faktoren, welche die Aufnahmefähigkeit von Patienten mit Typ-2-Diabetes und/oder damit zusammenhängenden Krankheiten beeinflussen können. Der Zweck der genetischen Forschung war, zukünftige explorative pharmakogenetische Forschung zu ermöglichen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	- Methode der zufällig permutierten Blöcke mit einer Blockgröße von 4, stratifiziert nach Altersgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Annahmen: Fehler 1. Art = 0,05, d. h. Test jedes primären Endpunkts zum Signifikanzniveau = 0,025 in der Gesamtpopulation und zum Signifikanzniveau = 0,0125 in jedem Altersstratum Zu entdeckende Differenz = 15 % in jedem Altersstratum (in der primären Zielvariable zur <i>Responderdefinition</i>) statistische Power = 90%</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	-
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	AstraZeneca (<i>Global randomization administrator</i>) bereitet Randomisierungsnummern vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung stratifiziert nach Altersgruppen (<65 Jahre und \geq lockrandomisierung stratifiziert naBaseline (ja / nein) und Zeitpunkt des letzten kardialen Ereignisses (<1Jahr / \geq Jahr)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Durchführung der Randomisierung erfolgte durch IWRS/IVRS in balancierten Blöcken
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca (<i>Global randomization administrator</i>) bereitet Randomisierungsnummern vor und stellt diese für ein Einsatz des IWRS/IVRS zur Verfügung
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a.) ja b.) ja c.) ja Randomisierung und identisch aussehende Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende (in Form, Größe, Geschmack, Geruch, in der Verpackung und in der Beschriftung) Studienmedikation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Zielvariablen: Analyse der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA-Modell) Analyse der Anteile an <i>Respondern</i> mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, Berechnung des exakten Tests nach Fisher</p> <p>Sekundäre Zielvariablen: Analyse der stetigen Variablen zur Wirksamkeit mittels einer deskriptiven Zusammenfassung, Berechnung eines ANCOVA-Modells, Logarithmieren der Werte, falls es sich um prozentuale Veränderungen vom <i>Baseline</i>-Wert handelt</p> <p>Analyse der Anteile mittels Anzahlen, Anteilen und den dazugehörigen zweiseitigen Konfidenzintervallen für die Gesamtpopulation und, wenn möglich, für jedes der beiden Altersstrata, Berechnung des exakten Tests nach Fisher</p> <p>Variablen zur Sicherheit: Deskriptive Analyse der Zielvariablen zur Sicherheit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verwendeter Datensatz: Analyse der Daten auf Grundlage der gesamten Daten. Die primären Zielvariablen und die wichtigsten sekundären Zielvariablen wurden auch nach dem Per-protokoll-Prinzip ausgewertet, wenn mehr als 10 % der Patienten der Behandlungsgruppe im Gesamtdatensatz aufgrund des Per-protokoll-Prinzip ausgeschlossen wurden. Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Grundlage aller Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben, ausgewertet.</p> <p>Kontrolle des Fehlers 1. Art: Kontrolle des Fehlers 1. Art innerhalb der beiden primären Zielvariablen in der Gesamtpopulation und in den beiden Alterstrata mittels Bonferroni-Korrektur. Kontrolle des Fehlers 1. Art innerhalb der beiden primären Zielvariablen und den 4 wichtigsten sekundären Zielvariablen mittels einer hierarchischen Testprozedur</p> <p>Ersetzen der fehlenden Werte: Ersetzen der fehlenden Werte mittels des <i>last-observation-carried-forward</i>-Ansatzes</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen nach</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Alter - Rasse - Ethnizität - BMI - geografische Region - Ausgangs-HbA1c-Wert - Ausgangs-eGFR-Wert - Insulin-Gebrauch - Metformin-Gebrauch - Sulfonylharnstoff-Gebrauch - Thiazolidindion-Gebrauch - DPP-4-Inhibitor-Gebrauch - Gebrauch von weiteren oralen antidiabetischen Medikamenten - Zeit seit dem jütereeren kardiovaskulabetischen Me - Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer/ Angiotensin Rezeptor Blocker-Gebrauch - Schleifendiuretika-Gebrauch - Herzinsuffizienz beim Ausgangswert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo versus Dapagliflozin 10mg a.) 462 versus 460 b.) 462 versus 460 c.) 459 versus 455
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	24 Wochen: 10.02.2010 – 26.05.2011 52 Wochen: – 19.12.2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

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

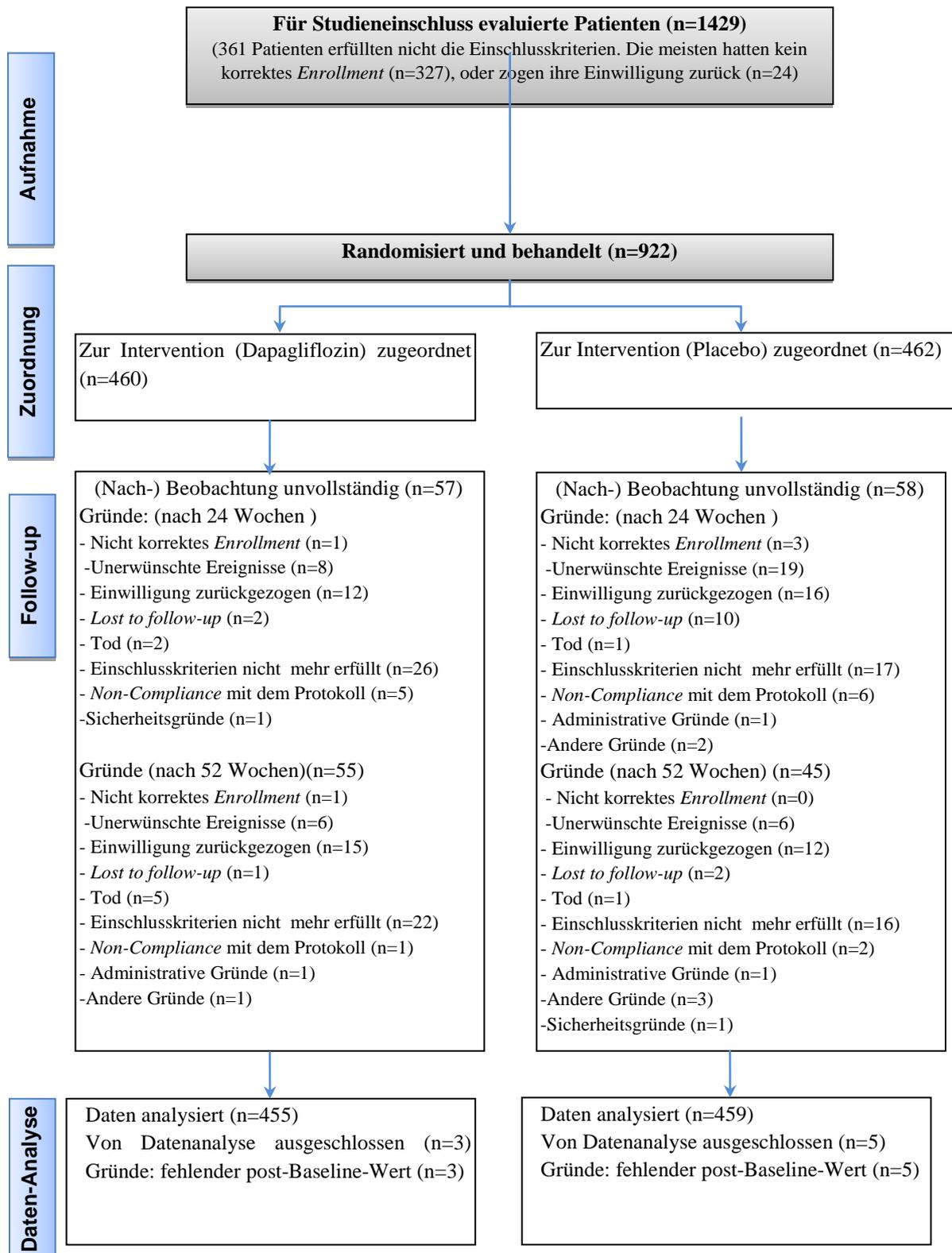


Abbildung 12: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00018

Tabelle 4–74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00019

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele:</p> <p>Bewertung der glykämischen Wirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, gemessen als mittlere Veränderung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥Patienten</p> <p>Bewertung des klinischen Nutzens von Dapagliflozin 10mg als mittlere Veränderung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert zu Woche Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung in Woche 24, gemessen als Anteil an Respondern für den 3-Item Endpunkt des klinischen Nutzen, diese ist definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> – absolute Abnahme des Ausgangs-HbA1c-Werts von 0,5 % oder mehr und – relative Abnahme des Ausgangs-Gesamtkörpergewichts und von 3 % oder mehr und – absolute Abnahme des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von 3 mmHg oder mehr in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥n der Ges <p>Wichtige sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥ergleich</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit einem Ausgangs-BMI1 Ausgangsw mit einer Abnahme des K Patienten mit einem Ausgangs-BMI1 Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥zwischen D</p> <p>Vergleich der mittleren Verg versus des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥esamtpopu</p> <p>Vergleich der mittleren Ver beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und , vom</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und \geq zwischen D</p> <p>Vergleich der mittleren Verg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beide vom Ausgangswert zu Woche 8 bei Patienten mit einem Ausgangswert, im Sitzen gemessen, von \geqergleich zwischen Dapagliflozin versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und \geq zwischen</p> <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <p>Auswertung jeweils basierend auf der Gesamtstudienpopulation und auf den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und \geq uswertung</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des diastolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo insgesamt und bei allen Patienten mit Ausgangswert des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von \geqPlacebo i</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangswert des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, ≥ 130 mmHg zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, <130 mmHg in Woche 24 an allen Patienten mit einem Ausgangswert des systolischem Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von \geqergleich der Anteile Dapagliflozin 10 mg versus Placebo behandelt wurden</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungs-Kriterien zum Blutdruck (systolisch und diastolisch) bewahrt werden konnten, zu Woche 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von mind. 3 mmHg oder mind. 5 mmHg, im Sitzen gemessen, zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Patienten mit Ausgangs-HbA1c-Wert $\geq 8,0$ % und Ausgangs-HbA1c-Wert $\geq 9,0$ % vom</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response, definiert als HbA1c <7,0 % mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in Woche 24 erreichen</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels vom Ausgangswert zu Woche 1 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungs-Kriterien zum Nüchtern-Plasmaglukosespiegel bewahrt werden konnten, in den Wochen 4, 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten die eine therapeutischen Response, definiert als Abnahme des HbA1c-Werts von 0,5 % oder mehr in Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo, erreichen.</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung in Prozent der Nüchtern-Lipide (Gesamtcholesterin, Cholesterin mit Lipoprotein geringer Dichte, Cholesterin mit Lipoprotein hoher Dichte, Triglyceride und freie Fettsäure) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo.</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der berechneten durchschnittlichen täglichen Insulindosis bei Patienten mit Insulinbehandlung vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> (EQ-5D) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der glykämischen Wirksamkeit (HbA1c-Wert und Nüchtern-Plasmaglukosespiegel) zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Patienten die stabil mit Metformin und Sulfonylharnstoffen behandelt wurden (ausschließlich anderen oralen Antidiabetika und Insulin)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der Plasmaharnsäurespiegel zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo vom Ausgangswert zu Woche 24</p> <p>Ziele zur Sicherheit:</p> <p>Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin wurden die unerwünschten Ereignisse, einschließlich der kardiovaskulären</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignissen, die Laborwerte, das Elektrokardiogramm, den Puls, den Blutdruck, die hypoglykämischen Ereignisse, die errechnete Kreatinin-Clearance, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung beurteilt. In einem Teil der Studienpopulation wurden das Auftreten einer asymptomatischen Bakteriuria und potentielle Risiken von anschließenden Harnwegsinfektionen bewertet.</p> <p>Pharmakogenetische Ziele: Sammeln und Aufbewahren von DNA für zukünftige explorative Forschung zu Genen, die das Ansprechen, z. B. Verbreitung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, einer Dapagliflozin-Behandlung beeinflussen können und zu genetischen Faktoren, welche die Aufnahmefähigkeit von Patienten mit Typ-2-Diabetes und/oder damit zusammenhängenden Krankheiten beeinflussen können. Der Zweck der genetischen Forschung war, zukünftige explorative pharmakogenetische Forschung zu ermöglichen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, nach Alter stratifizierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie über 24 Wochen mit einer 28-wöchigen Verlängerungsphase</p> <p>Randomisierung stratifiziert nach Altersgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre) und nach Alter stratifizierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie über 24 Wochen (ung). Durch Kombination dieser drei Faktoren wurden für die Randomisierung insgesamt 8 Strata gebildet.</p> <p>Zuteilungsverhältnis in jedem Strata: 1(Dapagliflozin 10 mg): 1(Placebo)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen vor Verblindung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung in der Definition von unbedeutenden hypoglykämischen Ereignissen (Begründung: Erreichen von Konsistenz in der Dapagliflozin Entwicklung) - Änderung der Definition der Sicherheitsanalysegruppe von randomisiert auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhält. (Begründung: Einbezug der Patienten die unbeabsichtigt die doppelblinde Studienmedikation erhielten) <p>Änderungen nach Verblindung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daten aus der geplanten Analyse über asymptomatische Bakteriuria wurden nicht in Tabellen und Listen eingeschlossen (Begründung: Die komplette Analyse wird mit dem 52-Wochen CSR dargestellt.)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Einschlusskriterien bei Studieneintritt (1. Visite) und Start der Placeboeinführung (2. Visite):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienteninformation und Einwilligungserklärung - Vorherige Diagnose von Typ-2-Diabetes - Alter bei der Antrittsuntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> - Männer ≥ 45 Jahre - Frauen ≥ 50 Jahre - Die anti-hyperglykämische Behandlung sollte ohne Unterbrechung täglich für 8 Wochen und gleichbleibend für die letzten 4 Wochen vor Studienantritt erfolgt sein und eine der folgende sein: <ul style="list-style-type: none"> - Monotherapie oder duale Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, z. B. Metformin, Pioglitazon, Sulfonylharnstoff, Acarbose, oder DPP-4-Inhibitoren (Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin), ausgenommen Rosiglitazon, das für die letzten 8 Wochen vor Studienantritt nicht erlaubt war oder - Insulintherapie in Kombination mit oraler anti-hyperglykämischer Therapie oder - Insulin-Monotherapie - Beim Studieneintritt: $7,2\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,5\%$ (Wert wurde aus der Blutprobe beim <i>Screening</i> entnommen) - Kardiovaskuläre Erkrankung, definiert als:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Vorherig dokumentierte koronare Herzerkrankung <ul style="list-style-type: none"> – Krankheitsgeschichte eines Myokardinfarkts, oder – Krankheitsgeschichte einer Revaskularisierung oder einer koronaren Arterienstenose >50%, bestätigt durch eine Angiographie, oder – Abnormales Bild beim Leistungstest, passend zu einer Ischämie oder einem vorhergehenden Myokardinfarkt, oder – Vorherig dokumentierter Schlaganfall oder transitorische ischämische Anfall, oder – Vorherig dokumentierte periphere Arterienerkrankung, die mit Revaskularisierung behandelt wurde (Amputation war nicht erlaubt) – Bluthochdruck, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> – Vorherige Diagnose essentieller Bluthochdruck oder ähnliches durch einen Arzt, vor <i>Screening</i>, oder – Behandlung mit zwei oder mehr anti-hypertensiven Wirkstoffen (Diuretika, Beta-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker oder Calciumkanalantagonisten), bei dem mit einem der Wirkstoffe begonnen wurde, um den Blutdruck zu senken – Behandlung mit einem blutdrucksenkendem Wirkstoff und einer vorherigen Aufzeichnung eines Blutdrucks von mehr als 130/80 mmHg durch einen Arzt – Die blutdrucksenkende Behandlung für Patienten mit blutdrucksenkender Medikation (Diuretika, Beta-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitoren, oder Calciumkanal Antagonisten, und andere blutdrucksenkende Mittel) sollte ununterbrochen täglich in den letzten 4 Wochen vor Studienantritt erfolgt sein – Nur für Frauen: <ul style="list-style-type: none"> Nicht-gebärfähige Frauen oder gebärfähige Frauen unter folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> – Gebrauch einer hocheffektiven

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungsmethode, um eine Schwangerschaft während der Studie und für 4 Wochen nach der Studie zu vermeiden</p> <ul style="list-style-type: none"> – Negativer Schwangerschafts-Urin-Test (minimale Sensitivität 25 IE/L oder vergleichbare Einheit auf der HCG-Skala) in den letzten 72 Stunden vor der ersten Einnahme der Studienmedikation und bei jeder Visite <p>Einschlusskriterien bei Randomisierung (4. Visite, Laborwerte bei 3. Visite):</p> <ul style="list-style-type: none"> – HbA1c $\geq 7,0$ % und $\leq 10,0$ % bei Randomisierung (Wert stammt aus der bei der 3. Visite entnommenen Blutprobe) – Ununterbrochene Monotherapie oder duale Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (mit oder ohne Insulin) in den letzten 12 Wochen vor Randomisierung – Behandlung mit Insulin in den letzten 12 Wochen vor Randomisierung, falls verordnet – Gleichbleibende Dosis der anti-glykämischen Medikamente und der Insulingabe in den letzten 8 Wochen vor Randomisierung – Ununterbrochene Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln für die letzten 8 Wochen vor Randomisierung und gleichbleibende Dosis der blutdrucksenkenden Mittel für die letzten 4 Wochen vor Randomisierung für Patienten mit aktueller blutdrucksenkender Behandlung (einschließlich Diuretika und blutdrucksenkende Mittel z. B. Medikamente zur Behandlung einer Herzinsuffizienz) – Ununterbrochene lipidsenkende Behandlung und/oder Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern für die letzten 4 Wochen vor Randomisierung, falls verordnet <p>Zum Einschluss in die optionale genetische Forschung muss folgendes Kriterium erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienteninformation und Einwilligungserklärung <p>Die Teilnahme an der optionalen genetischen Forschung bringt keine Nachteile oder Vorteilminderung. Die Patienten wurden von keinen weiteren im</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienprotokoll beschriebenen Aspekten der Studie ausgeschlossen, insofern sie einwilligten.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Folgende Kriterien betreffen den Studienantritt, die Placebo-Einnahme und die Randomisierung (1., 2. und 4. Visite):</p> <p>Endokrine und metabolische Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diagnose Diabetes mellitus Typ 1, bekannte Diagnose des Altersdiabetes bei Jüngeren oder Typ 2 Diabetes mellitus – Der Gebrauch von 3 oder mehr oralen anti-hyperglykämischen Medikamenten mit oder ohne Insulin – Krankheitsgeschichte einer diabetischen Ketoazidose – Symptome einer schlecht kontrollierten Diabetes einschließlich, aber nicht notwendigerweise einer ausgeprägten Polyurie, Polydipsie und/oder einem Gewichtsverlust von mehr als 10 % während der letzten 3 Monate vor Studieneintritt – Nüchtern-Plasmaglukosespiegel >270 mg/dL (>15 mmol/L) bei Randomisierung (Probe wurde bei der 3. Visite entnommen) – Adipositaschirurgie in der Krankheitsgeschichte (d. h. einer Operation zur Behandlung von Übergewicht, z. B. Magenplastik oder Verfahren, die das Umgehen oder das Verschieben von Teilen des Dünndarms beinhalten) Krankheitsgeschichte einer Fettabsaugung war erlaubt – Diabetes insipidus – Thyreoidea-stimulierendes Hormon und freie T4-Werte außerhalb des Normbereichs. Auf einen abnormalen Thyreoidea-stimulierenden Hormon-Wert musste ein freier T4-Test folgen. Patienten mit abnormalen freien T4-Wert wurden ausgeschlossen <p>Kardiovaskuläre Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kürzliche kariovaskuläre Ereignisse eines Patienten: <ul style="list-style-type: none"> – akutes Koronarsyndrom in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt – Krankheitsaufenthalt aufgrund einer instabilen Angina oder eines akuten Myokardinfarkts in den letzten 2 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor Studieneintritt</p> <ul style="list-style-type: none"> – Akuter Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Anfall in den letzten 2 Monaten vor Studieneintritt – Weniger als 2 Monate nach einer Rekanalisierung – Kongestive Herzinsuffizienz definiert nach New York Heart Association Stadium IV, instabile oder akute kongestive Herzinsuffizienz – Blutdruck: <ul style="list-style-type: none"> – Bei Studieneintritt (1. Visite): Systolischer Blutdruck ≥ 165 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg – Bei Randomisierung (4. Visite): Systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg <p>Nierenbeschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Errechnete Kreatinin-Clearance < 60 mL/min – Verhältnis von Urin-Albumin : Kreatinin > 1800 mg/g ($> 203,4$ mg/mmol/L) – Krankheitsgeschichte einer instabilen oder rasch fortschreitenden Nierenerkrankung – Familiäre renale Glucosurie, diagnostiziert als Glucosurie ($> 1,0$ mmol/L Urin) in Gegenwart von Normoglykämie bei Patienten ohne Diagnose Diabetes mellitus <p>Hepatische Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwere Leberinsuffizienz und/oder signifikant abnormale Leberfunktion definiert als Aspartat-Aminotransferase $> 3x$ der Obergrenze des Normbereichs und/oder Alanin- Aminotransferase $> 3x$ der Obergrenze des Normbereichs – Gesamt-Bilirubinwert $> 2,0$ mg/dL ($> 34,2$ μmol/L) – Positiver serologischer Nachweis einer aktuellen infektiösen Lebererkrankung einschließlich Hepatitis B-viralen IgM-Antikörpern, Hepatitis B-Oberflächenantigenen und Hepatitis C-Virus-Antikörpern – Krankheitsgeschichte einer arzneimittelbedingten Erhöhungen der Leberenzymwerte – Krankheitsgeschichte einer schweren hepatobiliären Krankheit oder Hepatotoxizität mit Medikation <p>Hämatologische/Onkologische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beschwerden/Gegebenheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Männer: Hämoglobin <10 g/dL (<100 g/L) oder <6,2 mmol/L, Fraeune: Hämoglobin <9,0 g/dL (<90 g/L) oder <5,9 mmol/L – Chronische hämolytische Anämie oder Hämoglobinpathien in der Krankheitsgeschichte (z. B. Sichelzellanämie, Thalassämie, Sideroblastische Anämie). Milde Hämolyse aufgrund von künstlichen Herzklappen oder Sichelzellanlage war kein Ausschlusskriterium, außer wenn die Hämoglobinwerte zu niedrig waren (wie oben definiert) – Spende oder Transfusion von Blut, Plasma oder Blutplättchen in den letzten 3 Monaten vor der 1. Visite – Krankheitsgeschichte eines bösartigen Tumors in den letzten 5 Jahren, ausgenommen erfolgreich behandelte Basalzell-und Plattenepithelkarzinomen <p>Infektionskrankheiten/immunologische Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bekannter immunschwächender Zustand, einschließlich Patienten mit Organtransplantation <p>Muskuloskeletale Beschwerden</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kreatinkinase >3x der Obergrenze des Normbereichs – Arzneimittelbedingten Myopathie oder arzneimittelbedingten Erhöhung des Kreatinkinase-Werts in der Krankheitsgeschichte <p>Reproduktionszustand</p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwangere oder stillende Patienten <p>Verbotene Medikamente</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rosiglitazon in den 12 Wochen vor Randomisierung – Gebrauch von gewichtsreduzierenden Medikamenten, einschließlich aber nicht notwendigerweise Sibutramin, Phentermin, Orlistat, Rimonabant, Benzphetamin, Diethylpropion, Methamphetamin und/oder Phendimetrazin in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt – Behandlung mit Glukokortikoiden gleichwertig mit oralem Prednisolon ≥ 10 mg (Betamethason $\geq 1,2$ mg, Dexamethason $\geq 1,5$ mg, Hydrocortison ≥ 40 mg) täglich in den letzten 30 Tagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor Studieneintritt (topische oder inhalativen Kortikosteroide waren erlaubt)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Behandlung mit unetigen Dosen von Teriparatid, Bisphosphonat und/oder Calcitonin (Teriparatid, Bisphosphonat und Calcitonin waren erlaubt vorausgesetzt die Dosis wurde in den letzten 30 Tagen vor Studieneintritt nicht geändert) – Behandlung des menschlichen Immunschwäche-Virus und/oder der Gebrauch von antiviralen Medikamenten (Delavirdin, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir) <p>Weitere Standardkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Unverträglichkeit, Kontraindikation potentielle Allergien oder Hypersensitivität in Bezug auf Dapagliflozin, Placebo oder Trägersubstanzen – Klinisch signifikante Abnormalitäten, die bei der körperlichen Untersuchung, beim Elektrokardiogramm oder bei Labortests entdeckt wurden und nach Beurteilung des Prüfarztes die Sicherheit oder erfolgreiche Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie beeinträchtigt – Patienten die nach Beurteilung des Prüfarztes ein Risiko für Dehydration haben könnten – Akute oder chronische metabolische Azidose – Alkoholabhängigkeit oder illegalen Drogenkonsums in den letzten 12 Monaten in der Krankengeschichte – Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie (angewandt auf AstraZeneca- und BMS-Mitarbeiter oder Mitarbeiter der Prüfzentren) – Vorherige Teilnahme oder Randomisierung zum Behandlungsarm in dieser Studie – Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Dapagliflozin (BMS-512148) und/oder mit einem anderen SGLT2-Inhibitor, in welcher der Patient mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat – Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während des letzten Monats – Symptome einer klinisch relevanten Krankheit in den letzten 4 Wochen vor Randomisierung, einschließlich grippeähnlichen Erkrankungen die als „Vogelgrippe“ oder H1N1 Influenza A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>diagnostiziert werden könnten</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verdacht, dass der Patient an einer Infektion nach WHO-Risikoklasse 2 bis 4 leiden könnte <p>Für die Teilnahme an der optionalen genetischen Forschung durften die Patienten nicht haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vorherige Knochenmarkstransplantation – Gesamte Bluttransfusion innerhalb 120 Tagen vor der Entnahme des genetischen Materials
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Internationale, multizentrische Studie in den USA, Kanada, Australien, Chile, Argentinien und 5 europäischen Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsgruppe: Täglich 10 mg Dapagliflozin, oral, morgens innerhalb 30 Minuten vor Aufnahme des Frühstücks für die 24-wöchige Behandlungsphase und die 28-wöchige Verlängerungsphase</p> <p>Kontrollgruppe: Auf Dapagliflozin 10 mg abgestimmtes Placebo für die 4-wöchige Einführungsphase, die 24-wöchige Behandlungsphase und die 28-wöchige Verlängerungsphase</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>Primäre Ziele:</p> <p>Bewertung der glykämischen Wirksamkeit von Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Gabe zusätzlich zur üblichen Behandlung von Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, gemessen als mittlere Veränderung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und \geqittlere V</p> <p>Bewertung des klinischen Nutzens von Dapagliflozin 10 zu Woche 24, in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung in Woche 24, gemessen als Anteil an Respondern für den 3-Item Endpunkt des klinischen Nutzen, diese ist definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> – absolute Abnahme des Ausgangs-HbA1c-Werts von 0,5 % oder mehr und – relative Abnahme des Ausgangs-Gesamtkörpergewichts und von 3 % oder mehr und – absolute Abnahme des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von 3 mmHg oder mehr <p>in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥n der Ges</p> <p>Wichtige sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥örgleich</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit einem Ausgangs-BMI1 Ausgangsw mit einer Abnahme des K Patienten mit einem Ausgangs-BMI1 Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥zwischen D</p> <p>Vergleich der mittleren Verg versus des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥zwischen D</p> <p>Vergleich der mittleren Verg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Sub24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥zwischen D</p> <p>Vergleich der mittleren Verg versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beide vom Ausgangswert zu Woche 8 bei Patienten mit einem Ausgangswert, im Sitzen gemessen, von ≥ergleich zwischen Dapagliflozin versus Placebo in der Gesamtpopulation und in den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥zwischen</p> <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <p>Auswertung jeweils basierend auf der Gesamtstudienpopulation und auf den beiden vordefinierten Alters-Subgruppen (<65 Jahre und ≥uswertung</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des diastolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 8 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo insgesamt und bei allen Patienten mit Ausgangswert des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von ≥Placebo i</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, vom Ausgangswert zu Woche 24 bei Patienten mit einem Ausgangswert des systolischen Blutdrucks, im Sitzen gemessen, ≥130 mmHg zwischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten mit systolischem Blutdruck, im Sitzen gemessen, <130 mmHg in Woche 24 an allen Patienten mit einem Ausgangswert des systolischem Blutdrucks, im Sitzen gemessen, von ≥ergleich der Anteile Dapagliflozin 10 mg versus Placebo behandelt wurden</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungs-Kriterien zum Blutdruck (systolisch und diastolisch) bewahrt werden konnten, zu Woche 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die eine Abnahme des systolischen Blutdrucks von mind. 3 mmHg oder mind. 5 mmHg, im Sitzen gemessen, zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Patienten mit Ausgangs-HbA1c-Wert ≥8,0 % und Ausgangs-HbA1c-Wert ≥9,0 % vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die einen therapeutischen glykämischen Response, definiert als HbA1c <7,0 % mit Dapagliflozin 10 mg versus Placebo in Woche 24 erreichen</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung des Nüchtern-Plasmaglukosespiegels vom Ausgangswert zu Woche 1 und Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten, die vor dem Scheitern an vordefinierten Rettungs-Kriterien zum Nüchtern-Plasmaglukosespiegel bewahrt werden konnten, in den Wochen 4, 8, 16 und 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der Anteile an Patienten die eine therapeutische Response, definiert als Abnahme des HbA1c-Werts von 0,5 % oder mehr in Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo, erreichen.</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung in Prozent der Nüchtern-Lipide (Gesamtcholesterin, Cholesterin mit Lipoprotein geringer Dichte, Cholesterin mit Lipoprotein hoher Dichte, Triglyceride und freie Fettsäure) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo.</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der berechneten durchschnittlichen täglichen Insulindosis bei Patienten mit Insulinbehandlung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> (EQ-5D) vom Ausgangswert zu Woche 24 zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo</p> <p>Vergleich der glykämischen Wirksamkeit (HbA1c-Wert und Nüchtern-Plasmaglukosespiegel) zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo bei Patienten die stabil mit Metformin und Sulfonylharnstoffen behandelt wurden (ausschließlich anderen oralen Antidiabetika und Insulin)</p> <p>Vergleich der mittleren Veränderung der Plasmaharnsäurespiegel zwischen Dapagliflozin 10 mg versus Placebo vom Ausgangswert zu Woche 24</p> <p>Ziele zur Sicherheit:</p> <p>Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin wurden die unerwünschten Ereignisse, einschließlich der kardiovaskulären Ereignissen, die Laborwerte, das Elektrokardiogramm, den Puls, den Blutdruck, die hypoglykämischen Ereignisse, die errechnete Kreatinin-Clearance, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung beurteilt. In einem Teil der Studienpopulation wurden das Auftreten einer asymptomatischen Bakteriuria und potentielle Risiken von anschließenden Harnwegsinfektionen bewertet.</p> <p>Pharmakogenetische Ziele:</p> <p>Sammeln und Aufbewahren von DNA für zukünftige explorative Forschung zu Genen, die das Ansprechen, z. B. Verbreitung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, einer Dapagliflozin-Behandlung beeinflussen können und zu genetischen Faktoren, welche die Aufnahmefähigkeit von Patienten mit Typ-2-Diabetes und/oder damit zusammenhängenden Krankheiten beeinflussen können. Der Zweck der genetischen Forschung war, zukünftige explorative pharmakogenetische Forschung zu ermöglichen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen: Fehler 1. Art=0,05, d. h. jeder primäre Endpunkt wurde zum Signifikanzniveau=0,025 in der Gesamtpopulation und zum Signifikanzniveau=0,0125 in jedem Altersstratum getestet Erwartet wird ein Behandlungsunterschied gegenüber Placebo von 15 % innerhalb jedes Altersstratums bei einer statistischen Power von 90% Insgesamt werden deshalb 940 Patienten zur Randomisierung benötigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	-
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	AstraZeneca (<i>Global randomization administrator</i>) bereitet Randomisierungsnummern vor
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung stratifiziert nach Altersgruppen (<65 Jahre und ≥lockrandomisierung stratifiziert nacBaseline (ja / nein) und Zeitpunkt des letzten kardialen Ereignisses (<1Jahr / >=Jahr)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Durchführung der Randomisierung erfolgte durch IWRS/IVRS in balancierten Blöcken
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	AstraZeneca (<i>Global randomization administrator</i>) bereitet Randomisierungsnummern vor und stellt diese für ein Einsatz des IWRS/IVRS zur Verfügung
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a.) ja b.) ja c.) ja Randomisierung und identisch aussehende Studienmedikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende (in Form, Größe, Geschmack, Geruch, in der Verpackung und in der Beschriftung) Studienmedikation
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Zielvariablen:</p> <p>Analyse der mittleren Veränderung des HbA1c-Werts vom Ausgangswert zu Woche 24 (LOCF) mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA-Modell), wobei die Behandlungsgruppe und die Strata <i>fixed effects</i> waren und die Ausgangs-Behandlung Kovariable war.</p> <p>Die Normalverteilung der Residuen nicht angenommen werden (<i>Shapiro-Wilk Test</i>), aber Symmetrie konnte angenommen werden (<i>diagnostic normal plots</i>)</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Sekundäre Zielvariablen:</p> <p>Die Cochran-Mantel-Haenzel Methode wurde benutzt um den Anteil der Personen in Woche 24 (LOCF) zu bestimmen, der alle Kriterien für die 3-Item Kombination des medizinischen Nutzens erfüllt</p> <p>Ein Homogenitätstest für den Behandlungseffekt zwischen den Altersstrata wurde verwendet, um den Behandlungseffekt zu beschreiben.</p> <p>Zur Bestimmung des Anteils der Responder, Schätzer, Konfidenzintervalle und Tests wurde für die Ausgangs-HbA1c-Werte und die Altersgruppe adjustiert.</p> <p>Für die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens wurde ein logistisches Regressionsmodell benutzt mit dem Ausgangs-HbA1c-Wert als Kovariable.</p> <p>Die Zeitreihe aller stetigen Variablen wurde mittels einer deskriptiven Standardzusammenfassung dargestellt, wobei jeder planmäßige Zeitpunkt und der letzte individuelle Messpunkt berechnet wurden. Die deskriptive Standardzusammenfassung wurde für die Veränderungen (absolut und prozentuell) vom Ausgangswert zu jedem planmäßigen Zeitpunkt nach der Ausgangsmessung und jedem individuellen Messpunkt benutzt.</p> <p>Diskrete Variablen wurden mittels Anzahlen, Anteilen und den dazugehörigen zweiseitigen Konfidenzintervallen für die Gesamtpopulation und, wenn möglich, für jedes der beiden Altersstrata zusammengefasst. Vergleiche zwischen Behandlungen wurden mit dem exakten Tests nach Fisher aufgestellt, wenn verfügbar.</p> <p>Die mittlere Änderung des EQ-5D und des <i>EuroQol Group Visual Analog Scale</i> (EQ VAS) vom Ausgangspunkt bis zu jeder Visite nach der Randomisierung wurde mit einer deskriptiven Statistik und Punktschätzer mit 95 % Konfidenzintervallen zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Variablen zur Sicherheit:</p> <p>Deskriptive Analyse der Zielvariablen zur Sicherheit und Benutzung der LOCF Methode für fehlende Werte.</p> <p>Verwendeter Datensatz:</p> <p>Analyse der Daten auf Grundlage der gesamten Daten. Die primären Zielvariablen und die wichtigen sekundären Zielvariablen wurden auch nach dem Per-protokoll-Prinzip ausgewertet, wenn mehr als 10 % der Patienten der Behandlungsgruppe im Gesamtdatensatz aufgrund des Per-protokoll-Prinzip ausgeschlossen wurden. Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Grundlage aller Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben, ausgewertet. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode ersetzt.</p> <p>Kontrolle des Fehlers 1. Art:</p> <p>Die Kontrolle des Fehlers 1. Art erfolgte zunächst innerhalb der beiden Tests, die mit den primären Zielvariablen in der Gesamtpopulation und in den beiden Alterstrata assoziiert waren, mittels Bonferroni-Korrektur, so dass jede Variable auf einem α-Niveau von 0,025 (zweiseitig) getestet wurde.</p> <p>Die Kontrolle des Fehlers 1. Art erfolgte innerhalb der beiden primären Zielvariablen und der fünf sekundären Zielvariablen in der Gesamtpopulation und in den beiden Alterstrata mittels einer hierarchischen Testprozedur.</p> <p>Wenn bei einer gegebenen primären Wirksamkeitsvariable eine signifikantes Testergebnis resultierte, wurde eine zusätzliche Bonferroni-Korrektur benutzt, so dass der Test innerhalb der Altersstrata bei $\alpha=0,0125$ (zweiseitig) stattfand. Wenn der Test in der Gesamtpopulation nicht signifikant war, wurde kein Test innerhalb der Alters-Strata angewendet.</p> <p>Ersetzen der fehlenden Werte:</p> <p>Die fehlenden Werte wurden mittels <i>des last-observation-carried-forward</i>-Ansatzes ersetzt ohne Rücksichtnahme auf die Rettungs-Medikation. Falls nicht anders beschrieben, wurde bei den Patienten, die eine Rettungsmedikation erhalten haben, der letzte Wert vor der Anwendung der Rettungs-Medikation benutzt (dies gilt nur für glykämische Variablen und Blutdruck Variablen).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Alter - Rasse - Ethnizität - BMI - geografische Region - <i>Baseline</i>-HbA1c-Wert - <i>Baseline</i>-eGFR-Wert - Insulin-Gebrauch - Metformin-Gebrauch - Sulfonylharnstoff-Gebrauch - Thiazolidindion-Gebrauch - DPP-4-Inhibitor-Gebrauch - Gebrauch von weiteren oralen antidiabetischen Medikamenten - Zeit seit dem jiteren oralen antidiabet Ereignis - Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer/ Angiotensin Rezeptor Blocker-Gebrauch - Schleifendiuretika-Gebrauch - Herzinsuffizienz bei <i>Baseline</i>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	Placebo versus Dapagliflozin 10 mg <ul style="list-style-type: none"> a.) 483 versus 482 b.) 483 versus 482 c.) 482 versus 480
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	24 Wochen: 15.03.2010 – 30.05.2011 52 Wochen: Studienbericht für die Verlängerungsphase liegt noch nicht vor
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

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

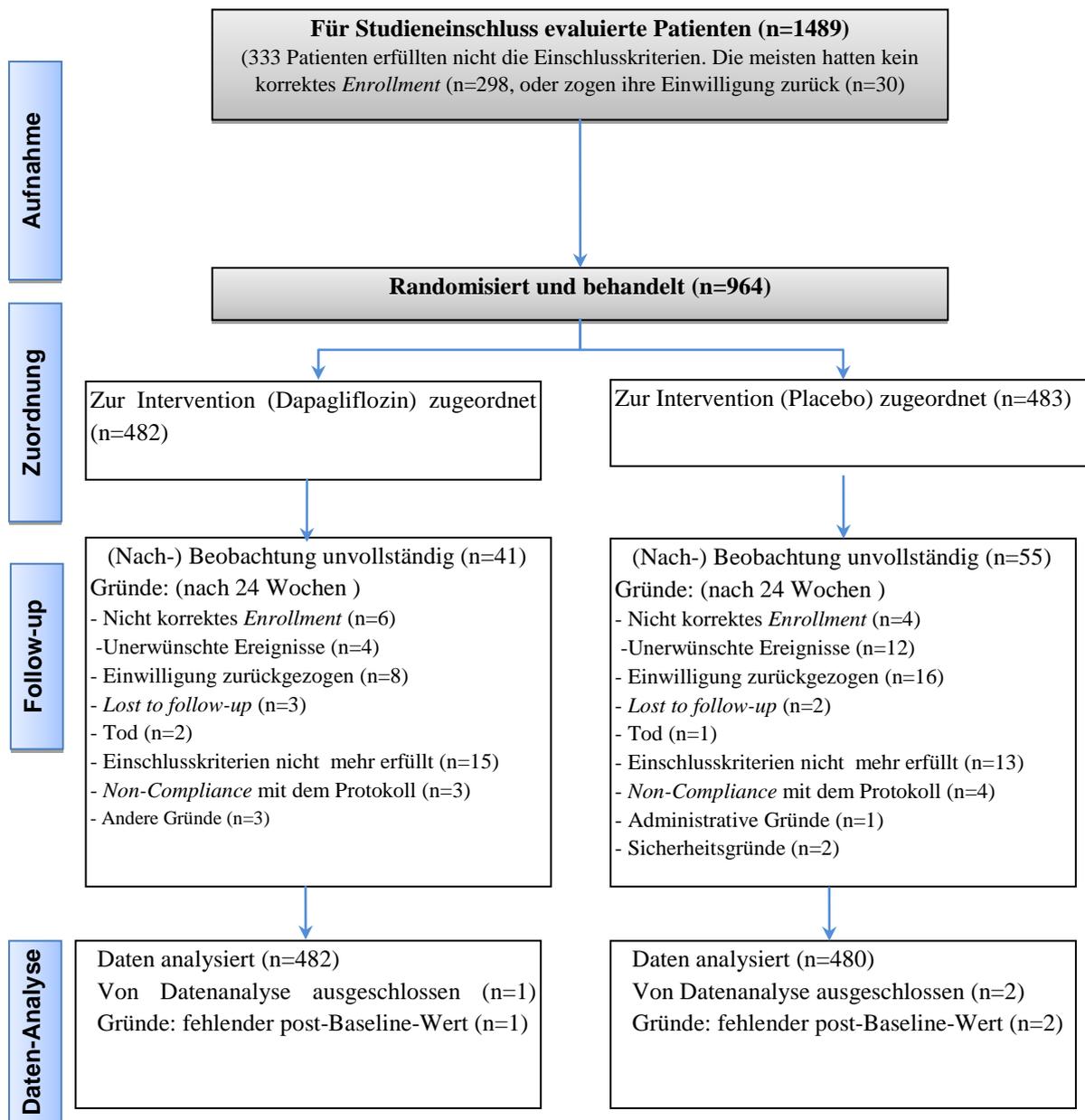


Abbildung 13: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00019

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 4–75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00006

Studie: D1690C00006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
D1690C00006: Report for the 24-week short-term treatment period plus the 24-week longterm extension period I+II (AstraZeneca, 2010a; AstraZeneca, 2010b; AstraZeneca, 2012a)	CSR

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 kontrollierte Studie (CSR)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer *double-dummy* Technik

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie D1690C00006 war eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt.

Die Patienten und Behandler waren verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert.

Auch nach den ersten Auswertungen der Studienergebnisse verblieben die Ärzte sowie die Patienten weiterhin verblindet. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

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. (CSR)

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 Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte (auch die Werte nach einer Insulindosiserhöhung) wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Endpunkt: Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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 ein vordefinierter Sicherheitsendpunkt. Es wurde die Anzahl der Patienten bei denen mindestens eine Hypoglykämie berichtet wurde (mittels eines von den Patienten geführten Tagebuchs) erhoben.

Der Prüfarzt entschied, ob die in den Tagebüchern berichteten Symptome der klinischen Definition einer Hypoglykämie entsprachen.

Die Analyse wurde mittels Safety Analysis Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten) ausgewertet, inklusive der Patienten, deren Insulindosis erhöht wurde. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet werden.

Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung der einzelnen Endpunkte erfolgte verblindet. (CSR)

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 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:

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

Endpunkt: Gewichtsveränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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 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 ein vordefinierter sekundärer Key-Endpunkt.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen, wurden nicht entdeckt. Somit wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet.

Endpunkt: Blutdrucksenkung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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 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 Blutdrucksenkung war ein vordefinierter sekundärer Wirksamkeitsparameter

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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. Trotz dieser möglichen Einflussnahme wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet.

Endpunkt: Veränderung der täglichen Insulindosis**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:

Der Endpunkt „Veränderung der täglichen Insulindosis“ war ein hierarchisch getesteter sekundärer Key-Endpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet.

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (Full Analysis Set).

Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend von Randomisierung bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet.

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten.

Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten und inklusive der Patienten, deren Insulindosis erhöht wurde, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Somit wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit niedrig bewertet.

Endpunkt: Kardiale Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

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, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Erkrankungen des Nervensystems**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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 SAEs im Bereich Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Studie war niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“ vor.

In der SOC Ebene sind Erkrankungen des Nervensystems angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten inklusive derer mit Insulindosiserhöhung, erhoben (Safety Analysis Set).

Da alle SAEs im Bereich Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

Tabelle 4–76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00018

Studie: D1690C00018

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
D1690C00018 Report for the 24-week, short-term treatment period plus the 28-week, long-term extension period I and the 52-week, long-term extension period II (AstraZeneca, 2011a; AstraZeneca, 2012b; AstraZeneca, 2013a)	CSR

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 kontrollierte Studie (CSR)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Studie D1690C00018 war eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie.

Die Randomisierung wurde adäquat mittels IVRS/IWRS durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte gemäß Protokoll.

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung 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. (CSR)

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 Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte (auch die Werte nach einer Insulindosiserhöhung) wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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 ein vordefinierter Sicherheitsendpunkt. Es wurde die Anzahl der Patienten bei denen mindestens eine Hypoglykämie berichtet wurde (mittels eines von den Patienten geführten Tagebuchs) erhoben.

Der Prüfarzt entschied, ob die in den Tagebüchern berichteten Symptome der klinischen Definition einer Hypoglykämie entsprachen.

Die Analyse wurde mittels Safety Analysis Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten) ausgewertet, inklusive der Patienten, deren Insulindosis erhöht wurde. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung der einzelnen Endpunkte erfolgte verblindet. (CSR)

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 für die einzelnen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ das Verzerrungspotenzial 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. (CSR)

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 ein vordefinierter sekundärer Endpunkt.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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

Endpunkt: Blutdrucksenkung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:

In der Studie D1690C00018 war die „Veränderung des Blutdrucks“ zum Zeitpunkt 24 Wochen der Bestandteil eines kombinierten primären Endpunkts sowie zum Zeitpunkt 52 Wochen, ein sekundärer

Key-Endpunkt. Die „Veränderung des Blutdrucks“ wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks zu Woche 24 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet, eine Umsetzung des ITT-Prinzip wurde adäquat durchgeführt, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen, wurden nicht entdeckt.

Um den Einfluss einer antihypertensiven Begleittherapie zu minimieren, wurden die Blutdruckwerte der Patienten, welche eine antihypertensiven Rescuetherapie erhalten haben, nicht berücksichtigt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird mit niedrig bewertet.

Endpunkt: Veränderung der täglichen Insulindosis

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:

In der Studie D1690C00018 war die „Veränderung der täglichen Insulindosis“ (gemessen anhand des HbA1c) ein sekundärer Endpunkt und wurde anhand der Differenz der täglichen Dosis zum Zeitpunkt

Woche 24 zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit einer täglichen Insulindosisreduzierung von mindestens 10 % erhoben.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (Full Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichtserstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen können. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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 Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend von Randomisierung bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet.

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten.

Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten und inklusive der Patienten, deren Insulindosis erhöht wurde, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kardiale Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungErhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:

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, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

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, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Erkrankungen des Nervensystems**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:

Da alle SAEs im Bereich Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Studie war niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“ vor.

In der SOC Ebene sind Erkrankungen des Nervensystems angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten inklusive derer mit Insulindosiserhöhung, erhoben (Safety Analysis Set).

Da alle SAEs im Bereich Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

Tabelle 4–77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00019

Studie: D1690C00019

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
D1690C00019 Reports for the 24-week short-term treatment period plus the 28-week extension period I and the 52-week extension period II (AstraZeneca, 2011b; AstraZeneca, 2012c; AstraZeneca, 2013b)	CSR

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 kontrollierte Studie (CSR)

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:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

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 hochBegründung für die Einstufung:

Studie D1690C00019 war eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie.

Die Randomisierung wurde adäquat mittels IVRS/IWRS durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Endpunkte erfolgte gemäß Protokoll.

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung der Studien.

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. (CSR)

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 Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn gleiche Ausfallraten.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem die randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme und einen Folgewert hatten, analysiert wurden (Full Analysis Set). Fehlende Werte (auch die Werte nach einer Insulindosiserhöhung) wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Endpunkt: Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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 ein vordefinierter Sicherheitsendpunkt. Es wurde die Anzahl der Patienten bei denen mindestens eine Hypoglykämie berichtet wurde (mittels eines von den Patienten

geführten Tagebuchs) erhoben.

Der Prüfarzt entschied, ob die in den Tagebüchern berichteten Symptome der klinischen Definition einer Hypoglykämie entsprachen.

Die Analyse wurde mittels Safety Analysis Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten) ausgewertet, inklusive der Patienten, deren Insulindosis erhöht wurde. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung der einzelnen Endpunkte erfolgte verblindet. (CSR)

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 für die einzelnen Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ das Verzerrungspotenzial 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. (CSR)

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 ein vordefinierter sekundärer Endpunkt.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung

beeinflussen, wurden nicht entdeckt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Blutdrucksenkung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:

In der Studie D1690C00019 war die „Veränderung des Blutdrucks“ zum Zeitpunkt 24 Wochen der Bestandteil eines kombinierten primären Endpunkts sowie zum Zeitpunkt 52 Wochen, ein sekundärer Key-Endpunkt. Die „Veränderung des Blutdrucks“ wurde als Differenz des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks zu Woche 24 zum jeweiligen Wert zu Studienbeginn berechnet.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet, eine Umsetzung des ITT-Prinzip wurde adäquat durchgeführt, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen, wurden nicht entdeckt.

Um den Einfluss einer antihypertensiven Begleittherapie zu minimieren, wurden die Blutdruckwerte der Patienten, welche eine antihypertensiven Rescuetherapie erhalten haben, nicht berücksichtigt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung der täglichen Insulindosis

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:

In der Studie D1690C00019 war die „Veränderung der täglichen Insulindosis“ (gemessen anhand des HbA1c) ein sekundärer Endpunkt und wurde anhand der Differenz der täglichen Dosis zum Zeitpunkt Woche 24 zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit einer täglichen Insulindosisreduzierung von mindestens 10 % erhoben.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikationseinnahme

und einen Folgewert hatten, in die Analyse eingeschlossen wurden und entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet wurden (Full Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Punkte, die eine Verzerrung beeinflussen können. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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 Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte fortlaufend von Randomisierung bis zum letzten definierten Zeitpunkt. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet.

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten.

Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten und inklusive der Patienten, deren Insulindosis erhöht wurde, erhoben (Safety Analysis Set). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kardiale Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:
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, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

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, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Erkrankungen des Nervensystems

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (CSR)

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:
Da alle SAEs im Bereich Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes als hoch eingestuft wird.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Studie war niedrig. Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“ vor.

In der SOC Ebene sind Erkrankungen des Nervensystems angemessen zusammengefasst. Zudem stellt die Art der Auswertung sicher, dass Patienten, die mehrere Ereignisse aus dieser Klasse berichteten, nur einmal in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung und Medikationsbeginn geringe Ausfallraten. Der Endpunkt wurde bei behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten inklusive derer mit Insulindosiserhöhung, erhoben (Safety Analysis Set).

Da alle SAEs im Bereich Erkrankungen des Nervensystems betrachtet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass hier auch Ereignisse erfasst wurden, welche nicht in Verbindung mit der Grunderkrankung gesetzt werden können, sodass das Verzerrungspotential des Endpunktes 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials

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

Seite 359 von 360

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:
