

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 C

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei
erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als
Ergänzung zu Diät und Bewegung add-on zu anderen
Blutzucker-senkenden Arzneimitteln*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik.....	15
4.2.1 Fragestellung.....	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	18
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	36
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	44
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	47
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	49
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	51
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	52
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	55
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	55
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	56

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	56
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	56
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	56
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	57
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	59
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	60
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	61
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	63
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	63
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	63
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	63
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	64
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	64
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	64
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	64
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	65
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	65
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	66
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	66
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	66
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	66
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	67
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	68
4.7	Referenzliste.....	68
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		84
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		90
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		92
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		93
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		99
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	11
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Dapagliflozin + Metformin <i>add-on</i> zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) gegen Metformin+Insulin.....	14
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	21
Tabelle 4-4: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA1c) und Hypoglykämien.....	31
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	57
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	58
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	59
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	61
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	63
Tabelle 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	66
Tabelle 4-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	100
Tabelle 4-28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCTR93	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDAR94	Database of Abstracts of Reviews of Effects
CDSR93	Cochrane Database of Systematic Reviews
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Status
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Foods and Drugs Administration
FPG	Nüchternblutzucker
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDF	Internationale Diabetes Gesellschaft
INAHTA	Health Technology Assessment Database
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation Carried Forward
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter

MTC	Mixed Treatment Comparison
NHSEED	NHS Economic Evaluation Database
NIDDM	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Release Date
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zzgl.	zuzüglich

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 C stellt den medizinischen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit dem oralen Antidiabetikum Metformin (Xigduo[®]) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination Metformin+Insulin, dar.

Es ergibt sich die folgende Fragestellung: Ist für Dapagliflozin + Metformin in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m² und ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika, deren Blutzucker mit Metformin allein zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, basierend auf den Daten aus RCT, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgte in der Teilpopulation, die gemäß der Fachinformation für eine Therapie mit Xigduo[®] empfohlen ist (im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m² und ohne begleitender 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 Daten vorhanden sind, berücksichtigt:

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

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

* Surrogatendpunkt

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

Datenquellen

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

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

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

Zum zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den öffentlich verfügbaren Studienregistern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), *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 der Kombinationstherapie mit Metformin sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformin-Therapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. ¹	Patienten mit anderen Diabetes Typen und behandlungsnaive Patienten. Tierexperimentelle Studien
Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin (10 mg/Tag) und Metformin (≥ 1.700 mg/Tag) (= erreichbare Dosierung der fixen Kombination Xigduo [®]) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)	
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Insulin	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA1c-Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien)	

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel <i>Case Reports</i>
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht ²	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

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

¹ Unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥60 mL/min/1,73 m² oder Kreatinin-clearance ≥60 mL/min und Patienten, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren (Präzisierung der Population gemäß Zulassung Dapagliflozin + Metformin (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014)).

² Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

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

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

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

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

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

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

Meta-Analysen und Indirekte Vergleiche

Für den Vergleich von Dapagliflozin+Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) gegen Metformin+Insulin wurde weder eine Meta-Analyse noch ein indirekter Vergleich durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen

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

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.

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

Ein p-Wert <0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Lag der p-Wert unter 0,05, so konnte von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung,

qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Aus der durchgeführten Recherche wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

Insofern beschränkt sich die Ergebnisdarstellung ausschließlich auf die Darstellung der Ergebnisse aus der Informationsbeschaffung.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aus der durchgeführten Recherche wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Die Ableitung des Zusatznutzens für die benannten patientenrelevanten Endpunkte lautet wie folgt:

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Dapagliflozin + Metformin *add-on* zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) gegen Metformin+Insulin

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c	Kein Zusatznutzen	Beleg
Gewichtsveränderung	Kein Zusatznutzen	Beleg
Therapiezufriedenheit	Kein Zusatznutzen	Beleg
Blutdrucksenkung	Kein Zusatznutzen	Beleg
Unerwünschte Ereignisse*	Kein Zusatznutzen	Beleg
Kardiale Ereignisse	Kein Zusatznutzen	Beleg
* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse		

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung

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

Ist für Dapagliflozin + Metformin in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei erwachsenen Patienten <75 Jahren, mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² und ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika, deren Blutzucker mit Metformin allein zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, basierend auf den Daten aus RCT, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

Intervention

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

Dapagliflozin ist der erste zugelassene Vertreter der sogenannten Natrium-Glukose-Co-transporter 2 (Sodium Glucose Co-Transporter 2, SGLT-2)-Inhibitoren und ist bereits als Monopräparat zugelassen (Forxiga[®]) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013). Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin wird zweimal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg Dapagliflozin mit 850 mg bzw. 1000 mg Metformin) verabreicht.

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, 2013). Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin wird zweimal täglich in der Wirkstärke (5 mg Dapagliflozin mit 850 mg bzw. 1000 mg Metformin) verabreicht (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

Die Metformin-Dosis in der für die Kombinationstherapie Xigduo[®] zugelassenen Wirkstärke beträgt 1.700 mg bzw. 2.000 mg täglich. Dies spiegelt einerseits die von Garber und Mitarbeitern 1997 in einer Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie belegte eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung wider, nach der die maximale effektive Metformindosis bei ca. 2.000 mg täglich liegt und eine Erhöhung der Metformindosis darüber hinaus nur eine geringfügige weitere Senkung des Nüchternblutzuckers aber einen signifikanten Anstieg der Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen bringt (Garber,AJ et al., 1997).

Kodierung C stellt den medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Kombination mit dem oralen Antidiabetikum Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin).dar.

Vergleichstherapie

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

Analog zur Einstufung des G-BA aus dem Beratungsgespräch zum Wirkstoff Saxagliptin am 11.10.2012 (G-BA, 2013c; Klipper,W, 2012), wurde für die Dreifachkombinationstherapie Metformin + Humaninsulin als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

In den Tragenden Gründen des G-BA zu Forxiga[®] (G-BA, 2013b) wird darauf verwiesen, dass auch Daten zur Kombination mit GLP-1 und für die orale Dreifachtherapie darzustellen sind. AZ/BMS legt Informationen zu diesen Kombinationen im Xigduo[®] Dossier bei, ungeachtet dessen, ob es hierfür Studien gibt und ungeachtet dessen, ob diese Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt schon durch eine Zulassungsbehörde bewertet worden sind.

Patientenpopulation

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

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgte in der Teilpopulation, die gemäß der Fachinformation für eine Therapie mit der Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin empfohlen ist (im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m² und ohne begleitender 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) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013).

Diese Präzisierungen gelten auch für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin.

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 Dapagliflozin + Metformin erreichbare Dosierung von ≥ 1.700 mg Metformin und 10 mg Dapagliflozin täglich erhalten hat. Diese Teilpopulation wurde zum Zweck dieser Nutzenbewertung post-hoc aus der Studienpopulation extrahiert und ausgewertet.

In den Tragenden Gründen des G-BA zu Forxiga[®], wird darauf verwiesen, dass auch Daten zur Kombination mit GLP-1 und für die orale Dreifachtherapie darzustellen sind. (G-BA, 2013b) AZ/BMS legt Informationen zu diesen Kombinationen im Xigduo[®] Dossier bei, ungeachtet dessen, ob es hierfür Studien gibt und ungeachtet dessen, ob diese Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt schon durch eine Zulassungsbehörde bewertet worden sind.

Patientenrelevante Endpunkte in RCT zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens

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

Darüber hinaus werden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle extrahiert und dargestellt. Diese Angaben dienen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Aufgrund des Wirkmechanismus von Dapagliflozin + Metformin und der Tatsache, dass Hypertonie ein zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und

Mortalität ist, werden die Änderungen im systolischen und diastolischen Blutdruck als Surrogatparameter für den Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt.

Studientypen

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

Aus der durchgeführten Recherche wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

Insofern beschränkt sich die Ergebnisdarstellung ausschließlich auf die Darstellung der Ergebnisse aus der Informationsbeschaffung.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

Es werden ausschließlich Ergebnisse für die Zielpopulation betrachtet, d. h. Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren, mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 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 in Kombination mit Metformin in der mit den zugelassenen Wirkstärken (5 mg Dapagliflozin mit 850 mg bzw. 1000 mg Metformin) erreichbaren Dosierung (10 mg Dapagliflozin und ≥ 1.700 mg Metformin täglich).

Die Studien von AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb stammen aus dem Entwicklungsprogramm von Dapagliflozin und wurden mit der freien Kombination von Dapagliflozin mit Metformin durchgeführt. 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 (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.

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch zum Wirkstoff Saxagliptin festgelegten Therapie: eine Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem Insulin. Für die Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Modul 3C, Abschnitt 3.1.2.

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

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

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

* Surrogatendpunkt

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

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

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

Studiendauer: Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen.

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

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die unter einer Metformin-Therapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. ¹
E2	Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin und Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)
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 ²
Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation	Patienten mit anderen Diabetes Typen und behandlungsnaive Patienten
A2	Vergleichstherapie	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
A3	Studientypen	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel <i>Case Reports</i>
A4	Studiendauer	<24 Wochen
<p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>¹ Unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate ≥ 60 mL/min/1,73 m² oder Kreatinin-clearance ≥ 60 mL/min und Patienten, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika vorbehandelt waren (Präzisierung der Population gemäß Zulassung Dapagliflozin + Metformin (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014)). Sofern nur eine Teilpopulation der Patienten der RCT die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, so muss es sich um eine zahlenmäßig relevante Teilpopulation handeln (mindestens N=50 randomisierte Patienten pro Behandlungsarm).</p> <p>²Studien, 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.

Obwohl vor Einreichung des Dossiers für die Kombinationstherapie noch keine Zulassung für das Dapagliflozin-Monopräparat in einem anderen Land länger als zwölf Monate bestanden

hat (erstmalige Zulassung am 24.11.2011), wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Xigduo[®] durchgeführt.

Die Notwendigkeit hierfür ergibt sich, da die vorliegende Nutzenbewertung, wie auch das Zulassungsdossier, auf Studien mit der freien Kombination von Metformin + Dapagliflozin basieren. Die Bioäquivalenz der freien und fixen Kombination ist im European Public Assessment Report (EPAR) beschrieben (European Medicines Agency (EMA), 2014). Da Dapagliflozin als Monosubstanz bereits seit Dezember 2012 in der EU zugelassen ist, könnten weitere möglicherweise für diese Nutzenbewertung relevante Studien mit der freien Kombination von Metformin + Dapagliflozin auch schon vor der Erteilung der Zulassung von Xigduo[®] durchgeführt worden sein.

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Dapagliflozin + Metformin ist eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich. 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 erfolgt 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) (Anhang 4-A).

Für die Recherche in EMBASE und MEDLINE werden Einschränkungen hinsichtlich des Publikationsjahres (MEDLINE Suche ab 1960, EMBASE Suche ab 1974) vorgenommen, da zu dem Zeitpunkt das zu untersuchende Arzneimittel noch gar nicht entdeckt wurde. Für die Recherche in diesen beiden Literaturdatenbanken wird der nachfolgende Filter für RCT verwendet: *Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006;94(4):451-5. Table 1: Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (jeweils übertragen in Kommandosprache von DIMDI).

Da keine Studien identifiziert werden konnten, wurde von der Durchführung eines indirekten Vergleiches und einer systematische Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie abgesehen.

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 *add-on* zu anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln für die Bewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin + Metformin in den gängigen medizinischen Studienregistern anhand der nachfolgend dargestellten Methodik durchgeführt.

Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den öffentlich verfügbaren Studienregistern *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *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 Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien werden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, passende Studien werden in einen Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 (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
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:
- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Drop-outs

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

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

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

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

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

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

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen sollen berücksichtigt werden:

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

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

* Surrogatendpunkt

In Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes werden Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) betrachtet. Das liegt darin begründet, dass bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel ist (IQWiG, 2009a; IQWiG, 2009b), dabei aber berücksichtigt werden muss, dass eine 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, 1998). 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 ist die für diesen Zweck herangezogene Methodik dargestellt.

Tabelle 4-4: 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 der FDA (Food and Drug Administration (FDA), 2008), auf die sich auch das IQWiG im Abschlussbericht Blutglukoseselbstmessung bezieht (IQWiG, 2009b). Eine patientenrelevante Hypoglykämie ist eine Hypoglykämie, welche symptomatisch ist und als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Ein niedriger Blutzuckerwert ohne Symptome wird nicht als relevant angesehen.

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

¹Für 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests wird nicht erfolgen. Auch werden *post-hoc* statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, was insbesondere bei einer kleinen Patienten- und/oder Fallzahl in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Effektschätzer und Signifikanzen,

die für die Verlängerungsphase einer Studie berechnet werden, müssen mit besonderer Vorsicht interpretiert werden, falls der Anteil der Patienten, die die Studie abbrechen oder eine Notfall-Medikation erhalten, in der Verlängerungsphase ansteigt.

Zur Untersuchung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurden zusätzlich Daten aus dem *IMS[®] Disease Analyzer* (Analysezeitraum 07/2012-06/2013) 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 ≥ 1.700 mg + einem weiteren OAD (Alpha-Glukosidasehemmer, DPP-4-Inhibitor, Glinid, Sulfonylharnstoff, Glitazon) behandelt wurden. Folgende Parameter wurden ausgewertet (jeweils Mittelwert, SD): Alter, Geschlecht, Gewicht, Body Mass Index (BMI). Zusätzlich wurden Patienten erfasst, deren längste Therapie im ersten Halbjahr 2013 die oben genannte war und die im zweiten Halbjahr 2012 eine andere Therapie (inklusive Metformin ≥ 1.700 mg) hatten. Bei diesen Patienten wurden HbA1c und FPG (Mittelwert, SD) bei Umstellung auf die neue Therapie ausgewertet, welche mit den baseline Charakteristika der Studienpopulation verglichen wurden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ 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 Metaanalysen 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.

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

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

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

Folgende Sensitivitätsanalysen sind im Ergebnisteil adressiert: Zur Überprüfung der Robustheit der verwendeten Methodik und zum Ersetzen fehlender Werte bei stetigen Zielvariablen wurden neben den primären Analysen (*Last observation carried forward*, LOCF Methode) auch *Repeated-Measurements* Analysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

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

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

kontinuierliche Daten:

Analysis Method: Inverse Variance

Analysis Model: Random Effects

Effect Measure: Mean Difference

Totals: totals and subtotals

Confidence Interval: 95 %

diskrete Daten:

Analysis Method: Mantel-Haenszel

Analysis Model: Random Effects

Effect Measure: Odd Ratio

Totals: totals and subtotals

Confidence Interval: 95 %

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

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

Für folgende Subgruppen wurden die Ergebnisse analysiert:

- Alter (<65 Jahre; ≥ 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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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 untersuchen¹².

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

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

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

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

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

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

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.*
- *Genauere 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 4-5: 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
CV181-168 (NCT01619059)	Nein	Ja	Laufend	52 Wochen	Dapagliflozin (10 mg; 1xtgl.)+Metformin (≥1500 mg; 2xtgl.) +Saxagliptin (5 mg; 1xtgl.) Dapagliflozin (10 mg; 1xtgl.)+Metformin (≥1500 mg; 2xtgl.) +Placebo
CV181169 (NCT01606007)	Nein	Ja	Laufend	24 Wochen	Jeweils 1xtgl.: Dapagliflozin (10 mg)+Metformin XR (≥1500/≤2000 mg) +Placebo Metformin XR (≥1500/≤2000 mg) +Saxagliptin (5 mg) +Placebo
D1690C00010 (NCT00984867)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Wochen Verlängerungsphase: 24 Wochen	Inadäquate glykämische Kontrolle mit DPP-4 Inhibitor Sitagliptin+/- Metformin Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) vs. Placebo
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
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

D1692C00012 (NCT01294436)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Bis 52 Wochen	Dapagliflozin (5 mg oder 10 mg)
D1693C00001 (NCT01730534)	Nein	Ja	Laufend	6 Jahre	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) vs. Placebo
D1693C00005 (NCT01392677)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsphase: 24 Verlängerungsphase: 28 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) vs. Placebo Hintergrundmedikation Kombination mit Metformin und SU
MB102-020 (NCT00726505)	Nein	Ja	Abgebrochen	4 Wochen	Dapagliflozin (5 mg, 1xtgl.) +Vorbehandlung vs. Dapagliflozin (20 mg, 1xtgl.) +Vorbehandlung Vorbehandlung: Diät, SU und/oder Metformin
MB102-035 (NCT00976495)	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.)+Placebo vs. Hydrochlorothiazid (25 mg, 1xtgl.)
MB102-055 (NCT01095666)*	Nein	Ja	Abgeschlossen	24 Wochen	Dapagliflozin (5 oder 10 mg/Tag)+Metformin (1.500-3.000 mg/Tag)+Vorbehandlung vs. Placebo+Metformin (1.500-3.000 mg/Tag) + Vorbehandlung In allen Armen Pioglitazon (15-45 mg) als Rescuemedikation.
MB102-073 (NCT01137474)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Bis 12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.)+Vorbehandlung vs. Placebo+Vorbehandlung Hintergrundmedikation: ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker

MB102-077 (NCT01195662)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Bis 12 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.)+Vorbehandlung vs. Placebo+Vorbehandlung Hintergrundmedikation: ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker und zusätzliche blutdrucksenkende Medikation
MB102-129 (NCT01646320)	Nein	Ja	Laufend	52 Wochen	Dapagliflozin (10 mg, 1xtgl.) + Saxagliptin(5 mg, 1xtgl.) + Metformin IR (≥1500 mg, 2xtgl.) vs. Placebo + Saxagliptin (5 mg, 1xtgl.) + Metformin IR (≥1500 mg, 2xtgl.)
LT: Long term, XR: Extended release , IR: Immediate release * Es liegt noch kein Studienbericht vor.					

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

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

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CV181-168 (NCT01619059)	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor.
CV181169 (NCT01606007)	Studie läuft noch und enthält die falsche Vergleichstherapie.
D1690C00010 (NCT00984867)	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
D1690C00018 (NCT01031680)	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
D1690C00019 (NCT01042977)	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie
D1692C00012 (NCT01294436)	Die Studie enthält keine Vergleichstherapie.
D1693C00001 (NCT01730534)	Studie läuft noch und hat die falsche Patientenpopulation. Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
D1693C00005 (NCT01392677)	Studie enthält die falsche Vergleichstherapie bzw. ist nur placebokontrolliert.
MB102-020 (NCT00726505)	Zu geringe Studiendauer.
MB102-035 (NCT00976495)	Zu geringe Studiendauer.
MB102-055 (NCT01095666)	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
MB102-073 (NCT01137474)	Studiendauer zu gering.
MB102-077 (NCT01195662)	Studiendauer zu gering.
MB102-129 (NCT01646320)	Studie läuft noch.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

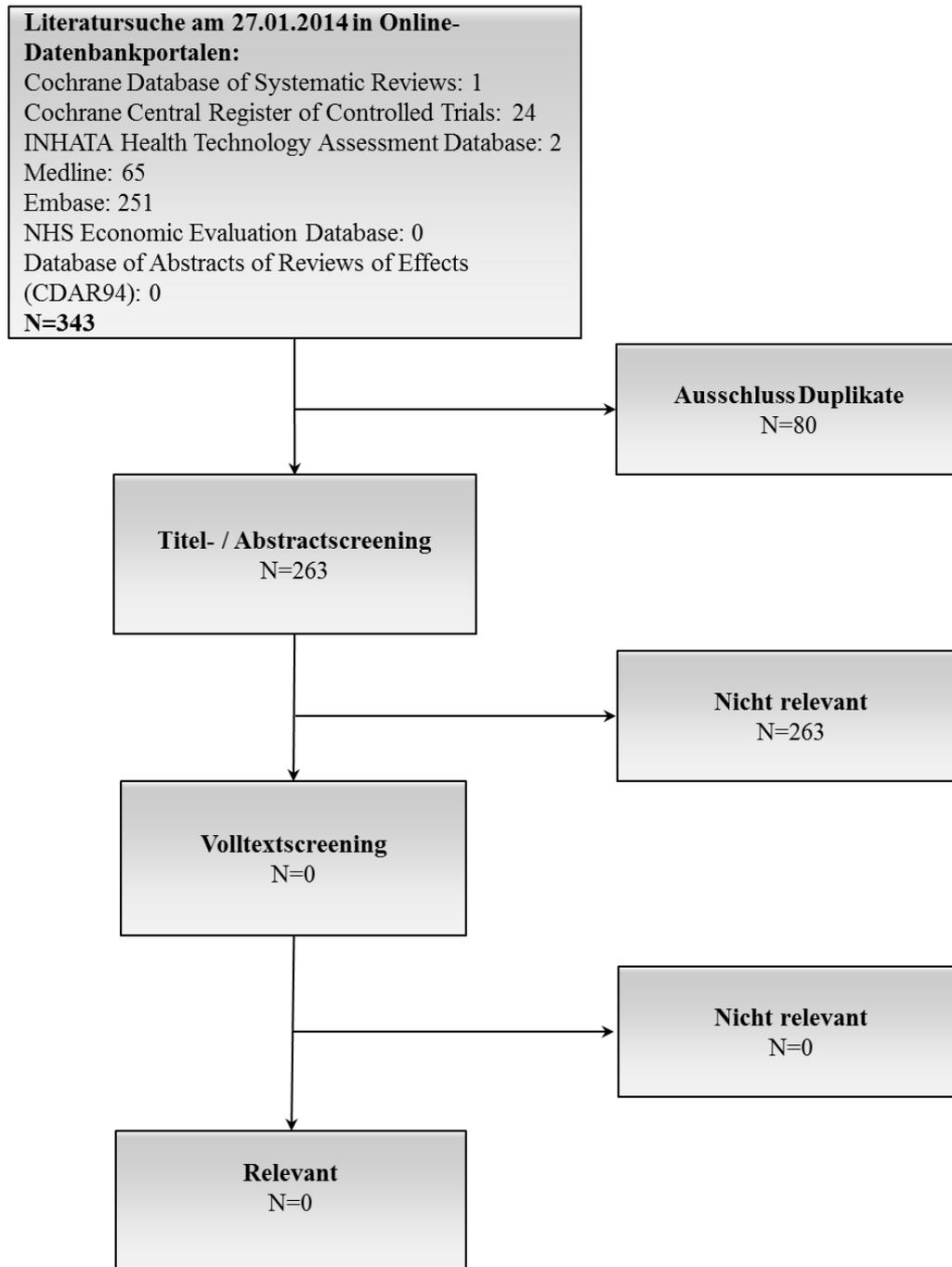


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

Basierend auf den Informationen des Titels und des Abstracts wurden weitere 263 Treffer begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche keine für die Nutzenbewertung relevante Publikation.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
-	-	-	-	-

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
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>						

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.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-10: 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>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

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

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-14: 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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: 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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-23: 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 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Nicht zutreffend.

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.

Da keine Ergebnisse aus randomisiert klinischen Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin + Metformin *add-on* zu anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln vorliegen, liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet vor.

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 4-26: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter einer Therapie mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m ² , Kreatinin-clearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Kein 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

Nicht zutreffend.

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)..

Nicht zutreffend.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In: Bradley C (Ed.). Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1994. S. 111-32.
2. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2013. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
3. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2014. Fachinformation Xigduo® (Dapagliflozin+Metformin).
4. Bundesärztekammer (BÄK), KBV, and AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Version 1.3: Langfassung. 2013 [Zugriff: 18.11.2013]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA). 2014 interim: European Public Assessment Report (EPAR) Xigduo (Dapagliflozin+Metformin).
6. 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: 26.11.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf>.

7. 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.
8. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin. 6.6.2013b [Zugriff: 8.11.2013b]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
9. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin. 1.10.2013c [Zugriff: 6.1.2014c]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf.
10. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 103 (6): 491-497.
11. IMS Disease Analyzer MAT 12/2012. IMS Disease Analyzer - Diabetesanalysen im Rahmen des Value Dossiers [unveröffentlicht]. 18-11-2013.
12. 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.
13. IQWiG. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. 6.4.2009a [Zugriff: 26.11.2013a]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
14. IQWiG. Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2. 14.10.2009b [Zugriff: 26.11.2013b]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
15. 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; 2010/07/03: 419-430.
16. Klipper, W. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-27, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [unveröffentlicht].
17. 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.

18. 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 1998; 352 (9131): 854-865.

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: Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. 5.6.2008d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00673231>.
5. 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>.
6. AstraZeneca. WHO ICTRP: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. 12.10.2009b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01031680>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.

10. 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>.
11. 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>.
12. AstraZeneca. WHO ICTRP: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. 1.5.2010d [Zugriff: 19.11.2013d]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01042977>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy wh.. 28.3.2008a [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10].
22. 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 Glimpiride (a Sulphony.. 17.4.2008b [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27].
23. 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 Dapaglif.. 8.2.2008c [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33].
24. AstraZeneca AB. PharmNetBund: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. 27.6.2008d [Zugriff:
25. 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:
26. 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 Metform.. 23.3.2009a [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12].
27. 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].
28. 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 Dapagliflo..

- 29.10.2009c [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37].
29. 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:
30. 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:
31. 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 Patient.. 7.10.2010a [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37].
32. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.. 7.4.2010b [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71].
33. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.. 17.3.2010c [Zugriff: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28].
34. 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:
35. AstraZeneca AB. PharmNetBund: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. 15.4.2010e [Zugriff:
36. AstraZeneca AB. PharmNetBund: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to

evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. 21.1.2010f [Zugriff:

37. 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.
38. 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:
39. 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.
40. 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>.
41. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. 9.8.2013a [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867>.
42. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. 24.9.2013b [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042977>.
43. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. 24.9.2013c [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031680>.
44. 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>.
45. 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>.
46. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate

- Glycemic Control on Insulin. 25.9.2013f [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673231>].
47. 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>].
48. 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>].
49. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. 31.10.2013i [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217892>].
50. 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>].
51. 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>].
52. 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>].
53. 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>].
54. 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>.
55. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP. 27.10.2008a [Zugriff: 19.11.2013a]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-DE>.
56. AstraZeneca, A. B. WHO ICTRP: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the

- therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. 2.6.2008b [Zugriff: 19.11.2013b]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-DE>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.
62. 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].
63. 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>.

64. 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].
65. 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: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019798-13].
66. 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].
67. 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: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019798-13].
68. 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>].
69. 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>].
70. 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>].
71. 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>].
72. 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>].

73. 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>].
74. Bristol-Myers Squibb AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. 28.7.2010c [Zugriff: URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683878>].
75. 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>].
76. 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>].
77. 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>].
78. 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>].
79. 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>].
80. 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>].
81. 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>].
82. 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>].
83. 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>].

84. 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>].
85. 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>].
86. 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>].
87. 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>].
88. 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].
89. 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=NCT00663260>.
90. 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].
91. 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].
92. 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].

93. 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>.
94. 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>.
95. 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>.
96. 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>.
97. 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>.
98. 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>.
99. 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>.
100. 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>.
101. 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>.
102. 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>.
103. 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>.

104. 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>.
105. 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>.
106. 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>.
107. 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>.
108. 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>.
109. 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>.
110. 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>.
111. 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>.
112. 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>.
113. 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>.

114. 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>.
115. 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>.
116. 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>.
117. 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>.
118. 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>.
119. 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>.
120. 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>.
121. 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>.
122. 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>.
123. 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>.

124. 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>.
125. 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>.
126. 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>.
127. 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>.
128. 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].
129. 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:
130. 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 ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Cochrane 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	350.619	353.493	357.752
13	RANDOMIZED OR RANDOMISED	548.745	554.707	563.029
14	CT=RANDOMIZED?	157.541	158.700	160.353
15	PLACEBO	152.128	153.366	154.903
16	CT=PLACEBO?	34.082	34.183	34.285
17	12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	675.082	681.646	690.792
18	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3.817.024	3.831.026	3.848.649
19	17 NOT 18	645.559	651.865	660.654
20	11 AND 19	40	45	53
21	20 AND RD=16.09.2013 TO 08.11.2013/ 08.112013 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	24.181.058
24	CT=DAPAGLIFLOZIN?	398	418	459
25	DAPAGLIFLOZIN?	440	456	503
26	BMS 512148 OR BMS512148	32	32	32
27	23 OR 24 OR 25	442	458	505
28	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	827.078	841.773	863.160
29	PLACEBO?	310.449	314.152	320.011
30	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	140.749	142.366	144.511
31	27 OR 28 OR 29	1.027.229	1.043.795	1.068.086
32	26 AND 30	203	215	245
33	32 AND RD=16.09.2013 TO 08.11.2013/ 08.11.2013 TO 27.01.2014	-	14	34
34	check duplicates: unique in s=32 bzw. 33;state=update	168	8	30

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Nicht zutreffend.

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, 2008d; AstraZeneca AB, 2008a; AstraZeneca AB, 2008d; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013f; AstraZeneca,AB, 2008b)	D1690C00006	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca AB, 2009a; AstraZeneca AB, 2009d; AstraZeneca,AB, 2008a)	D1690C00007	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie (Sitagliptin). Außerdem wurde die Studie vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen.
(AstraZeneca, 2009a; AstraZeneca AB, 2009c; AstraZeneca AB, 2009e; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013a; AstraZeneca,AB, 2009)	D1690C00010	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2009c; AstraZeneca AB, 2009b; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013k; AstraZeneca,AB, 2008d)	D1690C00012	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2009b; AstraZeneca AB, 2010b; AstraZeneca AB, 2010f; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013c)	D1690C00018	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2010d; AstraZeneca AB, 2010c; AstraZeneca AB, 2010e; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013b)	D1690C00019	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2010a)	D1691C00002	Falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2010e; AstraZeneca AB, 2010a; AstraZeneca AB, 2010d; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013i; AstraZeneca,AB, 2010)	D1691C00003	Zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2010b)	D1691C00004	Falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2010g)	D1691C00005	Falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2012b)	D1691C00007	Falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2010c)	D1692C00002	Falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer

Zitat	In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien	Ausschlussgrund
(AstraZeneca, 2009d; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013l)	D1692C00005	Zu geringe Studiendauer
(AstraZeneca, 2011a; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013g)	D1692C00006	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie
(AstraZeneca, 2011b; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013h)	D1692C00012	Die Studie enthält keine Vergleichstherapie.
(AstraZeneca, 2012a; AstraZeneca AB, 2013; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb The TIMI Study Group Hadassah Medical Organization, 2013)	D1693C00001	Studie läuft noch und hat die falsche Patientenpopulation. Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
(AstraZeneca, 2010f; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2012)	D1693C00002	Die Studie enthält die falsche Vergleichstherapie.
(AstraZeneca, 2011c; AstraZeneca AB, 2011a; AstraZeneca AB, 2011b; AstraZeneca Bristol-Myers Squibb, 2013j; AstraZeneca,AB, 2011)	D1693C00005	Studie 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).

Zitat	In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien	Ausschlussgrund
(Bristol-Myers,S, 2007e)	MB102-025	Falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2007c)	MB102-026	Falsche Vergleichstherapie und zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers Squibb, 2012; Bristol-Myers Squibb International Corporation, 2008a; Bristol-Myers Squibb International Corporation, 2008b; Bristol-Myers,S, 2008c)	MB102-029	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2010c; Bristol-Myers,S, 2008a)	MB102-030	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2011c; Bristol-Myers,S, 2008e)	MB102-032	Die Studie ist placebokontrolliert und enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2011d; Bristol-Myers,S, 2009e)	MB102-034 Eudract #: 2008-007548-33	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie (kein SU).
(Bristol Myers Squibb International Corporation, 2009a; Bristol Myers Squibb International Corporation, 2009b; Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2011b)	MB102-035 EUDRACT #: 2009-010221-39	Zu geringe Studiendauer.
(Bristol-Myers,S, 2009d)	MB102-036	Falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2009c)	MB102-037	Falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2011a; Bristol-Myers,S, 2009b)	MB102-045	Zu geringe Studiendauer.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013b; Bristol-Myers,S, 2010b)	MB102-054	Die Studie wurde kürzlich abgeschlossen. Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Die Studie wurde daher in Anhang 4-E aufgenommen.
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013a; Bristol-Myers,S, 2010a)	MB102-055	Die Studie enthält die falsche bzw. keine Vergleichstherapie.
(Bristol-Myers,S, 2009h)	MB102-057	Falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer

Zitat	In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien	Ausschlussgrund
(Bristol-Myers,S, 2009g)	MB102-058	Falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2009f)	MB102-059	Falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2009a)	MB102-065	Falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers,S, 2010d)	MB102-066	Falsche Intervention und Vergleichstherapie sowie zu geringe Studiendauer
(Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013e; Bristol-Myers,S, 2011)	MB102-072	Falsche Patientenpopulation (Typ 1). Zu geringe Studiendauer.
(Bristol Myers Squibb International Corporation, 2010a; Bristol Myers Squibb International Corporation, 2010b; Bristol-Myers Squibb AstraZeneca, 2013d)	MB102-073 2010-019797-32	Studiendauer zu gering.
(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 4-27 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 4-27 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

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:

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung_____
_____**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:

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

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:
