

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dapagliflozin/Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmdabletten)
(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei
Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	41
4.2.1 Fragestellung.....	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	45
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	49
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	76
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	92
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	93
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	94
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	95
4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität– RCT.....	98
4.3.1.3.1.3 Renale Morbidität – RCT.....	112
4.3.1.3.1.4 Hospitalisierung – RCT.....	127

4.3.1.3.1.5	Gewichtsveränderung – RCT	129
4.3.1.3.1.6	Veränderung des Blutdrucks – RCT.....	133
4.3.1.3.1.7	Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität – RCT	139
4.3.1.3.1.8	Beginn einer Insulintherapie – RCT.....	142
4.3.1.3.1.9	Schwere Hypoglykämien– RCT.....	144
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	150
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	169
4.3.1.3.2.1	Mortalität – RCT	173
4.3.1.3.2.2	Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT	174
4.3.1.3.2.3	Renale Morbidität – RCT	187
4.3.1.3.2.4	Hospitalisierung – RCT.....	200
4.3.1.3.2.5	Gewichtsveränderung – RCT	202
4.3.1.3.2.6	Veränderung des Blutdrucks – RCT.....	208
4.3.1.3.2.7	Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität – RCT	214
4.3.1.3.2.8	Beginn einer Insulintherapie – RCT.....	217
4.3.1.3.2.9	Schwere Hypoglykämien – RCT.....	220
4.3.1.3.2.10	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	228
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	271
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	280
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	280
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	280
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	281
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	281
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	281
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	284
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	284
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	284
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	285
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	285
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	285
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	287
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	287
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	287
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	288
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	288
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	288
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	289
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	289
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	289
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	289
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	293

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	316
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	317
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	317
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	317
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	317
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	318
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	319
4.7	Referenzliste.....	319
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		327
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		331
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		334
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		336
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		419
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		433

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	17
Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene	21
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	47
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-10: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – I.....	93
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – II.....	94
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Mortalität.....	95
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-17: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität.....	98
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-19: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-20: Ergebnisse für schwere Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-21: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103

Tabelle 4-22: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität III aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-23: Ergebnisse für jeglicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-24: Operationalisierung von renale Morbidität.....	113
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-26: Ergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-27: Ergebnisse für renale Morbidität (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-28: Ergebnisse für renale Morbidität (Sensitivitätsanalysen II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Hospitalisierung	127
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Gewichtsveränderung.....	129
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Veränderung des Blutdrucks	134
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Blutdrucks in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Veränderung des Blutdrucks aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-40: Operationalisierung von gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität.....	139
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-42: Ergebnisse für gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Beginn einer Insulintherapie	142

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Beginn einer Insulintherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Beginn einer Insulintherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-46: Operationalisierung von schwere Hypoglykämien	145
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung des HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-50: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	150
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-57: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – I.....	173
Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – II	173
Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – I	174
Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – II	176
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für schwere Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität III aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für jeglicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität – I.....	187
Tabelle 4-67: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität – II	189
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für renale Morbidität (Sensitivitätsanalysen – Binär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung – I	200
Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung – II.....	200
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-74: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung – I.....	202
Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung – II ...	202
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Gewichtsreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-78: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Veränderung des Blutdrucks – I.....	208
Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Veränderung des Blutdrucks - II	209
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Veränderung des Blutdrucks aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität – I.....	214
Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität – II	214
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für den Beginn einer Insulintherapie – I.....	217
Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Beginn einer Insulintherapie – II	217
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Beginn einer Insulintherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt schwere Hypoglykämien – I	220

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt schwere Hypoglykämien – II	221
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HbA1c-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – I	228
Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – II	232
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – I.....	244
Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – II.....	247
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – I.....	259
Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – II	261
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT – I.....	269
Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT – II	270
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	281
Tabelle 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	282
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	282
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	283
Tabelle 4-107: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	283
Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	285
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	286

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	286
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	288
Tabelle 4-112: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene	294
Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	317
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	419
Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DECLARE-TIMI 58	434

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben	97
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod	97
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den kombinierten Endpunkt (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod)	101
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	102
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für schwere Herzinsuffizienz operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure	103
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für den ko-primären kombinierten Endpunkt MACE-3 ...	105
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich).....	106
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Myokardinfarkt (tödlich).....	106
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Myokardinfarkt (nicht tödlich).....	107
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)	107
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für ischämischer Schlaganfall (tödlich)	108
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für ischämischer Schlaganfall (nicht tödlich)	108
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris	110
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von koronarer Revaskularisation	110
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von nicht koronarer Revaskularisation	111
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für den kombinierten renalen Endpunkt	117
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für den kombinierten renalen Endpunkt (ohne CV-Tod) 118	
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für die bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ ige Reduzierung der eGFR zu eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	118
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	119
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für ESRD.....	119
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Nierentod.....	120
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für die bestätigte anhaltende $\geq 30\%$ ige Reduzierung der eGFR zu eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	122
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für bestätigte anhaltende Makroalbuminurie (UACR $\geq 300 \text{ mg/g}$) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline.....	122

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für bestätigte anhaltende Albuminurie (UACR ≥ 30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline	123
Abbildung 26: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DECLARE- TIMI 58	432

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRF	Case Report Form
CSR	Studienbericht (clinical study report)
CV	Kardiovaskulär
DBP	Diastolischer Blutdruck (diastolic blood pressure)
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events - Thrombolysis in Myocardial Infarction
DKA	Diabetische Ketoazidose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eCRF	Elektronische Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage renal disease)
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Nüchternplasmaglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss (fasting plasma glucose)
GLP	Glucagon-like Peptide
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin

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

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Repeated-Measurements-Modell
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MRF	Multiple-risk-factors
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	Nicht berechenbar
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OR	Odds Ratio
OT	On Treatment
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PJ	Patientenjahre
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SBP	Systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (sodium-glucose cotransporter 2)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UACR	Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
WHO	World Health Organization
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 4.1)
- 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

Dapagliflozin wurde im Jahr 2012 als erster selektiver Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) eingeführt. Die Studie DECLARE-TIMI 58 liefert wichtige neue Evidenz zur Vermeidung kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen sowie zur Langzeitsicherheit unter Dapagliflozin bei T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Diese Effekte gehen über die reine Blutzuckerkontrolle hinaus.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist ausschließlich die Bewertung des medizinischen Nutzens und der Nachweis des Zusatznutzens der Fixkombination von Dapagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg zusätzlich zu Standard of Care (SoC) bei erwachsenen Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Bei dieser Population handelt es sich gemäß den Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 um Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie um Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. Diese Patientenpopulation ist zwar vollumfänglich in der zum Zeitpunkt der letzten Nutzenbewertungen von Xigduo® relevanten Zielpopulation sowie in der im Rahmen der Zulassung von Xigduo® beschriebenen Population enthalten gewesen. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der Studie DECLARE-TIMI 58 machen nun jedoch eine ergänzende, eigenständige Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei dieser sehr versorgungsrelevanten Patientengruppe möglich und erforderlich.

Die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination von Dapagliflozin/Metformin zusätzlich zu SoC erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) SoC+Placebo anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert). Für das vorliegende Dossier werden in beiden Behandlungsarmen nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Baseline mit einer Metformin-Dosierung von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Die Therapie von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko basiert auf einer patientenindividuellen antidiabetischen, auf die kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen abgestimmten multimodalen Therapie gemäß relevanter Therapieleitlinien. Hierbei sollte neben dem individuellen Gesamtgesundheitszustand des Patienten auch das Risiko für kardiovaskuläre Folgekomplikationen bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Vor diesem Hintergrund kommt als zVT nur eine, mit Blick auf die Risikofaktoren und Begleiterkrankungen des Patienten abgestimmte, patientenindividuelle Hintergrundtherapie (SoC)+Placebo in Frage. Dies deckt sich auch mit anderen Entscheidungen des Gemeinsamen

Bundesausschusses (G-BA) zu den Indikationsgebieten bei T2DM (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016c; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019e).

Datenquellen

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zVT wurden die Daten der Studie DECLARE-TIMI 58, einer doppelblinden, placebokontrollierten RCT der Phase 3b, herangezogen. Diese kardiovaskuläre Outcome-Studie untersuchte Dapagliflozin+SoC im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Placebo. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Gesamtstudie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gemäß der Fragestellung sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko: Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener CV-Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.	Patienten mit anderen Diabetes-Typen Tierexperimentelle Studien
Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin ¹ (10 mg einmal täglich) und Metformin (≥ 1.700 mg/Tag) ² (freie Kombination oder fixe Kombination) und SoC ³	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie	Metformin+SoC ³ ±Placebo	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt muss berücksichtigt werden	Kein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien
Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ⁴

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
¹ Dapagliflozin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich 10 mg; bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen). ² Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung (≥ 1.700 mg/Tag) erhielt, die unter Anwendung von Xigduo® möglich ist. ³ SoC ist definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß relevanten Leitlinien. ⁴ Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CV: Kardiovaskulär; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisstesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisstesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Insgesamt wurde eine randomisierte kontrollierte Studie in die Nutzenbewertung von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo+Metformin+SoC eingeschlossen.

Bei der kardiovaskulären Outcome-Studie DECLARE-TIMI 58 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo+Metformin+SoC-kontrollierte Phase-3b-Studie. Sie entspricht nach der Verfahrensordnung des G-BA dem Evidenzgrad Ib (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019a). Ziel der Studie war der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit sowie der Überlegenheit einer Therapie mit Dapagliflozin+Metformin+SoC hinsichtlich kardiovaskulärer (CV) und renaler Behandlungsergebnisse im Vergleich zu einer Therapie aus Placebo+Metformin+SoC bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Die lange Beobachtungsdauer der Studie DECLARE-TIMI 58 (>4 Jahre) ermöglicht es nicht nur die unmittelbaren Auswirkungen des Arzneimittels zu erfassen, sondern auch die längerfristigen positiven Auswirkungen von Dapagliflozin+Metformin auf das kardiovaskuläre Risiko sowie die langfristige Sicherheit nachzuweisen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Dapagliflozin oder Placebo zusätzlich zur patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC). Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuelle Therapie sowohl

ihres T2DM als auch der jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen gemäß den relevanten Therapieleitlinien.

Die Hintergrundtherapie konnte innerhalb der Studie in beiden Behandlungsgruppen frei und gemäß lokalen Therapiestandards/Leitlinienvorgaben unter Berücksichtigung der individuellen Disposition des Patienten zu jedem Zeitpunkt angepasst werden. Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 konnte die individuelle Anpassung der Hintergrundtherapie bereits direkt nach Randomisierung erfolgen. Dies unterscheidet die Studie DECLARE-TIMI 58 von den kardiovaskulären Outcome-Studien EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin) und SUSTAIN 6 (Semaglutid). In der Studie EMPA-REG OUTCOME sollte die antidiabetische Therapie in den ersten 12 Wochen möglichst stabil gehalten werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016c). In der Studie SUSTAIN 6 sollte die Insulindosis während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019e).

In der Studie DECLARE-TIMI 58 waren im Rahmen der patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) hinsichtlich der Diabetestherapie sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien mit allen zugelassenen Antidiabetika außer SGLT-2-Inhibitoren sowie Pioglitazon und Rosiglitazon zulässig. Weitere Arzneimittel zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen konnten nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. Die Behandlung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren sollte nach regionalen Standards erfolgen.

Primärer Endpunkt der Studie DECLARE-TIMI 58 war die Nichtunterlegenheit im kombinierten Endpunkt MACE-3 bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall. Ko-primäre Endpunkte bezüglich der Überlegenheit waren MACE-3 sowie der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod. Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Studie DECLARE-TIMI 58 wird für Xigduo® die gesamte Studienpopulation herangezogen. Für das vorliegende Dossier werden in beiden Behandlungsarmen nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Baseline mit einer Metformin-Dosierung von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren. Diese Patienten werden im Folgenden als Studienpopulation bezeichnet.

Die Klassifikation des Zusatznutzens sowie die Beurteilung der Aussagesicherheit ist für jeden Endpunkt basierend auf den Ergebnissen der Studie DECLARE-TIMI 58 in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

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

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität		
Zeit bis zum ersten Erreichen des ko-primären kombinierten Endpunkts (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod)	HR: 0,78 [0,64; 0,94]; 0,0095	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,58 [0,44; 0,76]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure	HR: 0,68 [0,56; 0,82]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtfazit zur kardio-/zerebrovaskulären Morbidität		Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Renale Morbidität		
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts ^a	HR: 0,70 [0,58; 0,85]; 0,0002	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts ^a (ohne CV-Tod)	HR: 0,48 [0,36; 0,63]; <0,0001	
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 mL/min/1,73 m ²	HR: 0,49 [0,36; 0,65]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m ²	HR: 0,49 [0,36; 0,68]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 mL/min/1,73 m ²	HR: 0,63 [0,52; 0,77]; <0,0001	

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR ≥ 300 mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline	HR: 0,48 [0,37; 0,61]; <0,0001	Sensitivitätsanalysen, die die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zur renalen Morbidität bestätigen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR ≥ 30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline	HR: 0,80 [0,70; 0,91]; 0,0005	
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie	RR: 1,32 [1,17; 1,48]; <0,0001	
Anteil Patienten mit Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie	RR: 1,78 [1,46; 2,17]; <0,0001	
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/ Normoalbuminurie	RR: 1,42 [1,29; 1,57]; <0,0001	
Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses in mg/g	MWD: -59,39 [-81,05; -37,73]; <0,0001	
Gesamtfazit zur renalen Morbidität		Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Hospitalisierung		
Hospitalisierung aus jeglichem Grund	RR: 0,91 [0,86; 0,96]; 0,0003	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gewichtsveränderung		
Veränderung des Körpergewichts in kg	MWD: -2,04 [-2,25; -1,83]; <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 3 Jahren	RR: 1,80 [1,66; 1,94]; <0,0001	
Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 3 Jahren	RR: 1,71 [1,45; 2,02]; <0,0001	

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des Blutdrucks		
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg	MWD: -2,42 [-3,05; -1,78]; <0,0001 SMD ^b : -0,16 [-0,21; -0,11]	Vorteil, nicht klinisch relevant
Beginn einer Insulintherapie		
Beginn einer Insulintherapie	RR: 0,52 [0,47; 0,58]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien (FAS)		
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,53 [0,33; 0,84]; 0,0066	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte	RR: 0,52 [0,35; 0,79]; 0,0020	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^c)	RR: 0,94 [0,89; 0,99]; 0,0325	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,93 [0,88; 0,98]; 0,0082	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^c)	RR: 0,89 [0,83; 0,95]; 0,0006	
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse	RR: 0,89 [0,82; 0,97]; 0,0094	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,75 [0,59; 0,94]; 0,0149	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 0,74 [0,58; 0,94]; 0,0152	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
Blasenkarzinome	RR: 0,49 [0,24; 0,97]; 0,0401	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,57 [0,34; 0,95]; 0,0300	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Renale Ereignisse ^d	RR: 0,77 [0,65; 0,92]; 0,0030	

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegende renale Ereignisse	RR: 0,41 [0,27; 0,62]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde, oder zum Abbruch der Studienmedikation führte	RR: 9,64 [3,44; 26,98]; <0,0001	Geringerer Nutzen (Ausmaß gering) ^e
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde	RR: 2,03 [0,18; 22,37]; 0,5634	
Genitalinfektion, die zum Abbruch der Studienmedikation führte	RR: 12,17 [3,75; 39,50]; <0,0001	
SUE nach SOC und PT		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,97 [0,87; 1,08]; 0,5308	Kein Zusatznutzen belegt
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,62 [0,46; 0,84]; 0,0024	
PT: Koronare Herzerkrankung	RR: 1,58 [1,03; 2,43]; 0,0362	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,85 [0,73; 0,98]; 0,0278	Kein Zusatznutzen belegt ^f
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 0,89 [0,76; 1,04]; 0,1360	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,64 [0,49; 0,84]; 0,0013	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,49 [0,37; 0,66]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
PT: Akute Nierenschädigung	RR: 0,47 [0,30; 0,73]; 0,0008	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,74 [0,55; 0,99]; 0,0407	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 1,92 [1,28; 2,86]; 0,0015	Kein Zusatznutzen belegt ^g
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 1,23 [0,61; 2,50]; 0,5627	

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Der kombinierte renale Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigt anhaltenden $\geq 40\%$igen Reduzierung der eGFR und/oder ESRD und/oder Nieren- oder kardiovaskulärer Tod.</p> <p>b: Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responder-Analysen vorlagen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen.</p> <p>c: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu den (primären, sekundären und explorativen) Endpunkten Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Revaskularisation adjudiziert, oder in die Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben und kardiovaskulärer Tod) erfasst wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.</p> <p>d: Renale Ereignisse, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen dargestellt wurden, wurden über Laborwerte vom Zentrallabor ermittelt oder waren Ereignisse, die zum renalen bzw. kardiovaskulären Tod geführt haben. Dagegen wurden renale Ereignisse innerhalb der unerwünschten Ereignisse im Rahmen des CRF durch den Prüfarzt erfasst.</p> <p>e: In den Behandlungsgruppen war keiner der Abbrüche der Studienmedikation auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurückzuführen. Auch bezüglich der schwerwiegenden Genitalinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 2,03 [0,18; 22,37]; 0,5634). Hierbei trat in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bei lediglich zwei Patienten und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe bei einem Patienten ein Ereignis auf.</p> <p>f: Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, da diese bereits innerhalb der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,76; 1,04]; p-Wert: 0,1360).</p> <p>g: Ein hoher Anteil an Ereignissen (52 von 69 Ereignissen (75,4%) im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 22 von 36 Ereignissen (61,1%) im Placebo+Metformin+SoC-Arm) wurden hierbei als Genital- (36,2% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 5,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) und Harnwegsinfektionen (39,1% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 55,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) identifiziert, die bereits innerhalb der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden. Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,61; 2,50]; p-Wert: 0,5627).</p> <p>CRF: Case Report Form; CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UACR: Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Mortalität

Für das **Gesamtüberleben** zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. In der Studie DECLARE-TIMI 58 verstarben 244 Patienten (5,3%) der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 276 Patienten (5,7%) der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,93 [0,78; 1,11]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,4098). Für die **Zeit bis zum kardiovaskulären Tod** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,77; 1,30]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,9940). Für die Endpunktkategorie Mortalität wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität

Die Analyse des Endpunkts **„Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod“**, der eine Teil des ko-primären Endpunkts der Studie DECLARE-TIMI 58, ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (Hazard Ratio [HR] [95%-KI]: 0,78 [0,64; 0,94]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0095). Insgesamt trat bei 4,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 5,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein solches Ereignis auf. Das Ergebnis bedeutet eine patientenrelevante Vermeidung schwerwiegender Symptome unter Dapagliflozin+Metformin+SoC. Es wird daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber der zVT Placebo+Metformin+SoC abgeleitet. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als **Beleg** eingestuft, begründet durch die Größe der Studie und die über die Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz des beobachteten Effekts.

Bezüglich des Endpunkts **Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich für Dapagliflozin+Metformin+SoC ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Insgesamt wurden 1,8% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 3,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Das Ergebnis entspricht einer 42%igen relativen Risikoreduktion für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC). Eine so deutliche Reduktion des Risikos einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz stellt für die im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 untersuchten Patientenpopulation eine bisher nicht erreichte, erhebliche Risikoreduktion einer schwerwiegenden Folgekomplikation dar und ist in hohem Maße patientenrelevant. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Bei Betrachtung der **Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz**, operationalisiert durch die Standardised MedDRA Queries (SMQ) Cardiac Failure, trat bei 3,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 5,6% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich für Dapagliflozin+Metformin+SoC eine statistisch signifikante, 32%ige relative Risikoreduktion gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC) (HR [95%-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Das bedeutet eine patientenrelevante Verringerung von schwerwiegenden Folgekomplikationen und damit einen **erheblichen Zusatznutzen** für Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber der zVT Placebo+Metformin+SoC. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als **Beleg** eingestuft.

Die Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts **MACE-3** stellte in der Studie DECLARE-TIMI 58 den anderen Teil des ko-primären Endpunkts dar. Bei 8,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 8,7% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil

zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,84; 1,11]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,6229).

Hinsichtlich der **Zeit bis zum Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)** zeigt sich ein numerischer Vorteil für Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,83 [0,69; 1,00]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0507). Insgesamt trat bei 4,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 5,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Für die tödlichen Myokardinfarkte, sowie die nicht tödlichen Myokardinfarkte zeigen sich ebenfalls numerische Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte **kardiovaskulärer Tod, oder ischämischer Schlaganfall (tödlich und/oder nicht tödlich)** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Es wird daher kein Zusatznutzen bezüglich des kombinierten Endpunkts MACE-3 abgeleitet.

Für die **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und nicht koronarer Revaskularisation** sowie dem **Anteil an Patienten mit jeglichem Schlaganfall** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die in der Studie DECLARE-TIMI 58 untersuchte Population umfasst Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) empfiehlt, bei der Auswahl der Therapie neben Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität und Patientenpräferenz insbesondere das patientenindividuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen und (Ko-)Morbidität zu berücksichtigen. Laut aktuellen internationalen Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) stehen bei der Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die Therapie und Vermeidung der kardiovaskulären und renalen Folgekomplikationen im Vordergrund.

Für die **Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität** ergibt sich aufgrund der deutlichen Risikoreduktion schwerwiegender Folgekomplikationen für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie für die Vermeidung der schweren Herzinsuffizienz in der Gesamtschau ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Renale Morbidität

Neben kardiovaskulären Komplikationen zählt auch die Nephropathie zu den bedeutsamsten Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. Die Vermeidung des Fortschreitens oder neuen Auftretens der diabetischen Nephropathie stellt laut aktuellen internationalen

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Leitlinien ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko dar (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019). Ein Großteil der T2DM-Patienten hat ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015a).

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts** (Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), und/oder Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und/oder Nieren- oder /kardiovaskulärer Tod) trat bei 3,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 5,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0002). Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (ohne CV-Tod)** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,63]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $<0,0001$). Hierbei trat bei 1,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. bei 3,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein renales Ereignis auf. Die Ergebnisse der kombinierten renalen Endpunkte entsprechen einer 30%igen bzw. einer 52%igen (kombinierter Endpunkt ohne CV-Tod) relativen Risikoreduktion für die Verschlechterung oder neu auftretenden Nephropathie unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC). Das entspricht einer patientenrelevanten weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und damit einem **erheblichen Zusatznutzen** für Dapagliflozin+Metformin+SoC. Die Wahrscheinlichkeit für dieses Ergebnis wird als **Beleg** eingestuft.

Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten des kombinierten renalen Endpunkts zeigt sich für die **Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$** ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,65]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $<0,0001$). Insgesamt trat bei 1,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 3,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Das Ergebnis entspricht einer 51%igen relativen Risikoreduktion unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC). Basierend hierauf ergibt sich eine patientenrelevante Verringerung von schwerwiegenden Symptomen und damit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels, begleitet durch eGFR $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$** , zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (1,2% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe vs. 2,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe; HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,68]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $<0,0001$). Das Ergebnis entspricht einer 51%igen relativen Risikoreduktion für das neue Auftreten oder die Verschlechterung einer bestehenden Nephropathie unter Dapagliflozin+Metformin+SoC

gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC). Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels, begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ “ wurde in der Vergangenheit bereits vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen und als schwerwiegendes Symptom eingestuft. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum Nierentod** (HR [95%-KI]: 0,25 [0,03; 2,24]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,1809) und **Zeit bis zur ersten ESRD (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende $eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)** (HR [95%-KI]: 0,17 [0,02; 1,42]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0628) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe verstarb ein Patient (0,0%) und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe vier Patienten (0,1%) aufgrund eines renalen Ereignisses.

Die Ergebnisse werden ergänzt durch **Sensitivitätsanalysen** zur renalen Morbidität, unter anderem durch Analysen zur Albuminurie, um den Einfluss der Behandlung auf das Ausmaß bzw. die Reversibilität eines möglicherweise bereits vorhandenen Nierenschadens zu untersuchen. Diese Analysen zeigen durchgehend gleichgerichtete Ergebnisse, die den Zusatznutzen von Dapagliflozin im Hinblick auf den Endpunkt renale Morbidität bestätigen:

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der $eGFR$ zu $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,52; 0,77]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $< 0,0001$).

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin [UACR] $\geq 300 \text{ mg/g}$) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (2,1% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe mit Ereignis vs. 4,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe; HR [95%-KI]: 0,48 [0,37; 0,61]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $< 0,0001$).

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,91]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0005). Bei 13,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf, bzw. bei 17,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe.

Hinsichtlich des **Anteils an Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC mit einer Verbesserung bei 38,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 28,9% der Patienten der

Placebo+Metformin+SoC-Gruppe (relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,32 [1,17; 1,48]; p-Wert: <0,0001).

Signifikant mehr Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe (53,9%) zeigten eine **Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie** im Vergleich zu Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe (30,4%; RR [95%-KI]: 1,78 [1,46; 2,17]; p-Wert: <0,0001).

Auch bezüglich des Anteils an Patienten mit **Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/Normoalbuminurie** (RR [95%-KI]: 1,42 [1,29; 1,57]; p-Wert: <0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber Placebo+Metformin+SoC (41,5% vs. 29,2%).

Hinsichtlich des Endpunkts **Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses** veränderte sich das Verhältnis bis Monat 48 um 43,77 mg/g im Mittel zu Studienbeginn innerhalb der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und um 103,16 mg/g innerhalb der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: -59,3 [-81,05; -37,73]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf.

Insgesamt zeigen sich für Dapagliflozin+Metformin+SoC konsistente Behandlungsvorteile bei allen betrachteten renalen Endpunkten. Im Rahmen der DECLARE-Studie konnte gezeigt werden, dass Dapagliflozin+Metformin gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC) das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und das Nierenversagen deutlich reduzieren kann. Dementsprechend empfehlen auch ADA und EASD den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren, insbesondere zur Vermeidung kardialer und renaler Erkrankungen, welche zu den häufigsten Folgekomplikationen bei Patienten mit T2DM gehören. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie sowie die hohe Ergebnissicherheit und die über Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz des beobachteten Effekts. Für die einzelnen renalen Endpunkte und auch in der Gesamtschau ergibt sich daraus ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hospitalisierung

Bezüglich des Anteils an Patienten mit **Hospitalisierung aus jeglichem Grund** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,91 [0,86; 0,96]; p-Wert: 0,0003). Innerhalb der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurden 35,5% der Patienten stationär behandelt, während es in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe 39,1% waren. Es ergibt sich für die relevante Verringerung einer schwerwiegenden Folgekomplikation ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gewichtsveränderung

Bei den Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurde von Studienbeginn zu Monat 48 im Mittel eine Gewichtsreduktion um 3,65 kg und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe eine **Gewichtsreduktion** um -1,61 kg erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -2,04 [-2,25; -1,83]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf.

Bezüglich des **Anteils der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%**, zeigten 35,4% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 19,7% der Patienten in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe nach drei Jahren eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,80 [1,66; 1,94]; p-Wert: <0,0001).

Für die **Gewichtsreduktion von mindestens 10%** nach drei Jahren zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,71 [1,45; 2,02]; p-Wert: <0,0001). 9,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. 5,3% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe zeigten eine Gewichtsreduktion von mindestens 10%.

Hinsichtlich der Gewichtsveränderung ergibt sich aufgrund der Vermeidung einer schwerwiegenden Folgekomplikation und der hohen Aussagesicherheit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Veränderung des Blutdrucks

Hinsichtlich des systolischen Blutdrucks in mmHg zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -2,42 [-3,05; -1,78]; p-Wert: <0,0001; standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95%-KI]: -0,16 [-0,21; -0,11]). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf. Für die Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,35 [-0,72; 0,02]; p-Wert: 0,0632).

Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität

Hinsichtlich der Endpunkte chirurgische Amputationen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,67; 1,35]; p-Wert: 0,7732), periphere Revaskularisation/Extremitätenischämie (RR [95%-KI]: 0,93 [0,75; 1,16]; p-Wert: 0,5381) und Laserbehandlung und/oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie (RR [95%-KI]: 1,39 [0,96; 2,00]; p-Wert: 0,0804) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Beginn einer Insulintherapie

In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe begannen von den Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin verwendet hatten, 14,7% eine Insulintherapie im Vergleich zu 28,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es ergibt sich ein statistisch

signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,52 [0,47; 0,58]; p-Wert: <0,0001).

Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine erhöhte Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Darüber hinausgehen mit einer Insulintherapie potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen einher. Zum einen kann das Risiko für Hypoglykämien erhöht werden, die für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensbedrohlich sein können. Zum anderen hat eine Insulinbehandlung oft auch eine Gewichtszunahme zur Folge, was wiederum die Entwicklung des metabolischen Syndroms begünstigt, die Insulinresistenz erhöht und somit den Therapiezielen zur Verringerung des Risikos für kardiale Folgekomplikationen und einer Gewichtsreduktion entgegensteht. Zu berücksichtigen ist auch, dass die Anwendung von Insulin bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz problematisch sein kann.

Die aktuellen Therapieempfehlungen von ADA und EASD geben bei den meisten Patienten, denen eine orale Antidiabetes-Therapie nicht ausreicht, Glucagon-like Peptide (GLP)-1-Rezeptoragonisten den Vorzug vor Insulin, sodass letztendlich der Beginn einer Insulintherapie einen Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Diabetes-Erkrankung bedeutet.

Der Beginn einer Insulintherapie wird daher als schwerwiegend betrachtet. Die Aussagesicherheit des Ergebnisses für diesen Endpunkt wird als hoch eingestuft. Aufgrund des deutlich geringeren Anteils der Patienten, die unter Dapagliflozin+Metformin+SoC eine Insulintherapie beginnen, ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Schwere Hypoglykämien (FAS)

Symptomatische Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien wurden bereits in früheren Nutzenbewertungen als patientenrelevant eingestuft, da diese Ereignisse für den Patienten belastend sind und mit potenziellen schwerwiegenden Folgekomplikationen einhergehen. Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien ist jede Hypoglykämie für den Patienten und sein Umfeld potenziell lebensgefährlich, sodass als wichtiges Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von schweren Hypoglykämien gilt.

Signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC zeigen sich in folgenden im Rahmen der DECLARE-TIMI 58-Studie betrachteten Endpunkten zu Hypoglykämien:

- **Schwere Hypoglykämien** traten bei 0,6% der mit Dapagliflozin+Metformin+SoC behandelten Patienten auf und bei 1,1% der mit Placebo+Metformin+SoC behandelten Patienten (RR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,84]; p-Wert: 0,0066).
- Konsistent damit traten **schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung** führten, nur bei 0,7% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe auf im Vergleich zu 1,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe (RR [95%-KI]: 0,52 [0,35; 0,79]; p-Wert: 0,0020).

Bezüglich der Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,32; 1,01]; p-Wert: 0,0560).

In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurde der Wert für das glykierte Hämoglobin (HbA1c), ein Maß für den langfristigen Blutzuckerspiegel, um durchschnittlich 0,42% von Studienbeginn zu Monat 48 gesenkt und um 0,17% in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -0,25 [-0,31; -0,20]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf. Bei langfristig anhaltenden, statistisch signifikant niedrigeren HbA1c-Werten über den Studienverlauf konnten unter Dapagliflozin+Metformin+SoC schwere Hypoglykämien signifikant reduziert werden. In der Gesamtschau ergibt sich somit für die **Vermeidung von schweren Hypoglykämien ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber Placebo+Metformin+SoC.

Unerwünschte Ereignisse

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurde der Zusatznutzen von Dapagliflozin+Metformin+SoC anhand der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie einzelner unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse untersucht.

Hinsichtlich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** trat bei 39,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 41,2% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,92; 1,01]; p-Wert: 0,1289). Hinsichtlich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]; p-Wert: 0,0325) bei präziserer Effektschätzung. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Bei der **Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** trat bei 32,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 35,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,93 [0,88; 0,98]; p-Wert: 0,0082). Hinsichtlich der **Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,83; 0,95]; p-Wert: 0,0006). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der **schweren unerwünschten Ereignisse** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,97]; p-Wert: 0,0094). Bei 17,2% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe, bzw. bei 19,3% der Patienten der

Placebo+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 6,7% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 6,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,04 [0,90; 1,22]; p-Wert: 0,5750). Unter **Ausschluss der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse, die als Genital- und Harnwegsinfektionen identifiziert wurden**, und die bereits für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,77; 1,07]; p-Wert: 0,2395). Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,94]; p-Wert: 0,0149). Im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm waren 117 der 310 Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurückzuführen, im Placebo+Metformin+SoC-Arm waren es 159 der 301 Ereignisse. Bezüglich der **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,94]; p-Wert: 0,0152). In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe brachen insgesamt betrachtet, und unabhängig von der Ursache, 18,4% der Patienten die Studienmedikation ab, in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe waren es 23,9% der Patienten. Es ergibt sich daraus ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bezüglich **unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führten**, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,85; 1,26]; p-Wert: 0,7639).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Malignome sind Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Blasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatakrebs werden aufgrund der expliziten Erwähnung innerhalb der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin vom 06.06.2013 dargestellt.

Hinsichtlich **Brustkrebs** (RR [95%-KI]: 0,75 [0,40; 1,40]; p-Wert: 0,3671) und **Prostatakrebs** (RR [95%-KI]: 1,14 [0,71; 1,84]; p-Wert: 0,5890) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für **Blasenkarzinome** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe (RR [95%-KI]: 0,49 [0,24; 0,97]; p-Wert: 0,0401). Insgesamt trat bei 12 (0,3%) der Patienten der

Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 25 (0,5%) der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Blasenkarzinom ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **schweren Hypoglykämien** (OT-SAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe (RR [95%-KI]: 0,57 [0,34; 0,95]; p-Wert: 0,0300). In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wiesen 23 (0,5%) der Patienten und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe 41 (0,9%) der Patienten eine schwere Hypoglykämie auf. Bezüglich der **schweren Hypoglykämien mit einem Blutzucker <54 mg/dL** (RR [95%-KI]: 0,64 [0,35; 1,17]; p-Wert: 0,1468) und der **schweren Hypoglykämien mit einem Blutzucker <54 mg/dL, die intravenös behandelt wurden** (RR [95%-KI]: 0,70 [0,32; 1,50]; p-Wert: 0,3570), zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich der Reduktion schwerer Hypoglykämien ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **renalen Ereignisse**, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,77 [0,65; 0,92]; p-Wert: 0,0030). Hierbei trat bei 4,8% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe ein Ereignis auf und bei 6,2% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe. Dieser beobachtete Vorteil zeigt sich insbesondere bei den schwerwiegenden renalen Ereignissen (RR [95%-KI]: 0,41 [0,27; 0,62]; p-Wert: <0,0001). In der Gesamtschau ergibt sich somit für die Reduktion renaler Ereignisse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber der zVT Placebo+Metformin+SoC.

Bezüglich der **Harnwegsinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden oder zum Abbruch der Studienmedikation führten**, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,65; 1,28]; p-Wert: 0,6013). Hinsichtlich der **schwerwiegenden Harnwegsinfektionen** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p-Wert: 0,1831). Bei den Harnwegsinfektionen von maximal schwerer Intensität gab es insgesamt weniger Patienten mit Ereignis unter Dapagliflozin+Metformin+SoC. Bei den **Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von Harnwegsinfektionen** zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,37 [0,77; 2,44]; p-Wert: 0,2852). Bei genauerer Betrachtung der Abbrüche der Studienmedikation zeigt sich, dass 5 der 27 Abbrüche der Studienmedikation in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe, und 6 der 20 Abbrüche der Studienmedikation in der Placebo+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen waren. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Bezüglich der **Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden sind oder zum Abbruch der Studienmedikation führten**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC

(RR [95%-KI]: 9,64 [3,44; 26,98]; p-Wert: <0,0001). Bei alleiniger Betrachtung der **schwerwiegenden Genitalinfektionen** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,03 [0,18; 22,37]; p-Wert: 0,5634). Hierbei trat lediglich in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bei zwei Patienten und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe bei einem Patienten ein Ereignis auf. Hinsichtlich der **Genitalinfektionen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 12,17 [3,75; 39,50]; p-Wert: <0,0001). Insgesamt war hierbei jedoch keiner der Abbrüche der Studienmedikation auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen. In der Gesamtschau ergibt sich **ein geringerer Nutzen (Ausmaß gering)**.

Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse hepatische Ereignisse, Knochenbrüche, Volumendepletion, Überempfindlichkeitsreaktion und Amputation zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der diabetischen Ketoazidosen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,74 [0,69; 4,41]; p-Wert: 0,2441).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Hinsichtlich der **unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)** zeigen sich bezüglich der folgenden SOC statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC:

- **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** (RR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,86]; p-Wert: 0,0001); 5,1% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 7,0% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** (RR [95%-KI]: 0,66 [0,53; 0,83]; p-Wert: 0,0003); 2,6% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 4,0% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (RR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,96]; p-Wert: 0,0246); 1,7% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,3% (Placebo+Metformin+SoC).

Lediglich für die **SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** (RR [95%-KI]: 1,90 [1,29; 2,80]; p-Wert: 0,0011) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Insgesamt trat bei 1,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 0,8% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Für die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in einem der beiden Studienarme zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf **PT-Ebene** zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC hinsichtlich:

- **Herzinsuffizienz** (RR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,84]; p-Wert: 0,0024); 1,4% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,3% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Akute Nierenschädigung** (RR [95%-KI]: 0,64 [0,47; 0,88]; p-Wert: 0,0053); 1,4% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,2% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Chronische Nierenerkrankung** (RR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,80]; p-Wert: 0,0041); 0,5% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 1,1% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Hypoglykämie** (RR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,98]; p-Wert: 0,0397); 0,7% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 1,2% (Placebo+Metformin+SoC).

Lediglich für den **PT koronare Herzerkrankung** (RR [95%-KI]: 1,58 [1,03; 2,43]; p-Wert: 0,0362) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Bezüglich der **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT** ergeben sich für die folgenden PT statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber Placebo+Metformin+SoC:

- **Herzinsuffizienz** (RR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,84]; p-Wert: 0,0024); 1,4% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,3% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Akute Nierenschädigung** (RR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,73]; p-Wert: 0,0008); 0,6% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 1,3% (Placebo+Metformin+SoC).

Lediglich für den **PT koronare Herzerkrankung** (RR [95%-KI]: 1,58 [1,03; 2,43]; p-Wert: 0,0362) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Weiter zeigen sich bezüglich der folgenden **SOC** statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC:

- **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** (RR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,84]; p-Wert: 0,0013; 1,8% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,9% (Placebo+Metformin+SoC); **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**)
- **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** (RR [95%-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: <0,0001; 1,4% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,9% (Placebo+Metformin+SoC); **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**)
- **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (RR [95%-KI]: 0,74 [0,55; 0,99]; p-Wert: 0,0407; 1,7% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,3% (Placebo+Metformin+SoC); **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**).

Für die **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,98]; p-Wert: 0,0278). Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,76; 1,04]; p-Wert: 0,1360).

Hinsichtlich der **unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT** zeigt sich hinsichtlich der **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,92 [1,28; 2,86]; p-Wert: 0,0015). Ein hoher Anteil an Ereignissen (52 von 69 Ereignissen [75,4%] im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 22 von 36 Ereignissen [61,1%] im Placebo+Metformin+SoC-Arm) wurden hierbei als Genital- (36,2% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 5,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) und Harnwegsinfektionen (39,1% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 55,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) identifiziert, die bereits innerhalb der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden. Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,61; 2,50]; p-Wert: 0,5627). Es ist **kein Zusatznutzen belegt**.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Die Studie DECLARE-TIMI 58 liefert umfassende Evidenz zum Sicherheitsprofil von Dapagliflozin+Metformin und zeigt, dass die Anwendung von Dapagliflozin auch über einen langfristigen Behandlungszeitraum von bis zu fünf Jahren gut verträglich ist. Lediglich für Genitalinfektionen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin, wobei keiner der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von Genitalinfektionen auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen ist.

Insgesamt zeigten sich für Dapagliflozin+Metformin statistisch signifikante Vorteile, insbesondere in Bezug auf die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer unerwünschter Ereignisse sowie für schwere Hypoglykämien und schwerwiegende renale Ereignisse. Zudem zeigte sich kein erhöhtes Tumorrisiko in Zusammenhang mit Dapagliflozin. Für das Auftreten von Blasenkarzinomen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin gezeigt.

Subgruppenanalysen

Es wurden insgesamt 2.160 Subgruppenanalysen durchgeführt, von denen 83 Analysen einen Interaktions-p-Wert <0,05 aufwiesen. Dies entspricht einer deutlich geringeren Anzahl als die rein zufällig erwarteten Interaktionen. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale waren keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten. Insbesondere bezüglich der

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)

kardiovaskulären Morbidität sowie der renalen Morbidität zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen und konsistente Ergebnisse über alle relevanten Subgruppen hinweg, im Speziellen gleichermaßen für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Daher sind die für die gesamte Studienpopulation beobachteten Ergebnisse auch für alle Subgruppen gültig.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die im vorliegenden Modul herangezogene Studie DECLARE-TIMI 58 weist eine hohe methodische Qualität auf. Sie entspricht der Evidenzstufe 1b und ermöglicht einen Vergleich von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Metformin+Placebo. Für die Studie DECLARE-TIMI 58 ist insgesamt von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen. Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter und deutlich gleichgerichteter Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die je nach Ergebnis als Hinweis oder Beleg gewertet werden. In der Gesamtschau kann aufgrund der Ergebnisse ein Beleg abgeleitet werden.

Die Studie DECLARE-TIMI 58 liefert wichtige neue Evidenz für die Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. DECLARE-TIMI 58 ist die bis dato größte kardiovaskuläre Outcome-Studie bei SGLT-2-Inhibitoren und liefert umfassende, versorgungsrelevante neue Evidenz, die über die bisher verfügbare Evidenz zum Nutzen von SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Agonisten bei T2DM-Patienten hinausgeht. Neben Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankung wurden im Rahmen der Studie auch Patienten mit zwei kardiovaskulären Risikofaktoren (fortgeschrittenes Alter plus Dyslipidämie, Hypertonie und/oder Rauchen) untersucht. Die lange Beobachtungsdauer der Studie DECLARE-TIMI 58 (>4 Jahre) ermöglicht es nicht nur die unmittelbaren Auswirkungen des Arzneimittels zu erfassen, sondern auch die positiven Effekte auf kardiale und renale Behandlungsereignisse, sowie die langfristige Sicherheit nachzuweisen.

Bei Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko kann die Therapie nicht nur auf die Kontrolle des Diabetes mellitus ausgerichtet werden. Vielmehr sollte über einen glukozentrischen Therapieansatz hinaus nach kardiovaskulärem Risiko differenziert und ein multimodaler, patientenindividueller Therapieansatz zur Behandlung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen sowie die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen angestrebt werden. Bei der indizierten multimodalen und vor allen Dingen patientenindividuellen Therapie, je nach Vortherapie, Begleiterkrankung und Allgemeinzustand des Patienten, stellt die langfristige glykämische Kontrolle nur eines von mehreren Therapiezielen dar. Laut ADA/EASD-Therapieempfehlungen sollte die Prävention

kardiovaskulärer und renaler Komplikationen bei der Auswahl der geeigneten antihyperglykämischen Therapie im Vordergrund stehen. Für Patienten mit T2DM und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko besteht weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf für Therapieoptionen, die das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen senken und eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen.

Der Zusatznutzen für Dapagliflozin+Metformin+SoC im Vergleich zur zVT, einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Metformin+Placebo, begründet sich insbesondere auf der in der Studie gezeigten bedeutsamen Risikoreduktion bezüglich der Endpunkte zur Herzinsuffizienz und Nephropathie. Diese Risikoreduktion zeigte sich im gesamten Patientenkollektiv der Studie.

Auch die Rate schwerer Hypoglykämien ist unter Dapagliflozin+Metformin+SoC signifikant niedriger.

Zudem zeigte die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin+Metformin zur patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) im Hinblick auf die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einen signifikanten Behandlungsvorteil. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, sowie die renalen Ereignisse, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse erfasst wurden, bestätigen den deutlichen Behandlungsvorteil in Bezug auf kardiale und renale Folgekomplikationen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigt sich lediglich in Bezug auf Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft worden sind oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin. Bei den Abbrüchen aufgrund von Genitalinfektionen konnte jedoch keiner der Abbrüche der Studienmedikation auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückgeführt werden. Auch bezüglich der schwerwiegenden Genitalinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und es traten in beiden Behandlungsgruppen lediglich drei Ereignisse auf. Die weiteren unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wiesen keine erkennbare Systematik auf und waren in beiden Gruppen mit geringen Fallzahlen in unterschiedlichen SOC und PT vertreten.

Insgesamt konnte unter Dapagliflozin+Metformin+SoC die Vermeidung schwerwiegender kardialer (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie schwere Herzinsuffizienz) und renaler Folgekomplikationen sowie die Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, und schwerer Hypoglykämien und somit eine deutliche Risikoreduktion und eine spürbare Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Gleichzeitig zeigten sich keine Sicherheitsrisiken bezüglich Brust- und Prostatakrebs, Blasenkarzinomen, Amputationen oder Frakturen. Für das Auftreten von Blasenkarzinomen wurde sogar ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC gezeigt.

In der Gesamtbewertung ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Dapagliflozin+Metformin+SoC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo+Metformin+SoC.**

Die nun vorliegende Studie DECLARE-TIMI 58 liefert im Hinblick auf die eingeschlossene Studienpopulation, Studiengröße und Dauer wichtige neue neue Evidenz zur Behandlung von Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zur Reduktion kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen mit Dapagliflozin+Metformin+SoC im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Metformin+Placebo, die über die bisher verfügbare Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten hinausgeht. Die DECLARE-TIMI 58 Studie ist die bisher größte kardiovaskuläre Outcome-Studie für SGLT-2-Inhibitoren mit über 17.000 Patienten aus 33 Ländern, die über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren behandelt wurden.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

AstraZeneca hat nach § 14 Abs. 1 und 1a der Verfahrensordnung des G-BA für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®, Xigduo®) einen Antrag für eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eingereicht. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse

liegen in Form einer randomisierten, kontrollierten Phase-3b-Studie, der Studie Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events - Thrombolysis in Myocardial Infarction (DECLARE-TIMI 58) (D1693C00001), vor. Es handelt sich um eine kardiovaskuläre Langzeitsicherheitsstudie, in die über 17.000 Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Risikofaktoren eingeschlossen wurden. DECLARE-TIMI 58 ist die derzeit größte kardiovaskuläre Outcome-Studie bei SGLT-2-Inhibitoren und liefert umfassende, versorgungsrelevante neue Evidenz, die über die bisherige verfügbare Evidenz zum Nutzen von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten bei Typ-2-Diabetes-Patienten hinausgeht. In der Neueinreichung des Dossiers für Dapagliflozin soll insbesondere auf Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum generellen Sicherheitsprofil sowie auf vorliegende Evidenz zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), insbesondere auf protektive Effekte in Bezug auf kardiale und renale Ereignisse, eingegangen werden, die mit der Studie DECLARE-TIMI 58 nun vorliegen. Die Daten der Studie DECLARE-TIMI 58 werden in dem Modul 4 A des Forxiga®-Dossiers und in dem Modul 4 A des Xigduo®-Dossiers dargestellt und für die Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gemäß den Einschlusskriterien der DECLARE-TIMI 58-Studie herangezogen.

Dem Antrag auf eine erneute Nutzenbewertung von Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin (Forxiga®, Xigduo®) wurde vom G-BA stattgegeben (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019c; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019d).

T2DM ist eine verbreitete, chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung, der eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde liegt und die mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie einhergeht. Im weiteren Verlauf ist die Grunderkrankung T2DM häufig mit schwerwiegenden mikro- und makrovaskulären Folgeereignissen verbunden, zu denen insbesondere kardiale und renale Folgekomplikationen zählen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Dabei sind vor allem die Herzinsuffizienz, eine der frühesten und häufigsten schwerwiegenden Folgekomplikationen bei Patienten mit T2DM sowie die chronische Niereninsuffizienz (CKD) zu erwähnen. Beide sind mit einem erhöhten Risiko für frühzeitigen Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität verbunden (Hill et al., 2016; Bello et al., 2017; GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Dekkers et al., 2018). Das Risiko für derartige Folgekomplikationen wird darüber hinaus weiter erhöht, wenn gleichzeitig CV-Risikofaktoren oder CV-Vorerkrankungen bestehen (Berthold et al., 2007; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007).

Intervention

Die zu bewertende Intervention für den Nachweis des Zusatznutzens ist die Therapie mit Dapagliflozin in der fixen Kombination mit Metformin in den zugelassenen Wirkstärken von 5 mg Dapagliflozin mit 850 bzw. 1.000 mg Metformin zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken und Komorbiditäten gemäß relevanten Leitlinien (Standard of Care

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

[SOC]). Dapagliflozin war der erste zugelassene Vertreter der sogenannten Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren und ist auch als Monopräparat (Forxiga®) zugelassen. Xigduo® wird zweimal täglich verabreicht. Die empfohlene Dosierung für T2DM liegt bei 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. Die mit den zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von Metformin beträgt ≥ 1.700 mg täglich.

Fragestellung

Im vorliegenden Modul 4 A soll der Zusatznutzen von Dapagliflozin+Metformin zusätzlich zu SoC, definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß relevanten Leitlinien, bei erwachsenen Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+SoC±Placebo nachgewiesen werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der kardiovaskulären Outcome-Studie DECLARE-TIMI 58 und erfolgt für das Patientenkollektiv, das den Einschlusskriterien der Studie entspricht.

Vor dem Hintergrund, dass die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ausschließlich auf Basis der DECLARE-TIMI 58-Studie bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erfolgt, kann mit diesen Daten kein Zusatznutzen für die Subpopulation der Patienten ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beansprucht werden. Entsprechend wird im vorliegenden Dossier für diese Patienten auch kein Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT durchgeführt.

Patientenpopulation

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin+Metformin werden erwachsene Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko betrachtet. Diese Patientenpopulation ist vollumfänglich in der zum Zeitpunkt der letzten Nutzenbewertungen von Xigduo® relevanten Zielpopulation sowie in der in der Zulassung von Xigduo® beschriebenen Population enthalten. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 umfasst sie Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen). Für das vorliegende Dossier werden in beiden Behandlungsarmen nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Baseline mit einer Metformin-Dosierung von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren.

Vergleichstherapie

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin+Metformin wird Metformin+SoC+Placebo (SoC ist definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß der relevanten Therapieleitlinien) als Vergleichstherapie herangezogen. In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen zu T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko hat der G-BA SoC+Placebo bereits als Vergleichstherapie zur Herleitung eines Zusatznutzens anerkannt.

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

In der Nutzenbewertung von Empagliflozin wurde vom G-BA auf Basis der EMPA-REG-OUTCOME-Studie der Zusatznutzen zusammenfassend für Empagliflozin bei Patienten mit T2DM mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle und manifester kardiovaskulärer Erkrankung separat abgeleitet. Da für diese Patientenpopulation gemäß Leitlinien ein patientenindividuell abgestimmter, multimodaler Therapieansatz indiziert ist, wurden im Dossier des pU die vom G-BA benannten Vergleichstherapien als nicht zweckmäßig angesehen und der Vergleich gegenüber SoC+Placebo auf Basis der Gesamtstudie EMPA-REG OUTCOME vorgenommen. Der G-BA hat entsprechend die Evidenz der kardiovaskulären Outcome-Studie EMPA-REG OUTCOME auf Basis der Gesamtstudie bewertet und den Zusatznutzen auf die einzelnen Teilpopulationen übertragen.

In der Nutzenbewertung von Semaglutid wurde die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen der SUSTAIN 6-Studie separat für erwachsene T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle vorgenommen. Die Vergleichstherapie war auch in diesem Fall eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie (SoC)+Placebo sowohl des T2DM als auch der makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß der entsprechenden Versorgungsleitlinien.

In der dem vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin zugrunde liegenden Studie DECLARE-TIMI 58 wurden Patienten, analog zu den vergleichbaren kardiovaskulären Outcome-Studien in der Indikation T2DM, mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Aus diesem Grund umfasst die Gesamtpopulation Patienten, die nicht in die verschiedenen Patientenkategorien entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien eingeteilt werden können. AstraZeneca folgt bei der Festlegung der Vergleichstherapie (Placebo+SoC) den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Überdies kann auch für Patienten mit multiplen Risikofaktoren, die im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 ebenfalls aufgrund ihres erhöhten Risikos für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse eingeschlossen wurden, keine andere zVT gelten (siehe Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientypen

Zu den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten ist eine Bewertung anhand von RCT möglich. RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse und sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Aus diesem Grund wird zur Bewertung des Nutzens sowie des Zusatznutzens von Dapagliflozin+Metformin bevorzugt auf die Daten aus RCT zurückgegriffen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Population: Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Modul zugrunde liegenden Zielpopulation. Diese ist Teil der Zulassungspopulation von Dapagliflozin+Metformin (AstraZeneca GmbH, 2019) und umfasst erwachsene Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, definiert als Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der Risikofaktoren Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.

Intervention: Behandlung mit Dapagliflozin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich 10 mg; bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen) als Kombinationstherapie mit Metformin in einer unter Anwendung von Xigduo® erreichbaren Dosis (≥ 1.700 mg täglich) zusätzlich zu SoC (definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß relevanten Leitlinien).

Vergleichstherapie: Als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Dapagliflozin+Metformin für die Therapie von Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wird Metformin+SoC±Placebo (SoC ist definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß relevanten Leitlinien) herangezogen.

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

- Mortalität
- Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

- Zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindung/Visusverschlechterung
- Nephropathie, terminale Niereninsuffizienz, ggf. mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationen
- Hospitalisierung aus jeglichem Grund
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- Blutdrucksenkung
- Gewichtsveränderung
- Hypoglykämien, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien
- HbA1c (nur zur Interpretation der Hypoglykämien)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Unerwünschte Ereignisse

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf patientenrelevante Therapieziele, insbesondere die Vermeidung oder Verzögerung von Folgekomplikationen wie kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen (Davies et al., 2018).

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

Studiendauer: Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um einen Effekt der Intervention auf patientenrelevante Therapieziele adäquat beurteilen zu können.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko: Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener CV-Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen	Patienten mit anderen Diabetes-Typen Tierexperimentelle Studien
Intervention	Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin ¹ (10 mg einmal täglich) und Metformin (≥ 1.700 mg/Tag) ² (freie Kombination oder fixe Kombination) und SoC ³	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie	Metformin+SoC ³ ±Placebo	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden	
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen verfügbar Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ⁴
¹ Dapagliflozin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich 10 mg; bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen). ² Es werden nur Ergebnisse für die Population berücksichtigt, welche eine Metformindosierung (≥ 1.700 mg/Tag) erhielt, die unter Anwendung von Xigduo® möglich ist. ³ SoC ist definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken und Komorbiditäten gemäß relevanten Leitlinien. ⁴ Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CV: Kardiovaskulär; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

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.

Beschreibung der Suche

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

Die Suche für das zu bewertende Arzneimittel fand über die Plattform Ovid statt.

Es wurden RCT im Anwendungsgebiet gesucht, die einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie SoC erlauben.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](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

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

wurden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien wurden im Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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.

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 gegebenen Fragestellungen relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 beschrieben. Die Beschreibung randomisierter kontrollierter Studien erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Charakterisierung der Studienpopulationen

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten zusammengefasst. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Ethnie, geografische Region, Body Mass Index (BMI), Dauer der Diabeteserkrankung, HbA1c-Ausgangswert, Insulingebrauch, Hämaturie-Status, Blutdruck, eGFR, Albumin/Kreatinin-Verhältnis, kardiovaskuläres Risiko, Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz und Zeit in der Studie. Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (SD) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung dargestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei wurden für stetige Zielvariablen die in den Studienberichten und Zusatzauswertungen

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit Standardfehlern (SE) oder SD und die entsprechenden MWD mittels eines Repeated-Measurements-Modell berechnet und für alle vorliegenden Zeitpunkte berichtet. Im Falle eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wurde dessen klinische Relevanz beurteilt. Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responder-Analysen vorlagen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen. Als Irrelevanzschwelle wurde gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodik 0,2 verwendet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017a).

Für dichotome Zielvariablen wurden das RR, das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive Angabe von 95%-KI berichtet. Für die Beschreibung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens wurde das RR, als das im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierte Effektmaß, herangezogen. Für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis werden beobachtete Häufigkeiten und Anteile sowie zeitadjustierte Eventraten dargestellt. Als Effektschätzer werden HR aus adjustierten Cox-Regressionen dargestellt. Im Falle von null Ereignissen in einer Gruppe ist das HR nicht berechenbar. Da das Cox-Regressionsmodell inklusive Berechnung des HR für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis die primäre präspezifizierte Analysemethode darstellt, wird im Falle von nicht berechenbaren HR auf die Berechnung von anderen Effektmaßen verzichtet und es erfolgt eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

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

Patientenrelevante Endpunkte

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin+Metformin im vorliegenden Anwendungsgebiet wird anhand der folgenden Zielgrößen aus den Kategorien Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands sowie Verringerung von Nebenwirkungen ermittelt:

- Mortalität
- Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität
- Renale Morbidität
- Hospitalisierung
- Gewichtsveränderungen

- Veränderung des Blutdrucks
- Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität
- Beginn einer Insulintherapie
- Schwere Hypoglykämien
- Unerwünschte Ereignisse

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie die krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität widerspiegeln und patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Darüber hinaus ermöglichen die endpunktbezogenen Ergebnisse eine Abwägung in Bezug auf die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz sowie Aussagen zur Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten.

Mortalität

Die Mortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten.

Das Gesamtüberleben wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache erhoben. In die kardiovaskuläre Mortalität fließen ausschließlich Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ein.

Kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität

Kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen wie (chronische) Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Schlaganfall zählen zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus (Häussler et al., 2010; Savarese & Lund, 2017). Das Risiko für diese Begleit- und Folgeerkrankungen ist hoch. So wurden bei T2DM-Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen Prävalenzen zwischen 26,7 und 43% berichtet (Berthold et al., 2007; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007).

Noch vor dem Myokardinfarkt ist in diesem Zusammenhang die Herzinsuffizienz zu nennen, deren Entwicklung eine der frühesten und häufigsten schwerwiegenden Komplikationen bei T2DM-Patienten darstellt (Shah et al., 2015). Patienten mit T2DM haben ein mindestens zweifach erhöhtes Risiko für das Erleiden einer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne T2DM (Nichols et al., 2004; Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019) und weisen im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein um 33% erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz auf (Cavender et al., 2015; Savarese & Lund, 2017). Das Problem der Herzinsuffizienz bei T2DM-Patienten wurde lange Zeit unterschätzt. Dabei beeinflusst das gleichzeitige Vorliegen von Diabetes und Herzinsuffizienz maßgeblich die Prognose der Patienten (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019): T2DM-Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein 2,45-fach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko (Cavender et al., 2015).

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Neue Erkenntnisse zur Herzinsuffizienz bei T2DM haben nun auf Basis jüngster Outcome-Studien Eingang in die internationalen Leitlinien gefunden. So stellen die aktuellen Therapieempfehlungen der ADA und EASD die Vermeidung von schwerwiegenden Folgekomplikationen wie der Herzinsuffizienz, für die bei Diabetikern ein erhöhtes Risiko besteht, in den Vordergrund der Therapieziele bei T2DM (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019).

Die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität wird im Dossier anhand der folgenden Endpunkte bewertet:

- Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt mit den Komponenten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod
- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Schwere Herzinsuffizienz
- MACE-3 (kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt mit den Komponenten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall)
- Myokardinfarkt
- Ischämischer Schlaganfall
- Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris
- Hospitalisierung aufgrund von koronarer oder nicht koronarer Revaskularisation
- Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt)

MACE-3 war der primäre Endpunkt der Studie hinsichtlich Nichtunterlegenheit gegenüber Placebo+Metformin+SoC. Zusätzlich war MACE-3 zusammen mit dem anderen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod) ko-primärer Endpunkt hinsichtlich der Überlegenheit gegenüber Placebo+Metformin+SoC. Zu allen im Rahmen der Studie identifizierten kardiovaskulären Ereignissen erfolgte eine Adjudizierung durch das Clinical Event Adjudication Committee (AstraZeneca, 2018b).

Die im vorliegenden Dossier dargestellten kombinierten Endpunkte sowie ihre Einzelkomponenten sind direkt den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zuzuordnen. Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sind es patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verlängerung des Überlebens und zur Verbesserung des Gesundheitszustands führt. Im Rahmen von Nutzenbewertungen oder anderen Verfahren wurde die Patientenrelevanz von Endpunkten zur kardiovaskulären Morbidität durch das IQWiG bzw. den G-BA bestätigt, im Speziellen die Endpunkte MACE-3, Myokardinfarkt, Schlaganfall,

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie schwere Herzinsuffizienz (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2014; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017b). Die Herzinsuffizienz wird in diesem Zusammenhang vom G-BA als schwerwiegendes Symptom eingestuft (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016c).

Renale Morbidität

Nierenerkrankungen zählen zu den häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen des T2DM (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015a). Ungefähr 42% der T2DM-Patienten in Deutschland leiden an einer Nephropathie (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Diabetische Nierenerkrankungen können progressiv bis zur Dialysepflicht oder Nierentransplantation fortschreiten (ESRD, end-stage renal disease [terminale Nierenerkrankung]). Nierenversagen aufgrund einer diabetischen Nephropathie ist einer der häufigsten Gründe für eine Dialyse (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist mit einem erhöhten Risiko für frühzeitigen kardiovaskulär bedingten Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität verbunden (Hill et al., 2016; Bello et al., 2017; Dekkers et al., 2018). Chronische Nierenerkrankung und Albuminurie, also die vermehrte Eiweiß-Ausscheidung im Urin, sind zudem unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015a; American Diabetes Association (ADA), 2018a). Die aktuellen Therapieempfehlungen der ADA/EASD stellen die Vermeidung eines neuen Auftretens oder der Verschlechterung einer existierenden Nephropathie in den Vordergrund der Therapieziele bei T2DM (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019).

Die Nierenfunktion wird üblicherweise anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bestimmt. Eine normale Nierenfunktion ist definiert als $eGFR >90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Die Niereninsuffizienz wird in die Kategorien leichtgradig ($eGFR \text{ } 60\text{--}89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), mäßiggradig ($eGFR \text{ } 30\text{--}59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), hochgradig ($eGFR \text{ } 15\text{--}29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) sowie terminal ($<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) eingestuft. Gleichzeitig müssen dabei Vorliegen und Ausmaß einer Albuminurie (Mikro-/Makroalbuminurie) berücksichtigt werden, da diese auf einen möglichen Nierenschaden hindeuten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015a; American Diabetes Association (ADA), 2018b).

Die renale Morbidität wird im Dossier anhand der folgenden Endpunkte bewertet:

- Kombiniertes renaler Endpunkt mit den Komponenten bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ ige Reduzierung der eGFR zu $eGFR <60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, ESRD und Nierentod (bzw. Nierentod oder kardiovaskulärer Tod)
- Bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ ige Reduzierung der eGFR zu $eGFR <60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (mittels Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration [CKD-EPI]-Gleichung)

- Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels, begleitet durch $\text{eGFR} \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (mittels CKD-EPI-Gleichung)
- Terminale Niereninsuffizienz (ESRD)
- Nierentod

Die Ergebnisse werden ergänzt durch verschiedene Sensitivitätsanalysen zur renalen Morbidität, unter anderem durch Analysen zur Albuminurie, um den Einfluss der Behandlung auf das Ausmaß bzw. die Reversibilität eines möglicherweise bereits vorhandenen Nierenschadens zu untersuchen.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte sind den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zuzuordnen. Gemäß AM-NutzenV sind es patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zur Verlängerung des Überlebens und zur Verbesserung des Gesundheitszustands führt. Im Rahmen von Nutzenbewertungen oder anderen Verfahren wurde die Patientenrelevanz von Endpunkten zur renalen Morbidität durch das IQWiG bzw. den G-BA bestätigt, im Speziellen die Endpunkte Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels, begleitet durch $\text{eGFR} \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, Beginn einer dauerhaften renalen Nierenersatztherapie sowie der Endpunkt Nierentod (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017b). In diesem Zusammenhang wird der Endpunkt Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels, begleitet durch $\text{eGFR} \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ vom G-BA als schwerwiegendes Symptom eingestuft (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016c).

Hospitalisierung

Unter diesem Endpunkt wird der Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund berichtet. Hospitalisierungen schränken Patienten erheblich in der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten ein, sodass dieser Endpunkt die Voraussetzungen erfüllt, die das IQWiG an die Patientenrelevanz stellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017a). Die Vermeidung von Hospitalisierungen ist unabhängig von ihrer Ursache direkt patientenrelevant als Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß AM-NutzenV. Das IQWiG hat diesen Endpunkt in bisherigen Nutzenbewertungen bereits als patientenrelevant eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012), ebenso wie der G-BA, der die Verminderung von Krankenhausaufenthalten als patientenrelevant betrachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018).

Gewichtsveränderungen

T2DM ist häufig mit anderen Erkrankungen des sogenannten metabolischen Syndroms, d. h. Übergewicht, Hypertonie und Fettstoffwechselstörung, assoziiert. Mehr als 85% der Patienten mit T2DM sind übergewichtig oder adipös (Campbell, 2009). Viszerales Übergewicht an sich stellt einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen dar. Eine zusätzliche Gewichtszunahme erhöht zudem die Insulinresistenz und wirkt sich negativ auf

kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie aus. In nationalen und internationalen Leitlinien ist ein gewichtsneutraler bzw. ein gewichtsreduzierender Effekt einer antidiabetischen Therapie ein patientenrelevantes Therapieziel (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019). In der Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüssen zu den Glitazonen rechnet der G-BA eine Zunahme des Körpergewichts zu den schädlichen Wirkungen und stellt fest, dass eine durch ein Arzneimittel bedingte Gewichtszunahme für den Patienten eine relevante Beeinträchtigung darstellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010). Darüber hinaus werden Gewichtsveränderungen vom Patienten auch unmittelbar wahrgenommen und werden daher als patientenrelevant betrachtet.

Veränderung des Blutdrucks

Dieser Endpunkt wird als Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in mmHg erhoben.

Bluthochdruck und T2DM sind häufig assoziiert: Die Prävalenz des Bluthochdrucks bei T2DM-Patienten wird in Deutschland zum Teil mit über 80% angegeben (Bramlage et al., 2010; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Sowohl Diabetes als auch Hypertonie sind etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren (Strain & Paldanius, 2018; Williams et al., 2018). Im Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)-System der European Society for Cardiology werden hypertensive Patienten mit T2DM automatisch den Risikogruppen mit hohem oder sehr hohem Risiko zugeordnet; dies entspricht einem mindestens 5%igen Risiko eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses innerhalb der nächsten zehn Jahre (Williams et al., 2018).

Auch in Bezug auf die chronische Nierenerkrankung spielen T2DM und Bluthochdruck eine wichtige Rolle, da sie als die größten Risikofaktoren für deren Entwicklung gelten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015a).

Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität

Unter diesem Endpunkt werden die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte operationalisiert:

- Chirurgische Amputation oder ähnliches Ereignis
- Periphere Revaskularisation/Extremitätenischämie
- Laserbehandlung und/oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie

Gemäß AM-NutzenV handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte, da ihre Reduktion zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands führt. Die Endpunkte Amputation und Laserbehandlung/andere lokale Behandlung der diabetischen Retinopathie wurden auch vom IQWiG bzw. vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (Institut für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2009; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016).

Beginn einer Insulintherapie

Als weiterer Endpunkt wird der Anteil der Patienten, welcher während der Studie eine Insulintherapie beginnt, dargestellt. Eine Insulintherapie wird begonnen, wenn Lebensstiländerungen oder orale Antidiabetika nicht ausreichen, um das individuelle Therapieziel zu erreichen, oder wenn orale Antidiabetika kontraindiziert sind (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine große Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar und wird daher als patientenrelevant betrachtet.

Darüber hinaus gehen mit einer Insulintherapie potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen einher. Zum einen kann das Risiko für Hypoglykämien erhöht werden, die für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensbedrohlich sein können (Frier et al., 2011; Erpeldinger et al., 2016). Zum anderen hat eine Insulinbehandlung oft auch eine Gewichtszunahme zur Folge, was wiederum die Entwicklung des metabolischen Syndroms begünstigt, die Insulinresistenz erhöht und somit den Therapiezielen zur Verringerung des Risikos für kardiale Folgekomplikationen und einer Gewichtsreduktion entgegensteht (Erpeldinger et al., 2016; Davies et al., 2018). Zu berücksichtigen ist auch, dass die Anwendung von Insulin bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz problematisch sein kann (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019).

Die aktuellen Therapieempfehlungen von ADA und EASD geben bei den meisten Patienten, denen eine orale Antidiabetes-Therapie nicht ausreicht, GLP-1-Rezeptoragonisten den Vorzug vor Insulin (Davies et al., 2018), sodass letztendlich der Beginn einer Insulintherapie einem Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Diabetes-Erkrankung bedeutet.

Schwere Hypoglykämien

Bei der Therapie des T2DM soll neben der Blutzuckersenkung immer auch das Risiko von Hypoglykämien betrachtet werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung werden symptomatische Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien als patientenrelevant eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012). Diese Ereignisse werden vom Patienten bemerkt, sind für ihn belastend und gehen mit potenziellen Folgekomplikationen einher. Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien ist jede Hypoglykämie für den Patienten und sein Umfeld potenziell gefährlich, sodass als wichtiges Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von schweren Hypoglykämien gilt. Dies kann vor allem erreicht werden durch Therapien, die kein oder nur ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko haben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019).

In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden schwere Hypoglykämien sowie Hypoglykämien, die zu einer Hospitalisierung führten, als Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Zudem wurden schwere Hypoglykämien auch als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse dokumentiert.

Schwere Hypoglykämien sind im Protokoll definiert als symptomatische Hypoglykämien, bei denen aufgrund einer starken Beeinträchtigung des Bewusstseins oder des Verhaltens äußere Hilfe notwendig ist und die nach Glukose- oder Glucagon-Gabe rasch abklingen. Plasma-Glukosemessungen sind (aufgrund der Schwere der Hypoglykämien) während eines solchen Ereignisses möglicherweise nicht verfügbar, aber die neurologische Erholung, die auf die Anhebung der Plasma-Glukose in den Normzustand zurückzuführen ist, wird als hinreichender Beweis dafür angesehen, dass das Ereignis durch eine zu geringe Blutzuckerkonzentration verursacht wurde. Diese Definition entspricht der Klassifizierung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), auf die sich auch der G-BA im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden hinsichtlich der Definition von Hypoglykämien bezieht (European Medicines Agency (EMA), 2012; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014b).

Folgende Operationalisierungen werden im Rahmen von Symptomatik und Gesundheitszustand dargestellt (Full Analysis Set [FAS]):

- Schwere Hypoglykämien
- Hypoglykämien, die zu einer Hospitalisierung führten
- Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämien, die zu einer Hospitalisierung führten

Folgende Operationalisierungen der Hypoglykämien werden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) (On Treatment - Safety Analysis Set [OT-SAS]) dargestellt:

- Schwere Hypoglykämien
- Schwere Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert <54 mg/dL
- Schwere Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert <54 mg/dL, die intravenös behandelt werden mussten

Ein Blutzuckerwert von 54 mg/dL entspricht 3 mmol/L (Umrechnungsfaktor 18,0182).

Unerwünschte Ereignisse

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (Good Clinical Practice; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6) erhoben (International Conference on Harmonisation (ICH), 1996).

In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden ausschließlich unerwünschte Ereignisse erfasst, die in die folgenden präspezifizierten Kategorien fallen:

- Schwerwiegende UE
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen
- Potenzielle diabetische Ketoazidosen
- Amputationen
- Im Studienprotokoll präspezifizierte unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Neoplasie
 - Hepatische Ereignisse
 - Schwere Hypoglykämie
 - Knochenbrüche
 - Renale Ereignisse
 - Symptome einer Volumendepletion
 - Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte
 - Harnwegsinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft werden oder zum Abbruch der Studienmedikation führen
 - Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft werden oder zum Abbruch der Studienmedikation führen

Alle von Patienten berichteten unerwünschten Ereignisse dieser Kategorien wurden erfasst und dokumentiert, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Eine Adjudizierung durch das Clinical Event Adjudication Committee erfolgte für alle potenziellen Malignome (außer nicht melanotischen Hautkrebs), prädefinierte Leberenzym erhöhungen sowie alle potenziellen DKA.

Für das vorliegende Dossier werden zur Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit die Gesamtraten unerwünschter, schwerer unerwünschter sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (UE und schwerwiegende UE auch unter Ausschluss von Folgekomplikationen), Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, sowie die Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse betrachtet. Zusätzlich werden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von

speziellem Interesse auch die diabetischen Ketoazidosen, die Amputationen sowie unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Basis dargestellt.

Neben der Darstellung der Gesamtrate aller (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse, erfolgt eine Analyse, in der erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu den (primären, sekundären und explorativen) Endpunkten Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Revaskularisation adjudiziert oder in die Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben und kardiovaskulärer Tod) der Studie DECLARE-TIMI 58 erfasst wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.

Laut IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017a).

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.

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.

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

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.

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.

Da keine Meta-Analyse aufgrund von nur einer vorliegenden Studie durchgeführt wird, wird auf eine Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden neben den primären Analysen auch Sensitivitätsanalysen dargestellt. Ergebnisse zur renalen Morbidität werden ergänzt durch verschiedene Sensitivitätsanalysen, unter anderem durch Analysen zur Albuminurie, um den

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

Einfluss der Behandlung auf das Ausmaß bzw. die Reversibilität eines möglicherweise bereits vorhandenen Nierenschadens zu untersuchen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für die Studienpopulation wurden Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte nicht. Auch wurden post hoc statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, wodurch eine Vielzahl an zufällig signifikanten Interaktionstests zu erwarten ist.

Lieferte der Interaktionstest einen p-Wert $\geq 0,05$, so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. War der p-Wert $< 0,05$, so wurden unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen angenommen und die Ergebnisse wurden separat berichtet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation wurden die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. RR bzw. HR berichtet. Für stetige Zielvariablen wird bei Vorliegen einer Effektmodifikation ausschließlich der für den Zusatznutzen relevante Zeitpunkt dargestellt.

Für die Studie DECLARE-TIMI 58 werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden präspezifizierten Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben worden sind, dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Ethnie (Kaukasisch/Schwarz oder Afroamerikanisch/Asiatisch/Indoamerikaner/Hawaiianer oder Pazifische Insulaner/Andere)
- Region (Nordamerika/Lateinamerika/Asien oder Pazifik/Europa)
- BMI (< 30 kg/m²/ ≥ 30 kg/m²)
- Dauer der T2DM-Erkrankung (≤ 10 Jahre/ > 10 Jahre)
- HbA1c-Ausgangswert ($< 7\%/\geq 7\%$ - $< 8\%/\geq 8\%$ - $< 9\%/\geq 9\%$)
- Blutdruck (systolischer Blutdruck [SBP] < 130 , diastolischer Blutdruck [DBP] < 80 /SBP ≥ 130 , DBP ≥ 80 /SBP ≥ 130 , DBP < 80 oder SBP < 130 , DBP ≥ 80)
- eGFR nach CKD-EPI in mL/min/1,73 m² ($< 60/\geq 60$ - $< 90/\geq 90$)
- Albumin/Kreatinin-Ratio (< 30 mg/g / ≥ 30 - ≤ 300 mg/g / > 300 mg/g)
- Insulingebrauch zu Baseline (ja/nein)

- Baseline Hämaturie-Status (positiv/negativ)
- Kardiovaskuläres Risiko (multiple Risikofaktoren/kardiovaskuläre Vorerkrankung)
- Anzahl an Risikofaktoren (1 Risikofaktor/2 Risikofaktoren/3 Risikofaktoren)
- Anzahl an CV-Vorerkrankungen (1 CV-Vorerkrankung/2 CV-Vorerkrankungen/3 CV-Vorerkrankungen)
- Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (ja/nein)

Für folgende präspezifizierten Subgruppen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt aufgrund der Ähnlichkeit zu anderen Subgruppen, die bereits dargestellt werden. Liegen Subgruppen vor, die mit mehreren Cut-Off-Werten präspezifiziert waren, werden jeweils die Subgruppen dargestellt, die die Studienpopulation am gleichmäßigsten teilen:

- Alter (<75 Jahre/≥75 Jahre)
- Länder
- Ethnizität (Lateinamerikaner/Nicht-Lateinamerikaner)
- Taillen/Hüft-Verhältnis (hoch/niedrig)
- Dauer der T2DM-Erkrankung (≤5 Jahre/>5 Jahre)
- Dauer der T2DM-Erkrankung (≤20 Jahre/>20 Jahre)
- Diastolischer Blutdruck (<80 mmHg/≥80 mmHg)
- Systolischer Blutdruck (<130 mmHg/≥130 mmHg)
- Pulsdruck (<60 mmHg/≥60 mmHg)
- eGFR nach Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) in mL/min/1,73 m² (<60/≥60 - <90/>90)
- Nüchternplasmaglukose (FPG) in mmol/L (<5,6/≥5,6 - <7,0/≥7,0 - <8,3/≥8,3 - <14,0/≥14,0)
- Kreatinin-Clearance (<60 mL/min/≥60 - ≤90 mL/min/>90 mL/min)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (<45%/≥45 %)

Folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen werden aufgrund von Überschneidungen in den Subgruppenkategorien nicht dargestellt:

- Risikofaktor (Dyslipidämie/Hypertonie/aktueller Raucher)
- CV-Vorerkrankung (ischämische Herzerkrankung/zerebrovaskuläre Erkrankung/Periphere Arterienerkrankung)
- Diabetische Medikation zu Baseline
- Diabetische Medikation zu Baseline in Addition zu Insulin
- Diabetische Medikation ohne Insulin zu Baseline
- Kardiovaskuläre Medikation zu Baseline

Hinsichtlich der Multiplizität des Testens ist zu beachten, dass sich bei insgesamt 135 Wirksamkeits- sowie Sicherheitsanalysen und 16 Subgruppen 2.160 medizinisch zu beurteilende Einzeltests ergeben. Wird nicht nach multiplen Testen adjustiert, ergeben sich dementsprechend 108 ($2.160 \cdot 0,05$) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse. In der Studie DECLARE-TIMI 58 zeigten sich für die betrachteten Subgruppen 83 signifikante Interaktionen, was eine deutlich geringere Anzahl als die rein zufällig erwarteten Interaktionen entspricht. Daraus folgt die Notwendigkeit, Aussagen über vorliegende Effektmodifikationen mit Vorsicht und nicht im konfirmatorischen Sinne zu interpretieren. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist 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-

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.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen⁸, „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.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

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. Lühmann, D. Boukhemair, 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.

- *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 wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Nein	Ja	Abgeschlossen	4,2 Jahre	Dapagliflozin 10 mg +SoC Placebo+SoC
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care					

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

Der Studienstatus ist zum 04.04.2019 abgebildet.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
--	--

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin+Metformin am 04.04.2019 ergab insgesamt 2.042 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 393 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 1.649 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 1.636 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 13 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Insgesamt wurden 8 Publikationen begründet ausgeschlossen (Abbildung 1; Anhang 4-C; Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel). Es wurden 5 Publikationen für eine relevante Studie identifiziert, in der Patienten mit Dapagliflozin+Metformin+SoC behandelt wurden, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+SoC+Placebo: die Studie DECLARE-TIMI 58 (Raz et al., 2018; Wiviott et al., 2018; Furtado et al., 2019; Kato et al., 2019; Wiviott et al., 2019).

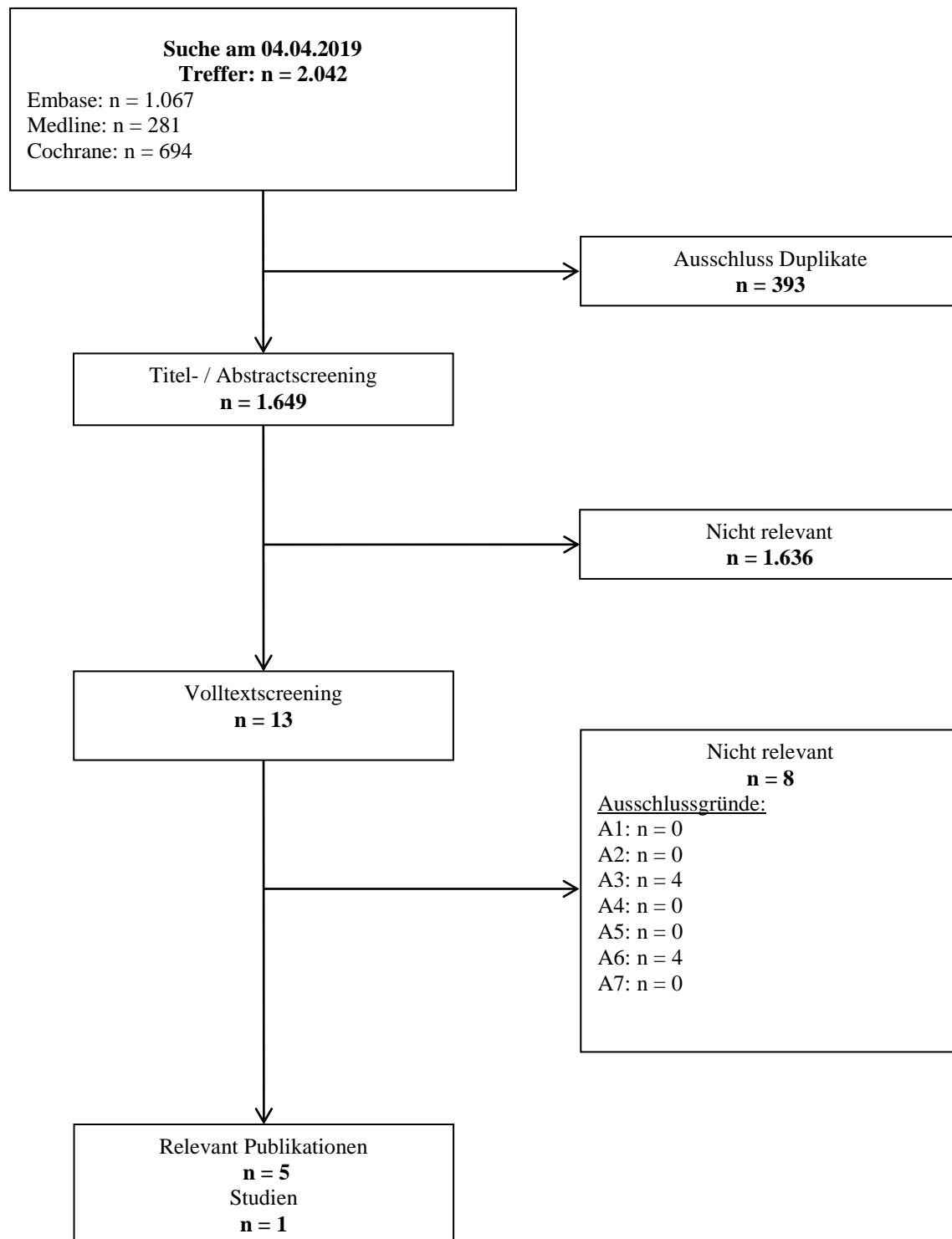


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
DECLARE-TIMI 58 (D1693C00001)	ClinicalTrials.gov [NCT01730534] (ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR [2013-000239-28] (EU-Clinical Trial Register (EU-CTR), 2019) WHO-ICTRP [CTRI/2014/08/004872] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2019) [NCT01730534](International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2018)	Ja	Ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 04.04.2019 durchgeführt. Es konnte eine relevante Studie identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
--						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Nein	Ja	Nein	Ja (AstraZeneca, 2018a)	Ja ClinicalTrials.gov [NCT01730534] (ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR [2013-000239-28] (EU-Clinical Trial Register (EU-CTR), 2019) WHO-ICTRP [CTRI/2014/08/004872] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2019) [NCT01730534](International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2018)	Ja (Raz et al., 2018; Wiviott et al., 2018; Furtado et al., 2019; Kato et al., 2019; Wiviott et al., 2019)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

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])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1693C00001 (DECLARE- TIMI 58)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- kontrollierte, Phase-3b-Studie Zuteilungs- verhältnis: 1:1 Erwachsene	Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko: Patienten im Alter ≥40 Jahre mit nachgewiesener CV- Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥55 Jahre und Frauen ≥60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.	Dapagliflozin 10 mg: n=8.582 Placebo: n=8.578 (jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuell en Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und kardiovaskulärer Risikofaktoren, und Komorbiditäten [SoC]) Relevante Teilpopulation: Dapagliflozin 10 mg+Metformin: n=4.627 Placebo+ Metformin: n=4.691 (jeweils zusätzlich zu SoC)	4,2 Jahre	Europa (Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn, Ukraine, Vereinigtes Königreich), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika), Mittel- und Lateinamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko), Australien, Asien (Indien, Israel, Hongkong, Japan, Korea, Philippinen, Taiwan, Thailand, Vietnam), Afrika (Südafrika) 11/2013 – 09/2018	Ko-primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> MACE-3 (Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall) Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Kombinierter renaler Endpunkt (bestätigte anhaltende ≥40%ige Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 mL/min/1,73 m² (mittels CKD-EPI-Gleichung) und/oder ESRD (Dialyse ≥90 Tage oder Nierentransplantation, bestätigt anhaltende eGFR <15 mL/min/

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

	<p>1,73 m²) und/oder Nierentod oder kardiovaskulärer Tod)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • UESI <p>Exploratorische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod • Myokardinfarkt • Ischämischer Schlaganfall • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • MACE-4 (Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris oder Hospitalisierung aufgrund von koronarer oder nicht koronarer Revaskularisation)
--	---

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

- Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris
- Hospitalisierung aufgrund von koronarer oder nicht koronarer Revaskularisation
- Kombiniertes renaler Endpunkt (bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ ige Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m² (mittels CKD-EPI-Gleichung) und/oder ESRD (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation, bestätigt anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) und/oder Nierentod)
- Veränderung des HbA1c
- Beginn einer Insulintherapie
- Notwendigkeit eines der folgenden: Eine Erhöhung der Dosis einer oralen Diabetes-Medikation, eine $\geq 25\%$ Erhöhung einer Insulindosis oder eine zusätzliche neue Anti-Diabetes Medikation ≥ 3 Monate

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

- Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie und/oder Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämie
- Bildung einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR ≥ 300 mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Studienbeginn
- Bildung einer bestätigten anhaltenden Albuminurie bei Patienten ohne Albuminurie zu Studienbeginn
- Rückbildung einer bestätigten anhaltenden Albuminurie definiert in drei Arten:
 - Baseline Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie
 - Baseline Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie
 - Die vorherigen zwei Punkte kombiniert
- eGFR (bestätigte anhaltende Reduzierung $\geq 30\%$ zu bestätigter

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

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

	<p>anhaltender eGFR <60 mL/min/1,73 m² mittels der CKD-EPI Gleichung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR (bestätigte anhaltende Reduzierung $\geq 40\%$ zu bestätigter anhaltender eGFR <60 mL/min/1,73 m² mittels der CKD-EPI Gleichung) • Albumin/Kreatinin-Verhältnis • Gewichtsveränderung • Erblindung/Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie) • Veränderung des Blutdrucks • Amputationen • Jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt)
<p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UACR: Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

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

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC	Placebo+Metformin+SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Dapagliflozin+Metformin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC	Placebo+Metformin (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC	Vier bis acht Wochen Placebo-run-in-Phase (zusätzlich zu Vorbehandlung) für alle Patienten
SoC: Standard of Care			

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

Studie	D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	
	Dapagliflozin+Metformin+SoC N=4.627	Placebo+Metformin+SoC N=4.691
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,5 (6,54)	63,7 (6,57)
Median	63,0	64,0
Min - Max	40 – 87	40 – 87
Altersklassen, n (%)		
<65 Jahre	2.604 (56,3)	2.597 (55,4)
≥65 Jahre	2.023 (43,7)	2.094 (44,6)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	3.052 (66,0)	2.995 (63,8)
Weiblich	1.575 (34,0)	1.696 (36,2)
Ethnie, n (%)		
Kaukasisch	3.919 (84,7)	3.971 (84,7)
Schwarz	152 (3,3)	135 (2,9)
Asiatisch	400 (8,6)	405 (8,6)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	29 (0,6)	32 (0,7)
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	5 (0,1)	9 (0,2)
Andere	122 (2,6)	139 (3,0)

Studie	D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	
	Dapagliflozin+Metformin+SoC N=4.627	Placebo+Metformin+SoC N=4.691
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	1.430 (30,9)	1.397 (29,8)
Lateinamerika	567 (12,3)	586 (12,5)
Asien/Pazifik	366 (7,9)	363 (7,7)
Europa	2.264 (48,9)	2.345 (50,0)
BMI, n (%)		
<30 kg/m ²	1.685 (36,4)	1.772 (37,8)
≥30 kg/m ²	2.938 (63,6)	2.916 (62,2)
Fehlend	4 (<0,1)	3 (<0,1)
Dauer der Diabeteserkrankung in Jahren		
Mittelwert (SD)	12,3 (7,24)	12,3 (7,47)
Median	11,0	11,0
Min - Max	0 – 51	0 – 52
Dauer der Diabeteserkrankung, n (%)		
≤10 Jahre	2.157 (46,6)	2.168 (46,2)
>10 Jahre	2.470 (53,4)	2.522 (53,8)
Fehlend	0	1 (<0,1)
HbA1c-Ausgangswert (%)		
Mittelwert (SD)	8,33 (1,201)	8,28 (1,168)
Median	8,10	8,00
Min - Max	5,5 – 11,9	6,5 – 11,9
HbA1c-Ausgangswert, n (%)		
<7%	381 (8,2)	381 (8,1)
≥7% - <8%	1.734 (37,5)	1.817 (38,8)
≥8% - <9%	1.246 (26,9)	1.314 (28,0)
≥9%	1.264 (27,3)	1.177 (25,1)
Fehlend	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Insuliningebrauch zu Baseline, n (%)		
Ja	1.879 (40,6)	1.823 (38,9)
Nein	2.748 (59,4)	2.868 (61,1)
Baseline Hämaturie-Status, n (%)		
Positiv	529 (11,4)	542 (11,6)
Negativ	4.098 (88,6)	4.149 (88,4)

Studie	D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	
	Dapagliflozin+Metformin+SoC N=4.627	Placebo+Metformin+SoC N=4.691
Systolischer und diastolischer Blutdruck, n (%)		
SBP <130, DBP <80	1.279 (27,6)	1.293 (27,6)
SBP ≥130, DBP ≥80	1.864 (40,3)	1.813 (38,6)
SBP ≥130, DBP <80 oder SBP <130, DBP ≥80	1.484 (32,1)	1.585 (33,8)
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1,73 m²)		
Mittelwert (SD)	86,6 (15,06)	86,4 (15,15)
Median	90,0	89,0
Min - Max	19 – 132	30 – 142
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1,73 m²), n (%)		
<60	255 (5,5)	268 (5,7)
≥60 - <90	2.013 (43,5)	2.083 (44,4)
≥90	2.358 (51,0)	2.340 (49,9)
Fehlend	1 (<0,1)	0
Albumin/Kreatinin-Ratio (mg/g)		
Mittelwert (SD)	93,23 (317,749)	104,18 (522,911)
Median	13,51	13,31
Min - Max	0,0 – 7313,2	0,0 – 26876,2
Albumin/Kreatinin-Ratio, n (%)		
<30 mg/g	3.120 (67,4)	3.161 (67,4)
≥30 - ≤300 mg/g	1.123 (24,3)	1.145 (24,4)
>90 mg/g	317 (6,9)	303 (6,5)
Fehlend	67 (1,4)	82 (1,7)
Kardiovaskuläres Risiko, n (%)^a		
Multiple Risikofaktoren	2.877 (62,2)	2.899 (61,8)
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	1.750 (37,8)	1.792 (38,2)
MRF, n (%)^b		
Dyslipidämie	2.179 (75,8)	2.197 (75,9)
Hypertonie	2.669 (92,9)	2.661 (91,9)
Aktueller Raucher	405 (14,1)	410 (14,2)
Anzahl an Risikofaktoren, n (%)^b		
1 Risikofaktor	734 (25,5)	761 (26,3)

Studie	D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	
	Dapagliflozin+Metformin+SoC N=4.627	Placebo+Metformin+SoC N=4.691
2 Risikofaktoren	1.898 (66,1)	1.895 (65,5)
3 Risikofaktoren	241 (8,4)	239 (8,3)
Kardiovaskuläre Vorerkrankung, n (%)^c		
Ischämische Herzerkrankung	1.426 (81,5)	1.452 (81,0)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	302 (17,3)	325 (18,1)
Periphere Arterienerkrankung	255 (14,6)	258 (14,4)
Anzahl an CV-Vorerkrankungen, n (%)^c		
1 CV-Vorerkrankung	1.532 (87,5)	1.573 (87,8)
2 CV-Vorerkrankungen	203 (11,6)	195 (10,9)
3 CV-Vorerkrankungen	15 (0,9)	24 (1,3)
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz, n (%)		
Ja	386 (8,3)	406 (8,7)
Nein	4.241 (91,7)	4.285 (91,3)
Zeit in der Studie in Monaten		
Mittelwert (SD)	49,1 (7,71)	48,9 (7,79)
Median	50,3	50,3
Min - Max	0,4 – 61,8	0,5 – 61,8
Zeit auf Studienmedikation in Monate		
Mittelwert (SD)	44,00 (13,893)	42,37 (14,727)
Median	48,77	48,03
Min - Max	0,1 – 61,2	0,0 – 61,5
Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Ja	853 (18,4)	1.123 (23,9)
Nein	3.774 (81,6)	3.568 (76,1)
Hauptgrund für Abbruch der Studienmedikation^d, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	299 (35,1)	284 (25,3)
Entwicklung von studienspezifischen Abbruchkriterien	18 (2,1)	29 (2,6)
Blasenkarzinome	10 (1,2)	18 (1,6)
Kreatinin-Clearance <30 mL/min	6 (0,7)	8 (0,7)

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Studie	D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	
	Dapagliflozin+Metformin+SoC N=4.627	Placebo+Metformin+SoC N=4.691
Erhöhung der Leber-Enzyme	2 (0,2)	3 (0,3)
Patientenentscheidung	390 (45,7)	557 (49,6)
Anderer Grund	146 (17,1)	253 (22,5)
<p>a: Anteile wurden anhand der gesamten relevanten Teilpopulation berechnet. 8 Patienten ohne dokumentierte eCVD oder MRF werden der MRF-Gruppe zugeordnet.</p> <p>b: Anteile wurden anhand der Patienten berechnet mit dokumentierter MRF (ausgeschlossen der 8 Patienten ohne dokumentierter eCVD oder MRF) (N [Dapagliflozin+Metformin+SoC] = 2.873; N [Placebo+Metformin+SoC] = 2.895)</p> <p>c: Anteile wurden anhand der Patienten berechnet mit dokumentierter eCVD (N [Dapagliflozin+Metformin+SoC] = 1.750; N [Placebo+Metformin+SoC] = 1.792)</p> <p>d: Anteile wurden anhand der Patienten berechnet, die die Studienmedikation abgebrochen haben (N [Dapagliflozin+Metformin+SoC] = 853; N [Placebo+Metformin+SoC] = 1.123)</p> <p>BMI: Body Mass Index; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CV: Kardiovaskulär; DBP: Diastolischer Blutdruck; eCVD: Established cardiovascular disease (bekannte kardiovaskuläre Erkrankung); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MRF: Multiple-risk-factors; SBP: Systolischer Blutdruck; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care</p>		

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

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

Beschreibung der Studie D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)

Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3b-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko: Patienten im Alter ≥ 40 Jahre und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre sowie Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC. Die ko-primären Endpunkte der Studie waren der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder ischämischem Schlaganfall sowie der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod.

Für das vorliegende Dossier werden in beiden Behandlungsarmen nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Baseline mit einer Metformin-Dosierung von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren. Diese Patienten werden im Folgenden als Studienpopulation bezeichnet.

Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 9.318 Patienten randomisiert, von denen 9.311 Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden. Die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf allen randomisierten Patienten (FAS). Alle unerwünschten Ereignisse wurden mittels dem OT-SAS ausgewertet, in dem alle nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bis 7 Tage, und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten, enthalten sind. Eine Ausnahme hiervon bilden die Endpunkte zu Malignomen (einschließlich Blasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatakrebs), Knochenbrüche und Amputationen. Diese unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse gelten als Langzeitfolgen und das Risiko dafür endet nicht mit dem Absetzen der Behandlung. Diese Endpunkte werden daher wie präspezifiziert anhand des SAS ausgewertet, in dem alle unerwünschten Ereignisse, die bis Studienende auftraten, enthalten sind. Für alle Sicherheitsanalysen wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und Placebo+Metformin+SoC-Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-10). Das mittlere Alter betrug 63,5 Jahre bzw. 63,7 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 34,0% bzw. 36,2%. Die Mehrheit der Patienten war in beiden Behandlungsarmen kaukasischer Abstammung. Auch bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (63,6% bzw. 62,2%).

Für die mittlere Krankheitsdauer (jeweils 12,3 Jahre) und den HbA1c-Wert zu Studienbeginn wiesen die Patienten der beiden Behandlungsarme ebenfalls vergleichbare Werte auf (8,33% bzw. 8,28%). Ungefähr 40% der Patienten verwendeten zu Studienbeginn Insulin. Die mittlere eGFR (CKD-EPI) lag bei 86,6 bzw. 86,4 mL/min/1,73 m². Knapp 40% der Patienten wiesen mindestens eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf (davon 81,5% bzw. 81,0% ischämische Herzerkrankung, 17,3% bzw. 18,1% zerebrovaskuläre Erkrankung und 14,6% bzw. 14,4% periphere arterielle Verschlusskrankheit). Eine dokumentierte Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz wiesen in beiden Behandlungsgruppen ca. 9% der Patienten auf.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer während der Studie war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe: 49,1 Monate [Median: 50,3 Monate]; Placebo+Metformin+SoC-Gruppe: 48,9 Monate [Median: 50,3 Monate]). Die durchschnittliche Zeit auf Studienmedikation war in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo+Metformin+SoC-Gruppe dagegen höher (Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe: 44,00 Monate Median: 48,77 Monate; Placebo+Metformin+SoC-Gruppe: 42,37 Monate [Median: 48,03 Monate]). In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe brachen im Gesamten 18,4% der Patienten die Studienmedikation ab, in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe waren es 23,9% der Patienten.

Beschreibung der Intervention

Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuelle Therapie sowohl ihres T2DM als auch der jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

gemäß relevanten Leitlinien. Die Hintergrundtherapie konnte innerhalb der Studie in beiden Behandlungsgruppen frei und gemäß lokalen Therapiestandards/Leitlinienvorgaben unter Berücksichtigung der individuellen Disposition des Patienten, zu jedem Zeitpunkt angepasst werden. Die individuelle Anpassung konnte bereits direkt nach Randomisierung erfolgen. Dies unterscheidet die Studie DECLARE-TIMI 58 von den kardiovaskulären Outcome-Studien EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin) und SUSTAIN 6 (Semaglutid). In der Studie EMPA-REG OUTCOME sollte die antidiabetische Therapie in den ersten zwölf Wochen möglichst stabil gehalten werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016c). In der Studie SUSTAIN 6 sollte die Insulindosis während der ersten zwölf Wochen nicht erhöht werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019e).

In der DECLARE-TIMI 58 waren im Rahmen der Antidiabetes-SoC sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien mit allen zugelassenen Antidiabetika außer SGLT-2-Inhibitoren sowie Pioglitazon und Rosiglitazon zulässig.

In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe begannen im Laufe der Studie 14,7% der Patienten, die zu Beginn noch kein Insulin erhielten, eine Insulintherapie, in der Placebo+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe waren es 28,0% der Patienten. Bei 43,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe erfolgte im Studienverlauf eine Eskalation der antidiabetischen Hintergrundmedikation (9,8% der Patienten erhielten eine höhere Dosis einer oralen antidiabetischen Medikation, 7,1% der Patienten eine $\geq 25\%$ ige Erhöhung der Insulindosis und 35,2% der Patienten erhielten ein weiteres antidiabetisches Arzneimittel). Innerhalb der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe lag der Anteil an Patienten, bei denen die Hintergrundtherapie des Diabetes mellitus intensiviert wurde, bei 62,9% der Patienten (16,2% der Patienten erhielten eine höhere Dosis einer oralen antidiabetischen Medikation, 11,1% der Patienten eine $\geq 25\%$ ige Erhöhung der Insulindosis und 52,6% der Patienten erhielten ein weiteres antidiabetisches Arzneimittel). Die stärkere Intensivierung der Diabetestherapie im Vergleichsarm zur Sicherstellung der patientenindividuellen optimalen glykämischen Kontrolle zeigt, dass die Patienten entsprechend den geltenden Leitlinien behandelt wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Um die Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext zu beurteilen, werden Daten der Betriebskrankenkassen zu Patienten mit T2DM herangezogen (Birkeland et al., 2018). Das mittlere Alter der Studienpatienten (Dapagliflozin+Metformin+SoC: 63,5 Jahre; Placebo+Metformin+SoC: 63,7 Jahre) lag nur geringfügig unter dem der deutschen T2DM-Patienten (67,7 Jahre). Der Frauenanteil war in DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin+Metformin+SoC: 34,0%; Placebo+Metformin+SoC: 36,2%) etwas niedriger als in der deutschen T2DM-Population (44,0%).

Knapp 85% der Studienpatienten waren kaukasischer Herkunft. Ein großer Teil der Patienten stammte aus europäischen Staaten (48,9% bzw. 50,0%).

Der mögliche Einfluss der genannten Faktoren (Alter, Geschlecht, Region und Ethnie) auf die Studienergebnisse wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht. Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Die im Rahmen der Studie in beiden Armen verwendete patientenindividuelle, multimodale Hintergrundtherapie (SoC) mit einer jederzeit möglichen Anpassung entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019).

Insgesamt wird von einer robusten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Das vorliegende Dossier umfasst T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Die Definition eines erhöhten kardiovaskulären Risikos folgt dabei den im Studienprotokoll der Studie DECLARE-TIMI 58 festgelegten Kriterien: Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung;) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin+Metformin+SoC wird speziell für Patienten bewertet, die diese Kriterien erfüllen, wodurch eine Übertragbarkeit auf die entsprechende Patientenpopulation in Deutschland implizit gegeben ist.

Die nun vorliegende Studie DECLARE-TIMI 58 liefert im Hinblick auf die eingeschlossene Studienpopulation, Studiengröße und Dauer wichtige neue Evidenz für die Versorgung von Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, die über die bisherige verfügbare Evidenz hinausgehen. Die DECLARE-TIMI 58 Studie ist die bisher größte kardiovaskuläre Outcome-Studie für SGLT-2-Inhibitoren mit über 17.000 Patienten aus 33 Ländern, die über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren behandelt wurden.

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 4-11: 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			
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Die Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive Web Response System (IWRS). Die Patienten und Behandler waren verblindet. Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich somit keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – I

Studie	Mortalität	kardio- /zerebrovaskuläre Morbidity	renale Morbidity	Hospitalisierung	Gewichts- veränderung
DECLARE-TIMI 58	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

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

Studie	Veränderung des Blutdrucks	Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidity	Beginn einer Insulin- therapie	Schwere Hypo- glykämien	Unerwünschte Ereignisse
DECLARE- TIMI 58	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

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.

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

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache (sekundärer Endpunkt; FAS) Zeit zwischen Randomisierung und kardiovaskulärem Tod (explorativer Endpunkt; FAS)
FAS: Full Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Mortalität wurde in der Studie DECLARE-TIMI 58 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache und kardiovaskulärem Tod. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität ist somit niedrig.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben							
DECLARE-TIMI 58	4.627	244 (5,3)	12,9	4.691	267 (5,7)	13,9	0,93 [0,78; 1,11] 0,4098
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod							
DECLARE-TIMI 58	4.627	113 (2,4)	6,0	4.691	115 (2,5)	6,0	1,00 [0,77; 1,30] 0,9940
Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. a: p-Wert des Log-Rank-Tests CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care							

In der Studie DECLARE-TIMI 58 verstarben 244 Patienten (5,3%) der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 267 Patienten (5,7%) der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC, der Effektschätzer war allerdings nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,93 [0,78; 1,11]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,4098).

Für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,77; 1,30]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,9940).

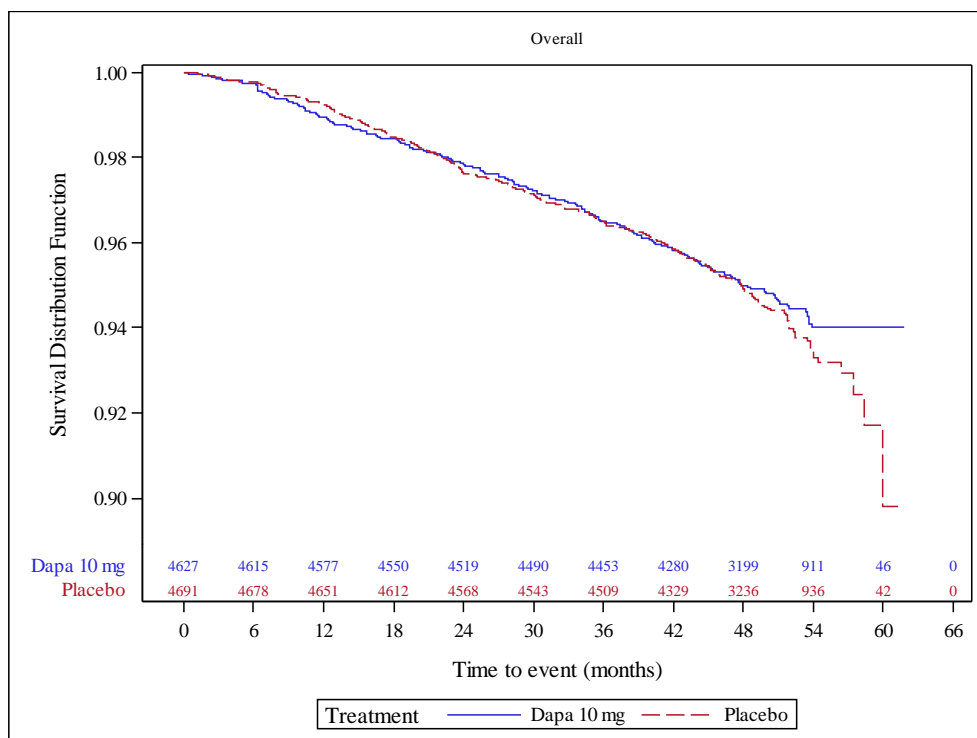


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben

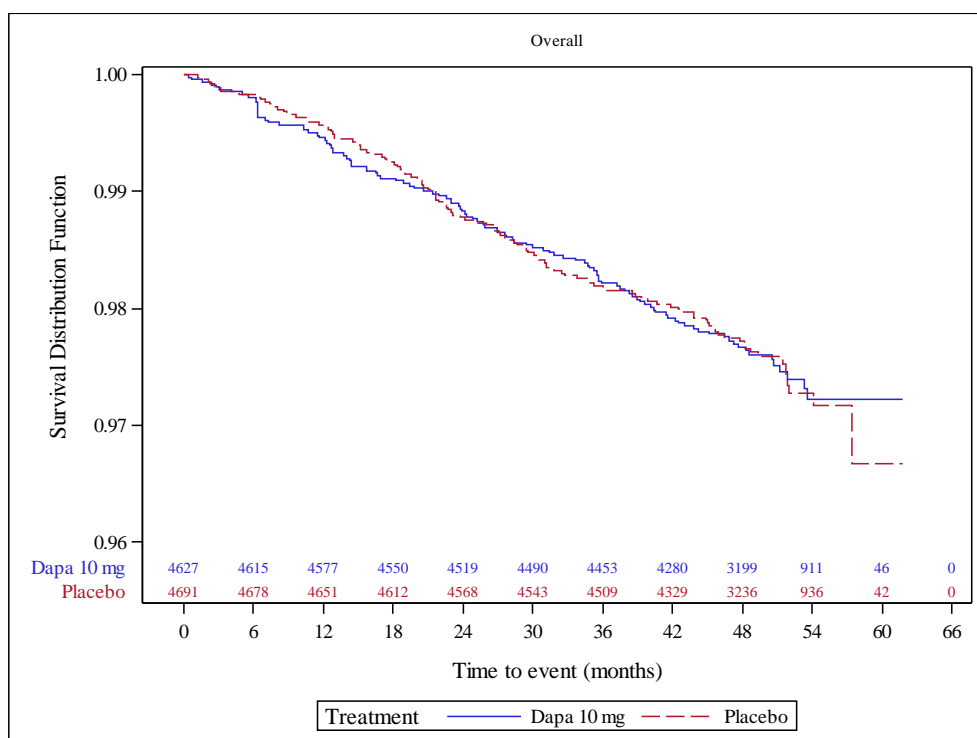


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der in diesen Studien erfasste Endpunkt Mortalität wird in Deutschland ebenso erfasst wie in anderen Ländern. Bei Ereignissen, die in den Endpunkt kardiovaskulärer Tod einfließen, erfolgt eine Adjudizierung durch das Clinical Event Adjudication Committee, sodass länder- und zentrenübergreifend eine einheitliche Einordnung der Ereignisse gegeben ist.

Die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität– RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	<p>Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts (ko-primärer Endpunkt; FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Kardiovaskulärer Tod <p>Zusätzlich zu dem kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt wird die Einzelkomponente Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz separat betrachtet.</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz, operationalisiert durch die SMQ <i>Cardiac failure</i> (FAS).</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkts (MACE-3) (ko-primärer Endpunkt; FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod • Myokardinfarkt • Ischämischer Schlaganfall

Studie	Operationalisierung
	<p>Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt wird erreicht, sobald eines der oben gelisteten Ereignisse eintritt.</p> <p>Zusätzlich zu dem kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt werden die Einzelkomponenten Myokardinfarkt (nicht tödlich und tödlich) und ischämischer Schlaganfall (nicht tödlich und tödlich) separat betrachtet.</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen einer Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris (explorativer Endpunkt; FAS)</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen einer Hospitalisierung aufgrund von koronarer oder nicht koronarer Revaskularisation (explorativer Endpunkt; FAS)</p> <p>Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit mindestens einem Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt) (explorativer Endpunkt; FAS)</p>
FAS: Full Analysis Set; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; SMQ: Standardised MedDRA Queries	

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität 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
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall, sowie der kombinierte kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod waren die beiden ko-primären Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58. Zusätzlich zu den kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkten

werden die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz separat betrachtet.

Als weitere Analysen werden die Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz, operationalisiert durch die SMQ Cardiac failure, sowie die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer und nicht koronarer Revaskularisation und dem Anteil an Patienten mit mindestens einem Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt) präsentiert.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität ist somit niedrig.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zum ersten Erreichen des ko-primären kombinierten Endpunkts (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod)							
DECLARE-TIMI 58	4.627	186 (4,0)	10,0	4.691	241 (5,1)	12,9	0,78 [0,64; 0,94] 0,0095
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
DECLARE-TIMI 58	4.627	84 (1,8)	4,5	4.691	146 (3,1)	7,8	0,58 [0,44; 0,76] <0,0001
Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. a: p-Wert des Log-Rank-Tests CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care							

Bei der Zeit bis zum ersten Erreichen des einen Teils des ko-primären kombinierten Endpunkts (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod) trat bei 4,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 5,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)

Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,78 [0,64; 0,94]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0095).

Für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Insgesamt wurden 1,8% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 3,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Das Ergebnis entspricht einer 42%igen relativen Risikoreduktion für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

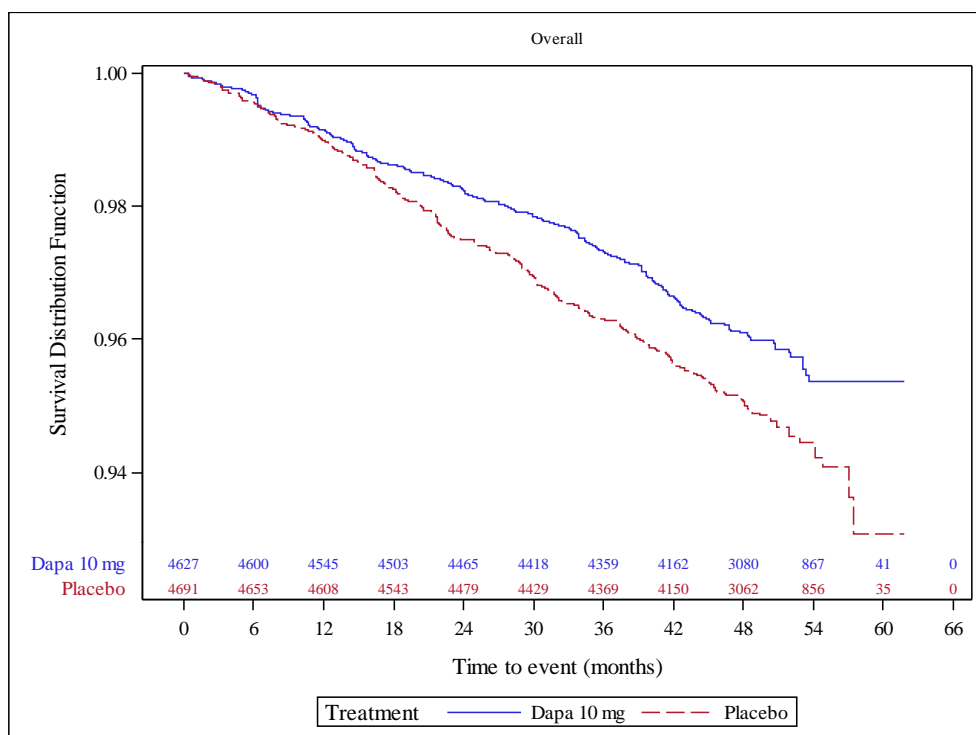


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den kombinierten Endpunkt (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod)

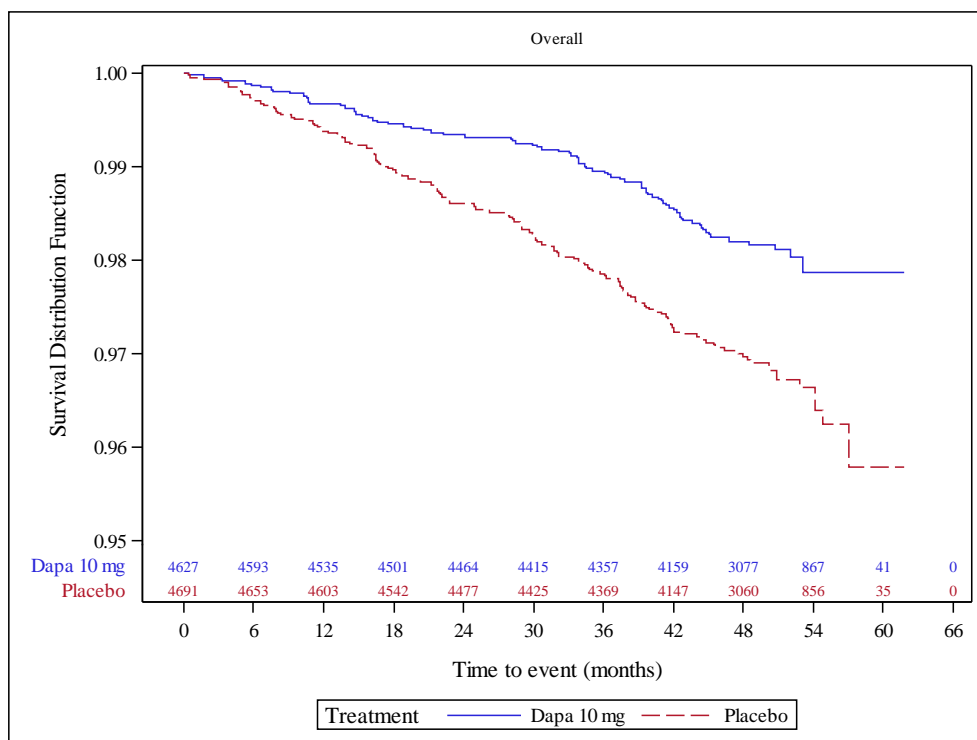


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Tabelle 4-20: Ergebnisse für schwere Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure							
DECLARE-TIMI 58	4.627	179 (3,9)	9,7	4.691	264 (5,6)	14,2	0,68 [0,56; 0,82] <0,0001
Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. a: p-Wert des Log-Rank-Tests CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SoC: Standard of Care							

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz, operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure, trat bei 3,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 5,6% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; p-Wert des Log-Rank-

Tests: <0,0001). Das Ergebnis entspricht einer 32%igen relativen Risikoreduktion für das Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

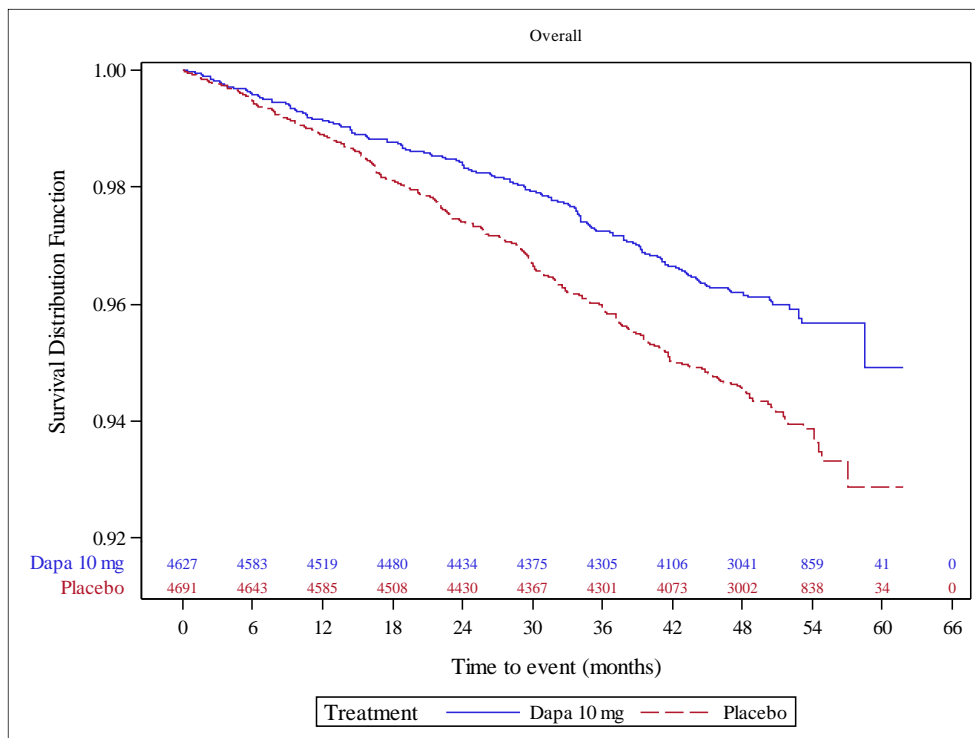


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für schwere Herzinsuffizienz operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure

Tabelle 4-21: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/. 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zum ersten Erreichen des ko-primären kombinierten Endpunkts MACE-3							
DECLARE-TIMI 58	4.627	391 (8,5)	21,5	4.691	410 (8,7)	22,4	0,97 [0,84; 1,11] 0,6229
Zeit bis zum Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)							
DECLARE-TIMI 58	4.627	208 (4,5)	11,3	4.691	253 (5,4)	13,7	0,83 [0,69; 1,00] 0,0507

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zum Myokardinfarkt (tödlich)							
DECLARE-TIMI 58	4.627	12 (0,3)	0,6	4.691	23 (0,5)	1,2	0,53 [0,26; 1,06] 0,0682
Zeit bis zum Myokardinfarkt (nicht tödlich)							
DECLARE-TIMI 58	4.627	197 (4,3)	10,7	4.691	233 (5,0)	12,6	0,86 [0,71; 1,04] 0,1112
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)							
DECLARE-TIMI 58	4.627	130 (2,8)	7,0	4.691	110 (2,3)	5,9	1,20 [0,93; 1,54] 0,1612
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (tödlich)							
DECLARE-TIMI 58	4.627	15 (0,3)	0,8	4.691	8 (0,2)	0,4	1,90 [0,81; 4,49] 0,1350
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (nicht tödlich)							
DECLARE-TIMI 58	4.627	117 (2,5)	6,3	4.691	102 (2,2)	5,4	1,16 [0,89; 1,52] 0,2637
Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. a: p-Wert des Log-Rank-Tests CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care							

Die Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts MACE-3 stellte den anderen ko-primären Endpunkt der Studie DECLARE-TIMI 58 dar. 8,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 8,7% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe hatten mindestens ein MACE-3-Ereignis. Für die Zeit bis zum ersten MACE-3-Ereignis zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,84; 1,11]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,6229).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) zeigt sich ein numerischer Vorteil für Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,83 [0,69; 1,00]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0507). Insgesamt trat bei 4,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 5,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Für die tödlichen Myokardinfarkte sowie

die nicht tödlichen Myokardinfarkte zeigen sich ebenfalls numerische Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten ischämischen Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,20 [0,93; 1,54]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,1612). Für die tödlichen ischämischen Schlaganfälle sowie die nicht tödlichen Schlaganfälle zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

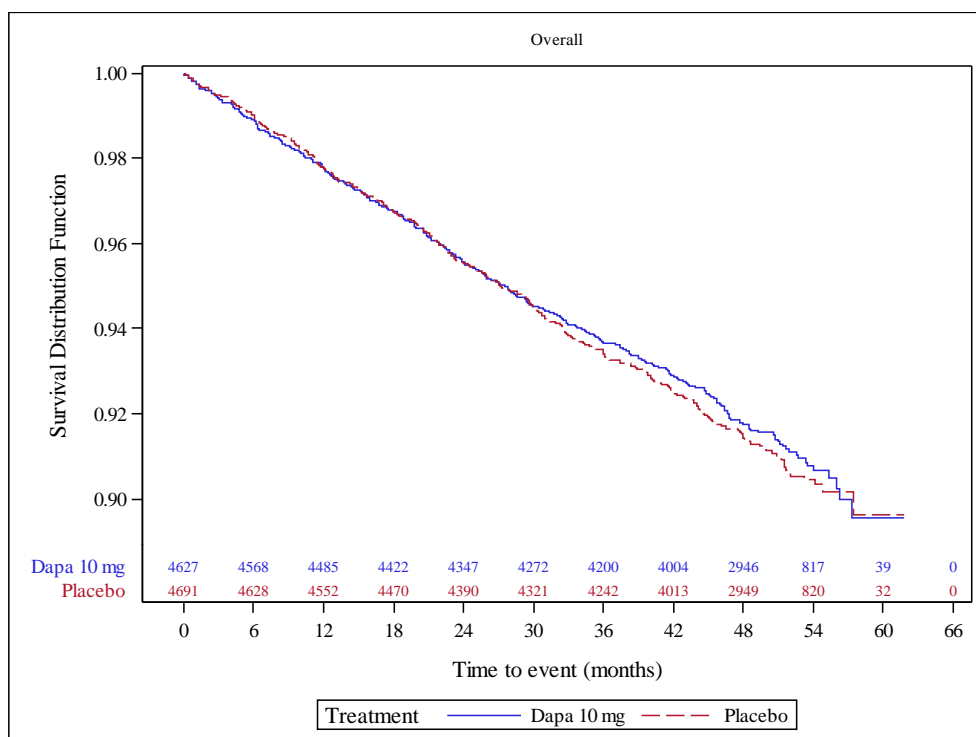


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für den ko-primären kombinierten Endpunkt MACE-3

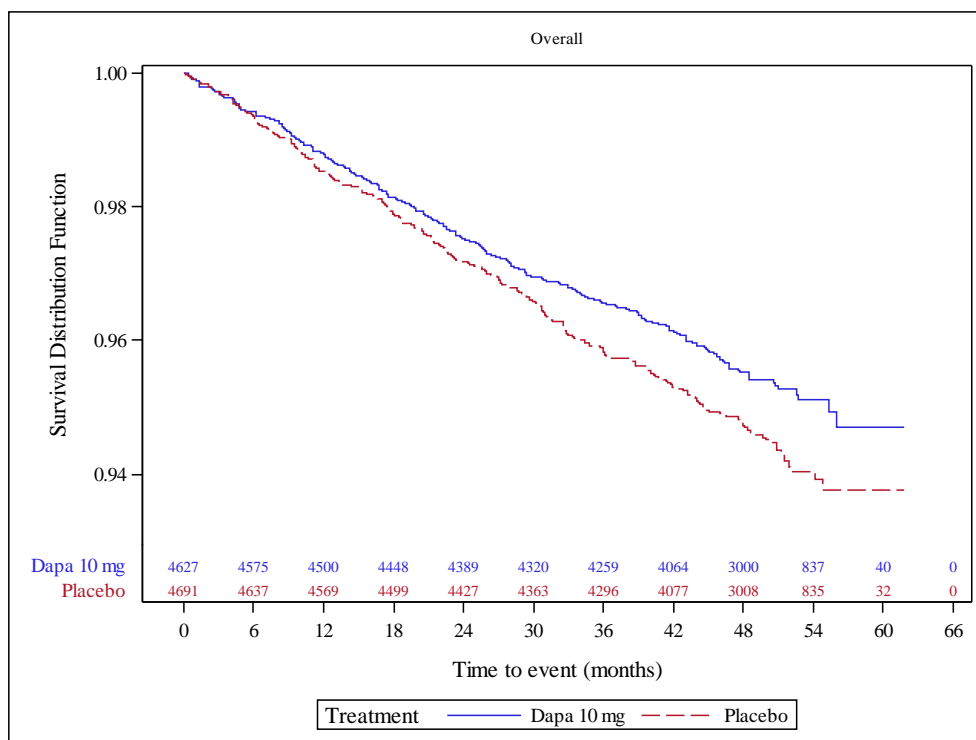


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)

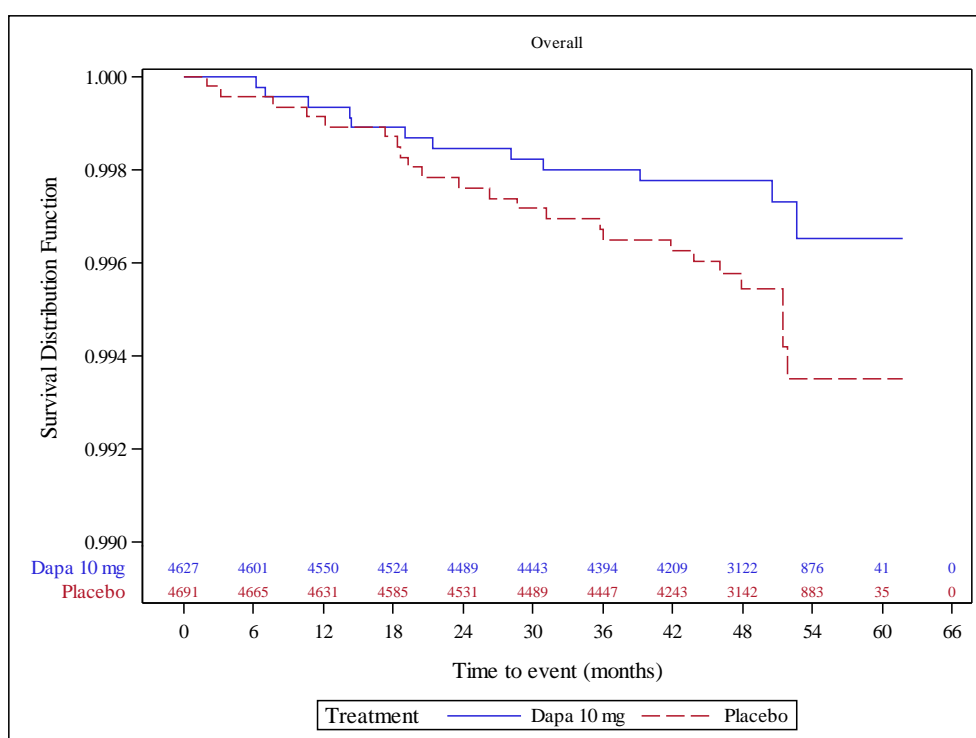


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Myokardinfarkt (tödlich)

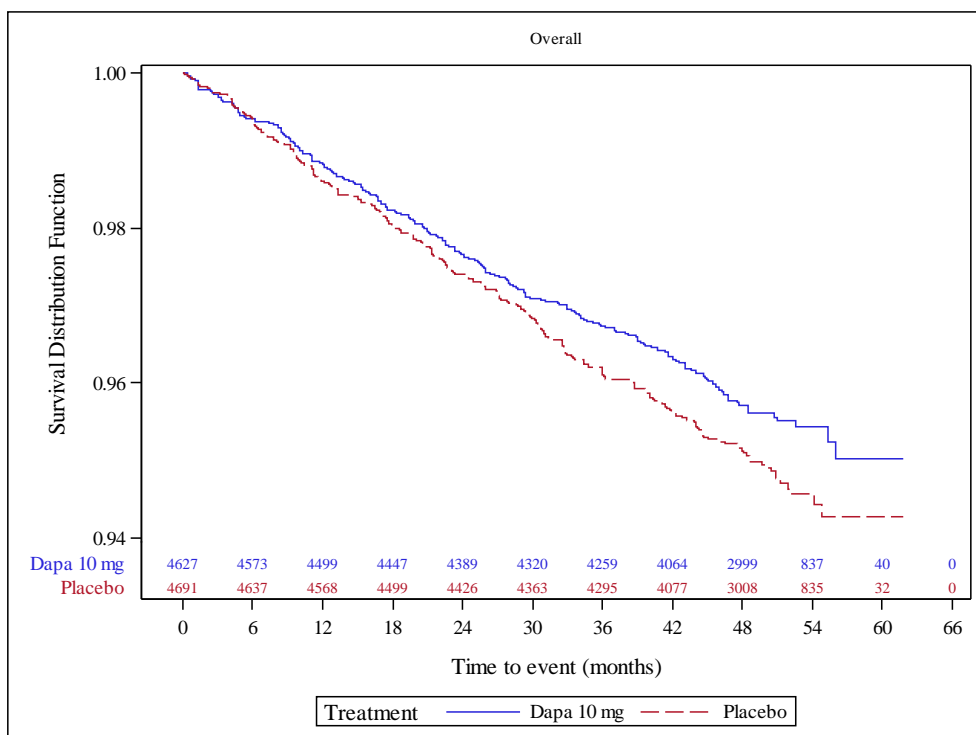


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Myokardinfarkt (nicht tödlich)

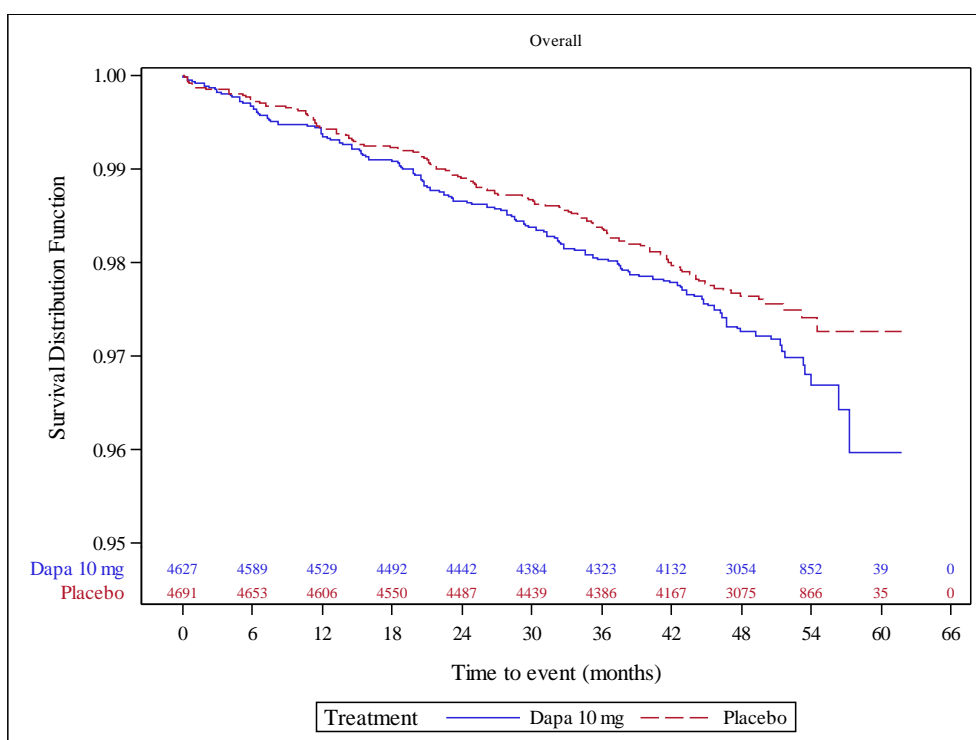


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)

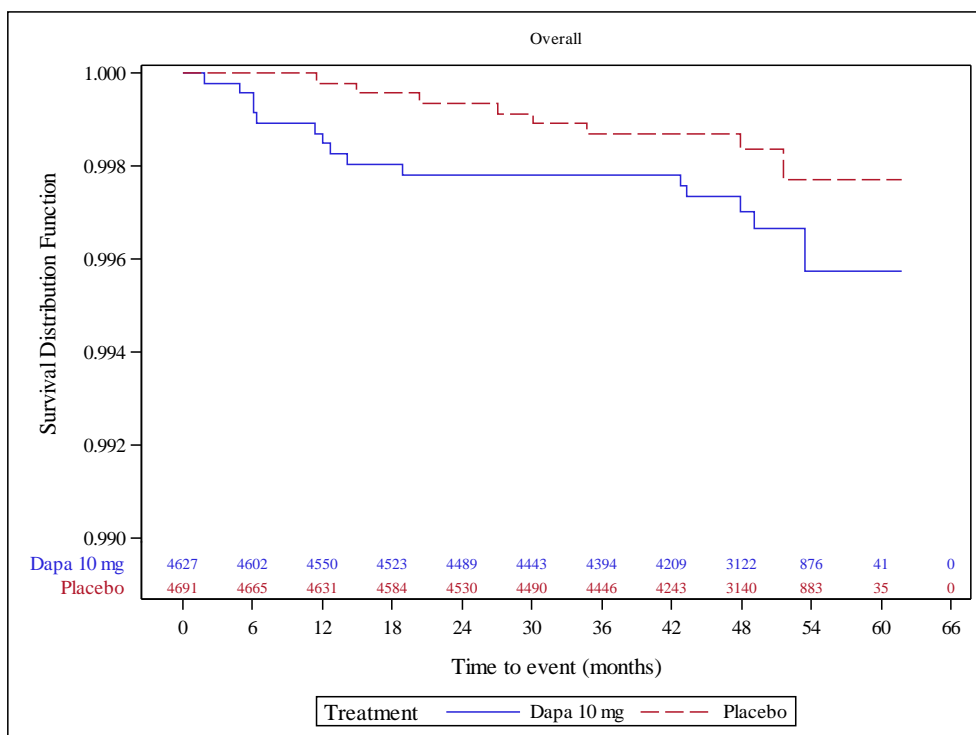


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für ischämischer Schlaganfall (tödlich)

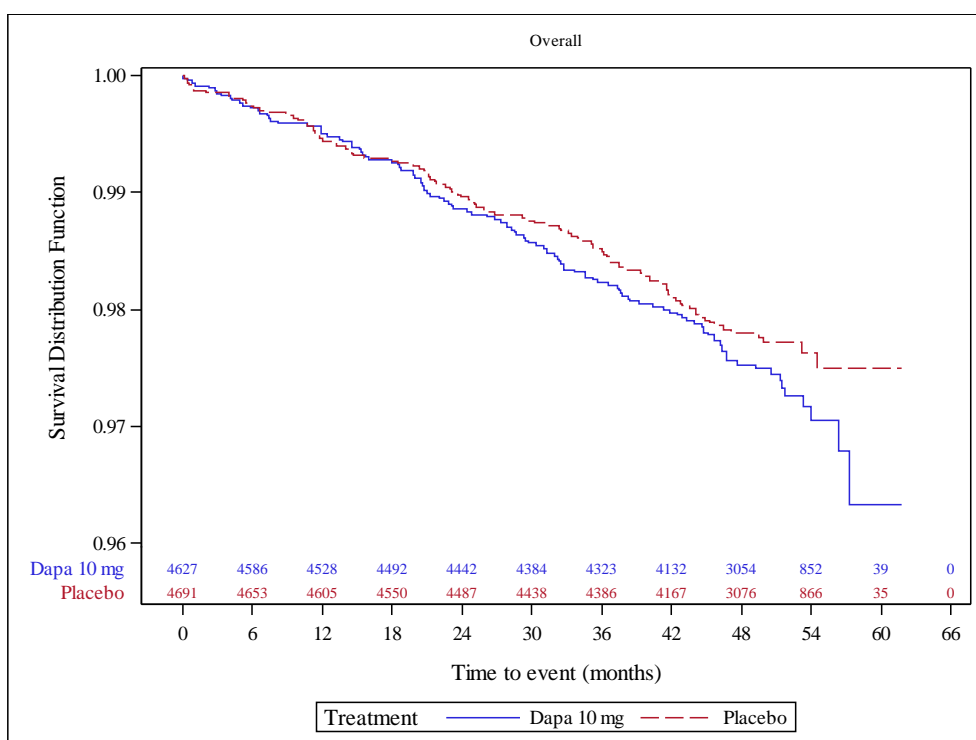


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für ischämischer Schlaganfall (nicht tödlich)

Tabelle 4-22: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität III aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris							
DECLARE-TIMI 58	4.627	66 (1,4)	3,5	4.691	72 (1,5)	3,8	0,94 [0,67; 1,31] 0,7045
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von koronarer Revaskularisation							
DECLARE-TIMI 58	4.627	376 (8,1)	20,9	4.691	345 (7,4)	18,9	1,12 [0,97; 1,29] 0,1353
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von nicht koronarer Revaskularisation							
DECLARE-TIMI 58	4.627	134 (2,9)	7,3	4.691	126 (2,7)	6,7	1,08 [0,85; 1,38] 0,5201
Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. a: p-Wert des Log-Rank-Tests CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care							

Für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,67; 1,31]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,7045).

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund koronarer Revaskularisation bzw. nicht koronarer Revaskularisation zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

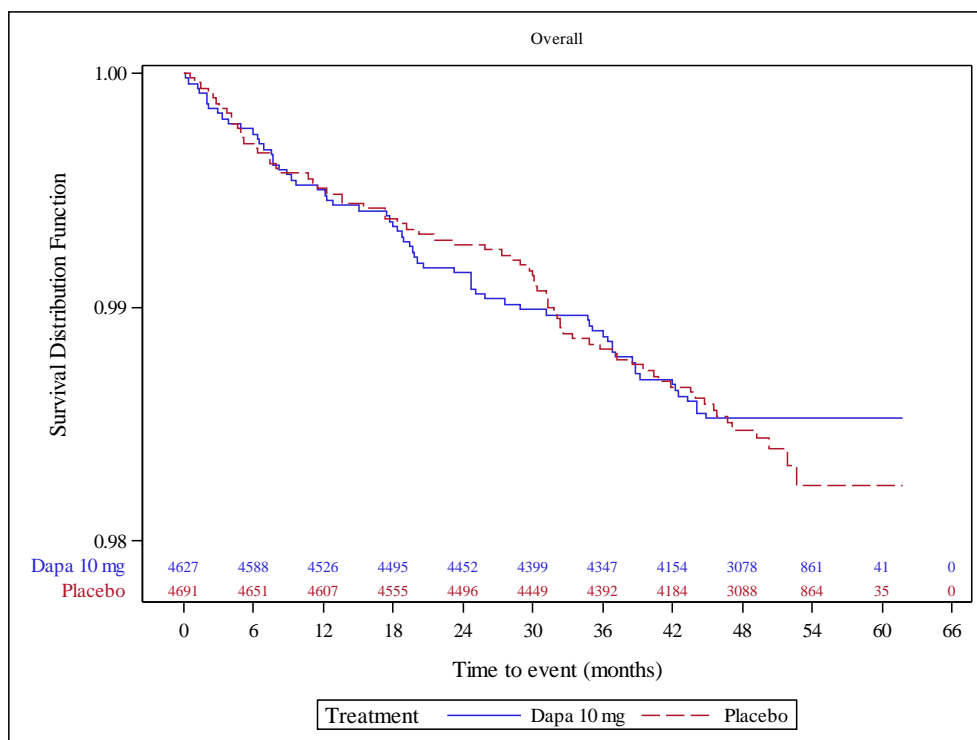


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris

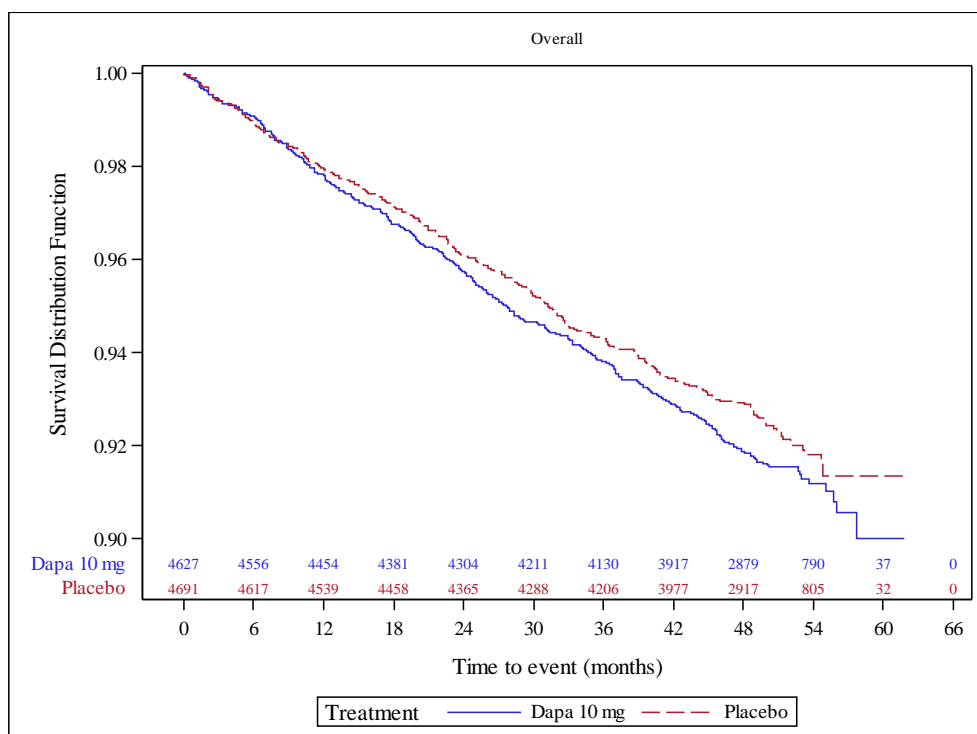


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von koronarer Revaskularisation

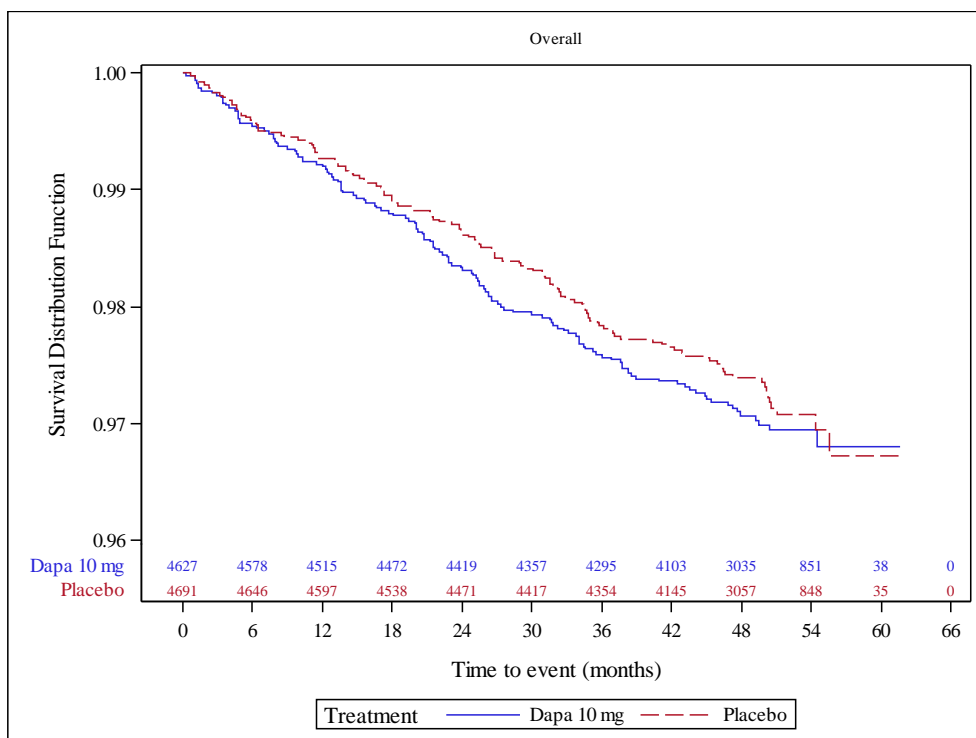


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von nicht koronarer Revaskularisation

Tabelle 4-23: Ergebnisse für jeglicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt)							
DECLARE-TIMI 58	4.627	138 (3,0)	4.691	129 (2,7)	1,08 [0,86; 1,37]; 0,5012	1,09 [0,85; 1,39]; 0,5012	0,00 [0,00; 0,01]; 0,5012
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

Hinsichtlich des Endpunkts jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt) trat bei 3,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 2,7% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,86; 1,37]; p-Wert: 0,5012).

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Senkung der Morbidität und Mortalität aufgrund von makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen sowie der Herzinsuffizienz durch eine adäquate Diagnostik und Therapie des T2DM und der assoziierten Risikofaktoren ist ein zentrales Ziel aktueller Leitlinienvorgaben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019; Arnett et al., 2019). Patienten mit Diabetes mellitus haben ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen, Frauen ein bis zu sechsfach erhöhtes Risiko (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Zahlen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes haben gezeigt, dass 26,0% der Frauen und 20,6% der Männer, die an einem diagnostizierten Diabetes mellitus leiden, als Langzeiterkrankung eine Herzkomplikation erleiden (Robert Koch Institut (RKI), 2011). Die NVL empfiehlt vorrangig, durch eine adäquate antihyperglykämische Einstellung einer Makroangiopathie vorzubeugen, wobei es langfristig das Auftreten von mikrovaskulären Ereignissen zu verringern gilt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Therapieempfehlungen der ADA und EASD betonen darüber hinaus die patientenindividuell zu optimierende Therapie unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele mit Fokus auf der Vermeidung kardialer und renaler Folgekomplikationen durch Nutzung spezifischer Wirkstoffgruppen (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019).

Die in dieser Studie erfassten Endpunkte spiegeln somit die in internationalen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen wider. Die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Renale Morbidität – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von renale Morbidität

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	<p>Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (sekundärer Endpunkt; FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ige Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m² (mittels CKD-EPI-Gleichung) • ESRD (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) • Nierentod oder kardiovaskulärer Tod <p>Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (explorativer Endpunkt; FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ige Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m² (mittels CKD-EPI-Gleichung) • ESRD (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) • Nierentod <p>Der kombinierte renale Endpunkt wird erreicht, sobald eines der oben gelisteten Ereignisse eintritt. Zusätzlich zu dem kombinierten renalen Endpunkt werden die Einzelkomponenten bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ige Reduzierung der eGFR, ESRD und Nierentod separat betrachtet.</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m² (FAS).</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$igen Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m² (mittels CKD-EPI-Gleichung)</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR ≥ 300 mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR ≥ 30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline</p> <p>Anteil an Patienten mit Rückbildung einer bestätigten anhaltenden Albuminurie definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder • Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie oder • Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/Normoalbuminurie <p>Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses in mg/g (mittels Repeated-Measurements-Analyse; FAS)</p> <p>Albumin und Kreatinin wurden mittels Urinanalyse durch das Zentrallabor ermittelt.</p>
<p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; FAS: Full Analysis Set; UACR: Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin</p>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renale Morbidität 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
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte renale Endpunkt bestehend aus den Komponenten bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ ige Reduzierung der eGFR zu eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ und/oder ESRD und/oder Nieren- oder kardiovaskulärer Tod war ein sekundärer Endpunkt der Studie DECLARE-TIMI 58. Für die Auswertung wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer dieser drei Komponenten betrachtet. Als weitere Analyse wird der kombinierte renale Endpunkt ohne Berücksichtigung der Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod präsentiert.

Zusätzlich zum kombinierten renalen Endpunkt werden die Einzelkomponenten separat betrachtet. Darüber hinaus wurde der Endpunkt renale Morbidität anhand der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eine eGFR $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ operationalisiert.

Als Sensitivitätsanalysen wurden die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR, einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR $\geq 300 \text{ mg/g}$) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline, einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline, der Anteil an Patienten mit Rückbildung einer bestätigten anhaltenden Albuminurie, sowie anhand der Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses in mg/g (mittels Repeated-Measurements-Analyse) operationalisiert.

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

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts^b							
DECLARE-TIMI 58	4.627	180 (3,9)	9,6	4.691	258 (5,5)	13,7	0,70 [0,58; 0,85] 0,0002
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts^b (ohne CV-Tod)							
DECLARE-TIMI 58	4.627	69 (1,5)	3,7	4.691	145 (3,1)	7,7	0,48 [0,36; 0,63] <0,0001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$igen Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 mL/min/1,73 m²							
DECLARE-TIMI 58	4.627	68 (1,5)	3,6	4.691	140 (3,0)	7,5	0,49 [0,36; 0,65] <0,0001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m²							
DECLARE-TIMI 58	4.627	55 (1,2)	2,9	4.691	112 (2,4)	5,9	0,49 [0,36; 0,68] <0,0001
Zeit bis zur ersten ESRD^c							
DECLARE-TIMI 58	4.627	1 (0,0)	0,1	4.691	6 (0,1)	0,3	0,17 [0,02; 1,42] 0,0628
Zeit bis zum Nierentod							
DECLARE-TIMI 58	4.627	1 (0,0)	0,1	4.691	4 (0,1)	0,2	0,25 [0,03; 2,24] 0,1809

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
<p>Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm.</p> <p>a: p-Wert des Log-Rank-Tests</p> <p>b: Der kombinierte renale Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigt anhaltenden $\geq 40\%$igen Reduzierung der eGFR, und/oder ESRD und/oder Nieren- oder kardiovaskulärer Tod.</p> <p>c: Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m²</p> <p>CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care</p>							

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts trat bei 3,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 5,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0002).

Für die Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (ohne CV-Tod) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,63]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $< 0,0001$). Hierbei trat bei 1,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein renales Ereignis auf bzw. bei 3,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Das Ergebnis entspricht einer 52%igen relativen Risikoreduktion für das Auftreten einer Nephropathie unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Bei der Betrachtung der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m² zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,65]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $< 0,0001$). Insgesamt trat bei 1,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 3,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Das Ergebnis entspricht einer 51%igen relativen Risikoreduktion unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m² erreichten 1,2% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 2,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe diesen Endpunkt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,68]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $< 0,0001$). Das Ergebnis entspricht einer 51%igen relativen Risikoreduktion für das neue Auftreten oder die Verschlechterung einer bestehenden Nephropathie unter

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Hinsichtlich der Zeit bis zum Nierentod (HR [95%-KI]: 0,25 [0,03; 2,24]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,1809) und Zeit bis zur ersten ESRD (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) (HR [95%-KI]: 0,17 [0,02; 1,42]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0628) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe verstarb ein Patient (0,0%) und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe vier Patienten (0,1%) aufgrund eines renalen Ereignisses.

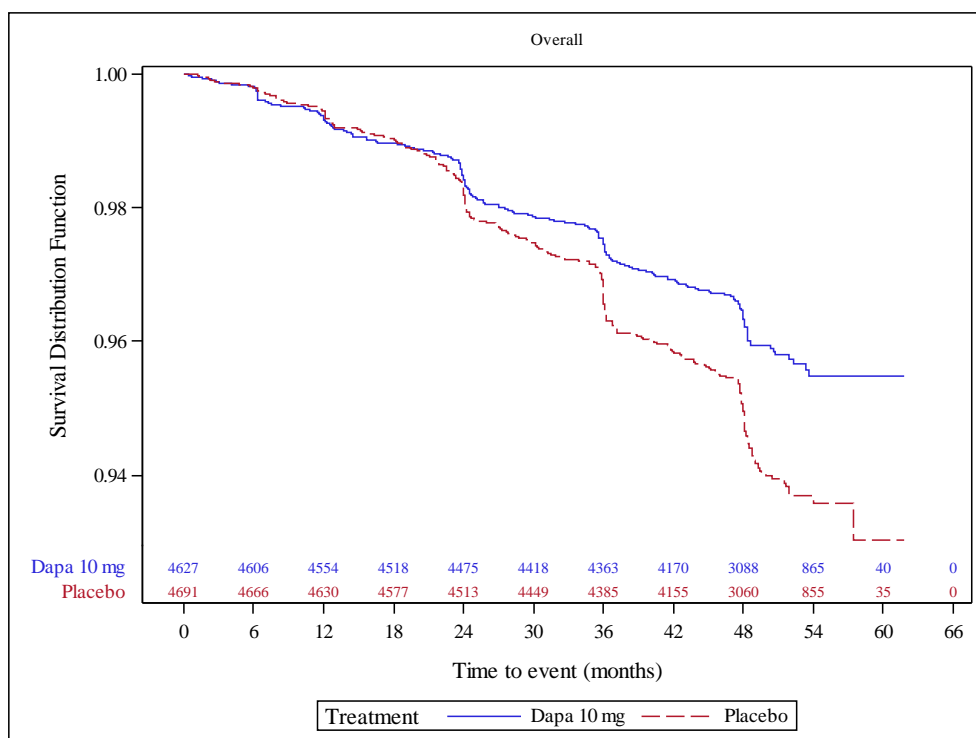


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für den kombinierten renalen Endpunkt

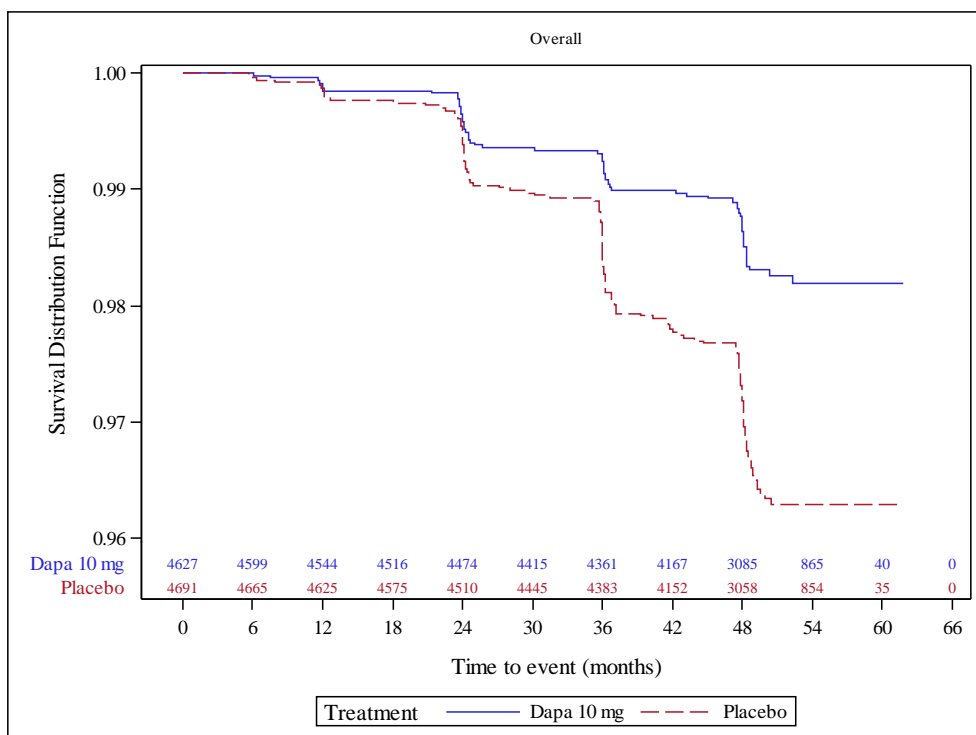
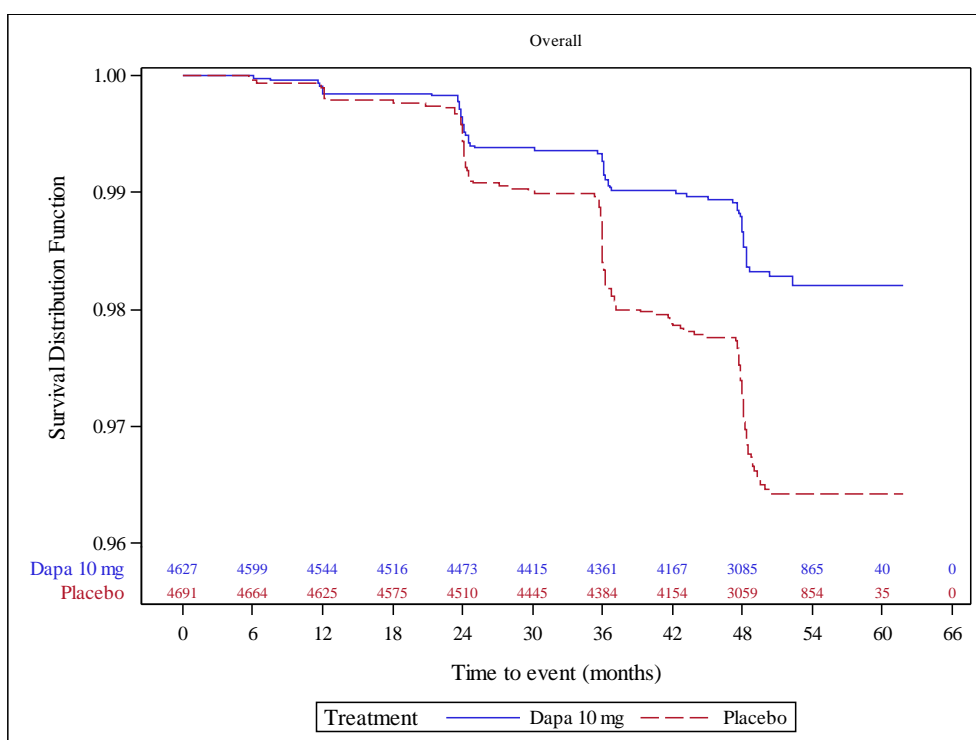


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für den kombinierten renalen Endpunkt (ohne CV-Tod)

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für die bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ ige Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m²

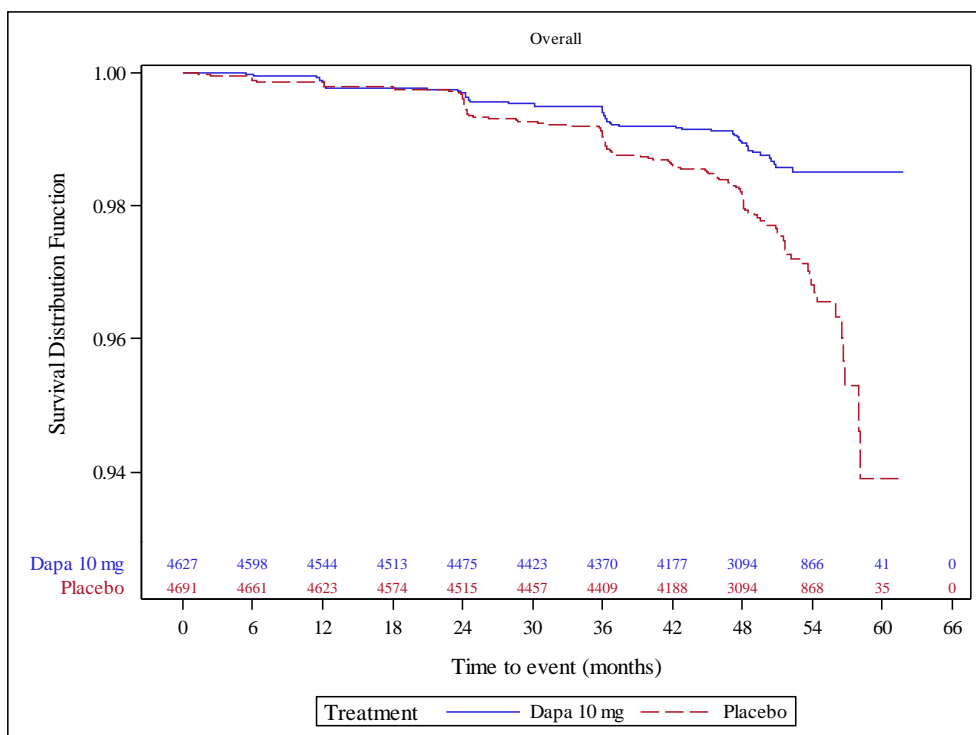


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $\text{eGFR} \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

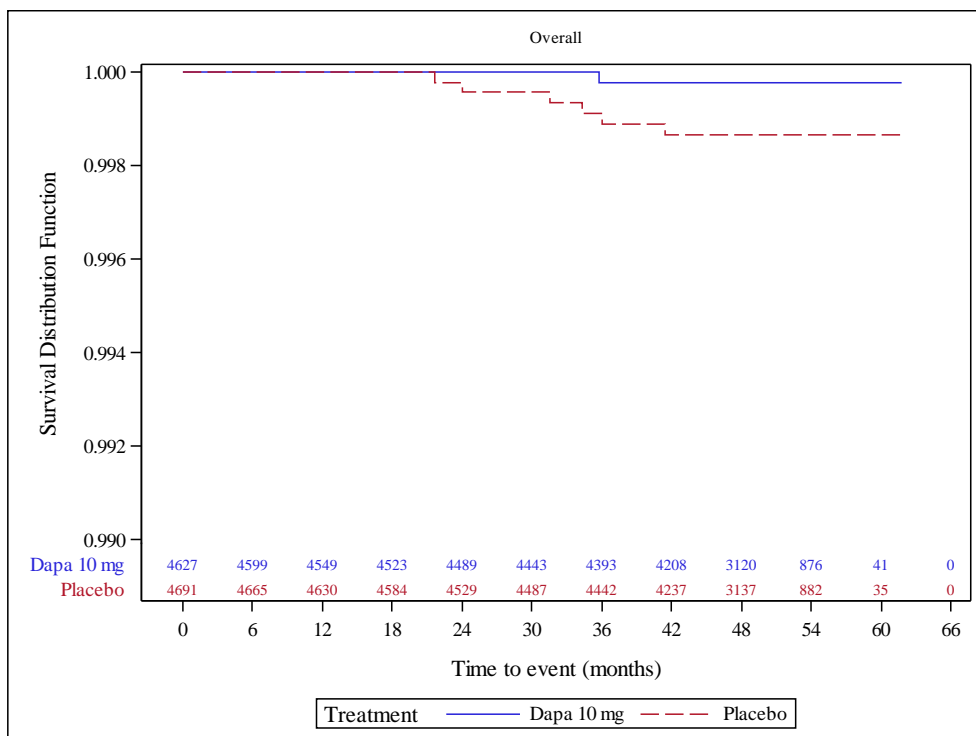


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für ESRD

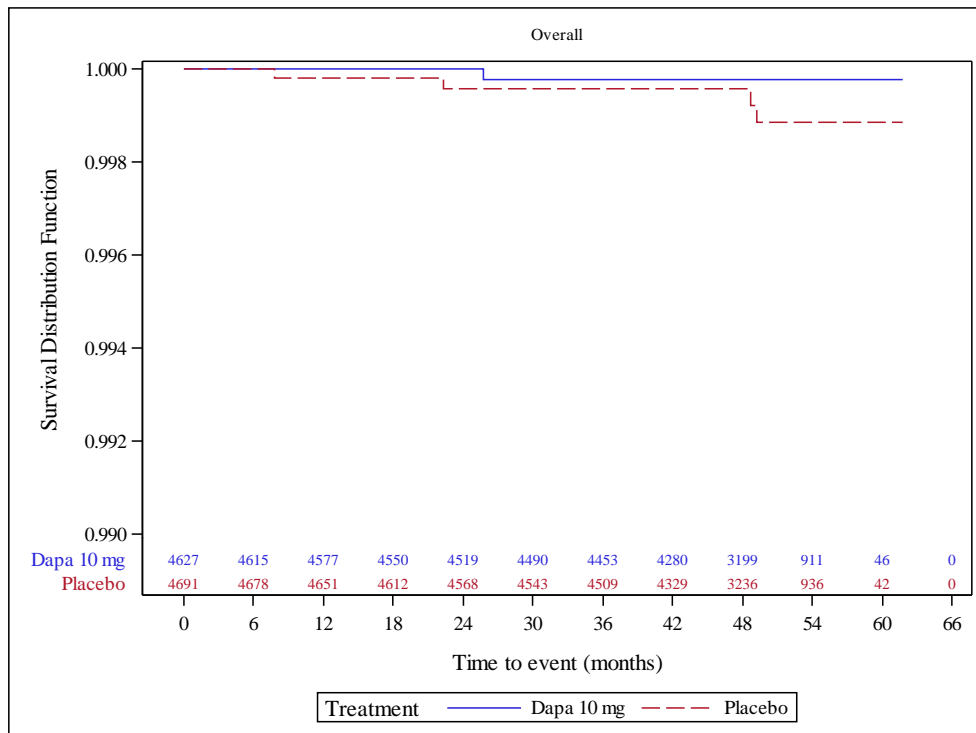


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Nierentod

Tabelle 4-27: Ergebnisse für renale Morbidität (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden ≥30%igen Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 mL/min/1,73 m²							
DECLARE-TIMI 58	4.627	171 (3,7)	9,2	4.691	269 (5,7)	14,5	0,63 [0,52; 0,77] <0,0001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR ≥300 mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline							
DECLARE-TIMI 58	4.243	89 (2,1)	5,2	4.306	188 (4,4)	11,1	0,48 [0,37; 0,61] <0,0001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR ≥30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline							
DECLARE-TIMI 58	3.120	434 (13,9)	36,9	3.161	537 (17,0)	46,5	0,80 [0,70; 0,91] 0,0005

Studie	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
<p>Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm.</p> <p>a: p-Wert des Log-Rank-Tests</p> <p>CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; UACR: Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin</p>							

Die Sensitivitätsanalysen zur renalen Morbidität zeigen durchweg statistisch signifikante gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m² zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,52; 0,77]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $< 0,0001$). Bei 3,7% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf, bzw. bei 5,7% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR ≥ 300 mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline trat bei 2,1% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 4,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,48 [0,37; 0,61]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $< 0,0001$).

Für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR ≥ 30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,91]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0005). Bei 13,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf bzw. bei 17,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe.

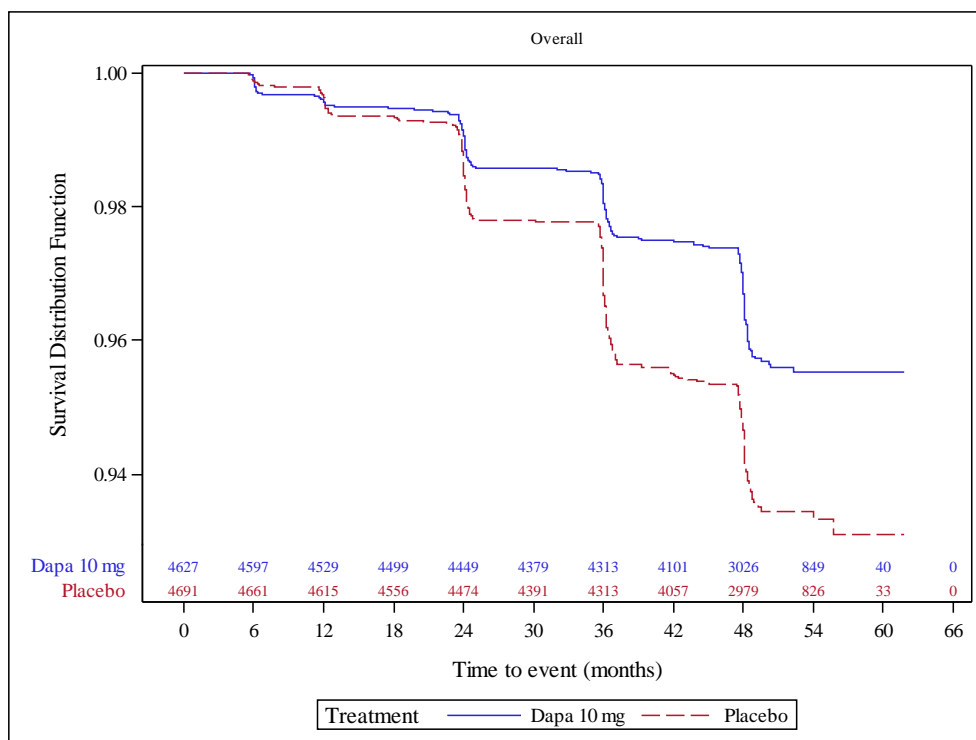


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für die bestätigte anhaltende $\geq 30\%$ ige Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m²

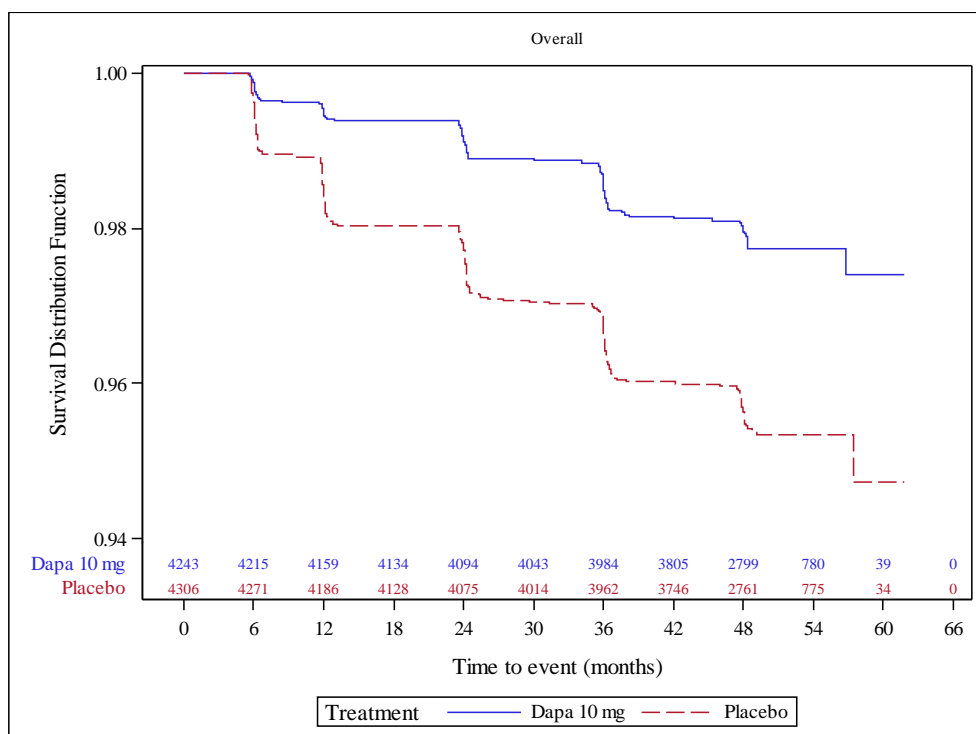


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für bestätigte anhaltende Makroalbuminurie (UACR ≥ 300 mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline

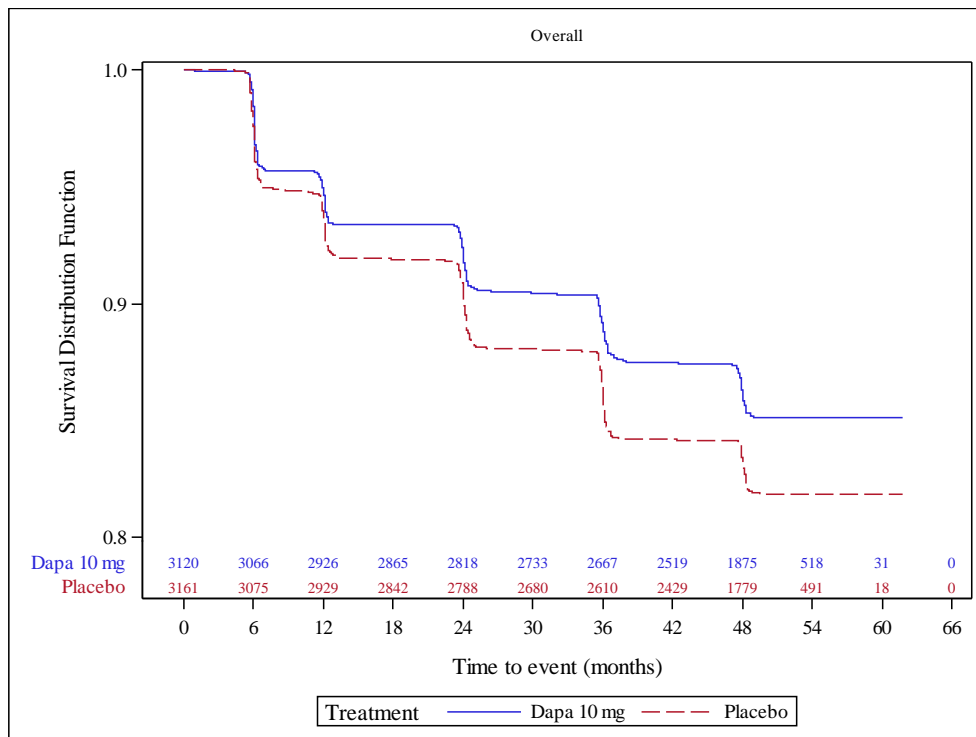


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für bestätigte anhaltende Albuminurie (UACR ≥ 30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline

Tabelle 4-28: Ergebnisse für renale Morbidität (Sensitivitätsanalysen II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie							
DECLARE-TIMI 58	1.123	427 (38,0)	1.145	331 (28,9)	1,32 [1,17; 1,48]; <0,0001	1,51 [1,27; 1,80]; <0,0001	0,09 [0,05; 0,13]; <0,0001
Anteil Patienten mit Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie							
DECLARE-TIMI 58	317	171 (53,9)	303	92 (30,4)	1,78 [1,46; 2,17]; <0,0001	2,69 [1,93; 3,74]; <0,0001	0,24 [0,16; 0,31]; <0,0001
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/Normoalbuminurie							
DECLARE-TIMI 58	1.440	598 (41,5)	1.448	423 (29,2)	1,42 [1,29; 1,57]; <0,0001	1,72 [1,47; 2,01]; <0,0001	0,12 [0,09; 0,16]; <0,0001

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie zeigten 38,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 28,9% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe eine Verbesserung. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,32 [1,17; 1,48]; p-Wert: <0,0001).

Für den Anteil an Patienten mit Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,78 [1,46; 2,17]; p-Wert: <0,0001). Bei 53,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe zeigte sich eine Verbesserung bzw. bei 30,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe.

Bezüglich des Anteils an Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/Normoalbuminurie zeigte sich bei 41,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe eine Verbesserung und bei 29,2% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,42 [1,29; 1,57]; p-Wert: <0,0001).

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungsunterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses in mg/g								
DECLARE-TIMI 58	Baseline	4.560	93,23 (317,75)	- (-)	4.609	104,18 (522,91)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 6	4.398	74,77 (304,33)	8,12 (5,10)	4.437	103,98 (352,01)	32,68 (5,08)	-24,56 [-35,51; -13,62]; <0,0001
	Monat 12	4.263	79,02 (307,95)	14,27 (5,81)	4.251	117,50 (417,77)	49,14 (5,80)	-34,88 [-48,27; -21,48]; <0,0001
	Monat 24	4.039	80,21 (283,07)	15,71 (5,91)	3.966	123,28 (427,52)	55,96 (5,93)	-40,25 [-54,03; -26,47]; <0,0001
	Monat 36	3.835	152,60 (3444,61)	91,68 (40,00)	3.710	145,77 (539,52)	84,06 (40,65)	7,61 [-103,82; 119,05]; 0,8934
	Monat 48	3.362	105,18 (443,12)	43,77 (8,38)	3.195	159,93 (568,35)	103,16 (8,52)	-59,39 [-81,05; -37,73]; <0,0001
Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, CV-Risiko, Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben. a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt CV: Kardiovaskulär; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care								

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)*

Hinsichtlich des Endpunkts Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses veränderte sich das Verhältnis bis Monat 48 um 43,77 mg/g im Mittel zu Studienbeginn innerhalb der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und um 103,16 mg/g innerhalb der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -59,39 [-81,05; -37,73]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich nahezu über den gesamten Studienverlauf.

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Senkung der Morbidität und Mortalität aufgrund von makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen durch eine adäquate Diagnostik und Therapie des T2DM und der assoziierten Risikofaktoren ist ein zentrales Ziel aktueller Leitlinienvorgaben (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019; Arnett et al., 2019). Ungefähr 42% der T2DM-Patienten in Deutschland leiden an einer Nephropathie, die letztendlich zu einem Nierenversagen führen kann. Nierenversagen aufgrund einer diabetischen Nephropathie ist einer der häufigsten Gründe für eine Dialyse (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Die NVL empfiehlt vorrangig, durch eine adäquate antihyperglykämische Einstellung einer Makroangiopathie vorzubeugen, wobei es langfristig das Auftreten von mikrovaskulären Ereignissen zu verringern gilt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Therapieempfehlungen der ADA und EASD betonen darüber hinaus die patientenindividuell zu optimierende Therapie unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele mit Fokus auf der Vermeidung kardialer und renaler Folgekomplikationen durch Nutzung spezifischer Wirkstoffgruppen (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019).

Die in der Studie DECLARE-TIMI 58 erfassten Endpunkte spiegeln somit die in der NVL enthaltenen Empfehlungen wider. Auch die aktuellen Therapieempfehlungen der ADA/EASD stellen die Vermeidung eines neuen Auftretens oder der Verschlechterung einer existierenden Nephropathie, neben der Vermeidung kardialer Ereignisse, in den Vordergrund der Therapieziele bei T2DM (Davies et al., 2018). Die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Hospitalisierung – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung (inklusive elektiver Hospitalisierungen) (FAS)
FAS: Full Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung 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
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Hospitalisierung wurde in der Studie DECLARE-TIMI 58 anhand des Anteils der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung aus jeglichem Grund inklusive elektiver Hospitalisierungen operationalisiert.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Eine

statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hospitalisierung ist somit niedrig.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Hospitalisierung aus jeglichem Grund							
DECLARE-TIMI 58	4.627	1644 (35,5)	4.691	1836 (39,1)	0,91 [0,86; 0,96]; 0,0003	0,86 [0,79; 0,93]; 0,0003	-0,04 [-0,06; -0,02]; 0,0003
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

Bezüglich des Anteils an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,91 [0,86; 0,96]; p-Wert: 0,0003). Innerhalb der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurden 35,5% Patienten stationär behandelt, während es in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe 39,1% der Patienten waren.

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

T2DM-Patienten werden in Deutschland sowohl ambulant als auch stationär wegen symptomatischer und schwerwiegender Ereignisse wie Hypoglykämien oder Folgeerkrankungen des T2DM versorgt. Hospitalisierungen schränken Patienten erheblich in der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten ein. Der mögliche Einfluss der Region auf den Endpunkt Hospitalisierung wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht. Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, sodass die Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.5 Gewichtsveränderung – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	<p>Absolute Veränderung des Körpergewichts in kg (mittels Repeated-Measurements-Analyse; explorativer Endpunkt; FAS).</p> <p>Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangsgewicht (explorativer Endpunkt; FAS).</p> <p>Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangsgewicht (explorativer Endpunkt; FAS).</p> <p>Das Körpergewicht der Patienten wurde von dem Zentrenpersonal mittels einer digitalen Präzisionswaage erfasst, dabei wurde das Gewicht (in kg) auf eine Nachkommastelle genau dokumentiert. Die Gewichtserfassung erfolgte zu jeder Visite und unter Verwendung leichter Bekleidung ohne Schuhe, mit entleerter Blase.</p>
FAS: Full Analysis Set	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gewichtsveränderung wird als Veränderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Studienende (mittels Repeated-Measurements-Analyse) gemessen. Darüber hinaus wurde die Gewichtsveränderung operationalisiert anhand des Anteils an Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5% bzw. 10% nach drei Jahren im Vergleich zum Ausgangsgewicht. Das Körpergewicht der Patienten wurde von dem Zentrenpersonal mittels einer digitalen Präzisionswaage erfasst, dabei wurde das Gewicht (in kg) auf eine Nachkommastelle genau dokumentiert. Die Gewichtserfassung erfolgte zu jeder Visite und unter Verwendung leichter Bekleidung ohne Schuhe, mit entleerter Blase.

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

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

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungsunterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des Körpergewichts in kg								
DECLARE-TIMI 58	Baseline	4.627	92,96 (19,57)	- (-)	4.691	92,14 (19,95)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 6	4.509	90,87 (19,20)	-2,05 (0,09)	4.556	91,67 (19,83)	-0,40 (0,09)	-1,65 [-1,84; -1,45]; <0,0001
	Monat 12	4.387	90,39 (19,06)	-2,49 (0,09)	4.398	91,55 (19,84)	-0,61 (0,09)	-1,88 [-2,07; -1,68]; <0,0001
	Monat 24	4.191	89,94 (18,89)	-2,79 (0,09)	4.151	91,25 (19,69)	-0,86 (0,09)	-1,94 [-2,14; -1,74]; <0,0001
	Monat 36	4.014	89,28 (18,74)	-3,29 (0,09)	3.911	90,65 (19,66)	-1,25 (0,09)	-2,04 [-2,24; -1,83]; <0,0001
	Monat 48	3.544	89,51 (18,79)	-3,65 (0,09)	3.413	90,57 (19,71)	-1,61 (0,09)	-2,04 [-2,25; -1,83]; <0,0001
Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, CV-Risiko, Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben. a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt CV: Kardiovaskulär; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care								

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

Bei den Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurde von Studienbeginn zu Monat 48 im Mittel eine Gewichtsreduktion um 3,65 kg und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe eine Gewichtsreduktion um -1,61 kg erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -2,04 [-2,25; -1,83]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 3 Jahren							
DECLARE-TIMI 58	4.014	1.421 (35,4)	3.911	771 (19,7)	1,80 [1,66; 1,94]; <0,0001	2,23 [2,02; 2,47]; <0,0001	0,16 [0,14; 0,18]; <0,0001
Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 3 Jahren							
DECLARE-TIMI 58	4.014	363 (9,0)	3.911	207 (5,3)	1,71 [1,45; 2,02]; <0,0001	1,78 [1,49; 2,12]; <0,0001	0,04 [0,03; 0,05]; <0,0001
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

Nach drei Jahren zeigten 35,4% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%, während es in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe 19,7% der Patienten waren. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,80 [1,66; 1,94]; p-Wert: <0,0001).

Für die Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach drei Jahren zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,71 [1,45; 2,02]; p-Wert: <0,0001). 9,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe, bzw. 5,3% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe zeigten nach drei Jahren eine Gewichtsreduktion von mindestens 10%.

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

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie DECLARE-TIMI 58 hatten etwa 60% der Patienten in beiden Studienarmen als Ausgangswert einen BMI ≥ 30 kg/m². Auch die Auswertung der Teilnehmer eines Disease Management Programmes einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 zeigt eine hohe Rate an übergewichtigen T2DM-Patienten (Hagen et al., 2011). Vor allem für übergewichtige Patienten mit T2DM spielt die Gewichtsreduktion in ihrer Therapie eine mindestens genauso wichtige Rolle wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010; Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG) et al., 2014). In einer placebokontrollierten klinischen Studie mit übergewichtigen T2DM-Patienten zeigte sich, dass eine Gewichtsreduktion mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und des Selbstwertgefühls assoziiert ist (Parikh et al., 2013). Zudem kann die Gewichtsreduktion einen positiven Einfluss in Bezug auf die Vermeidung des metabolischen Syndroms und die Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Folgeereignissen haben (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019).

Als Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit T2DM nennt die NVL für die Gewichtsabnahme bei Übergewicht eine Gewichtsreduktion um etwa 5% bei Patienten mit einem BMI zwischen 27 und 35 kg/m² und eine Reduktion um mehr als 10% für Patienten mit einem höheren BMI. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde neben der absoluten Veränderung des Körpergewichts auch der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des Körpergewichts um mindestens 5% bzw. 10% erfuhren, untersucht.

Der in dieser Studie erfasste Endpunkt spiegelt somit die in der NVL enthaltenen Empfehlungen wider. Die Operationalisierungen des Endpunkts entsprechen damit der in deutschen Leitlinien festgelegten Behandlungspraxis. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Veränderung des Blutdrucks – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Veränderung des Blutdrucks

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	<p>Änderung des systolischen Blutdrucks in mmHg (mittels Repeated-Measurements-Analyse; explorativer Endpunkt; FAS).</p> <p>Änderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg (mittels Repeated-Measurements-Analyse; explorativer Endpunkt; FAS).</p> <p>Der Blutdruck wurde zu jeder Visite erfasst. Die Vitalzeichen wurden nach einer 5-minütigen Ruhepause des Patienten in einer sitzenden Position bestimmt. Für jede vorgeschriebene Blutdruckmessung wurden jeweils zwei Messungen im Abstand von 5 Minuten durchgeführt.</p>
FAS: Full Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Blutdrucks 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
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Veränderung des Blutdrucks wurde als Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn bis Studienende (mittels Repeated-Measurements-Analyse) gemessen. Der Blutdruck wurde zu jeder Visite erfasst. Die Vitalzeichen wurden nach einer 5-minütigen Ruhepause des Patienten in einer sitzenden Position bestimmt. Für jede vorgeschriebene Blutdruckmessung wurden jeweils zwei Messungen im Abstand von fünf Minuten durchgeführt.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung des Blutdrucks ist somit niedrig.

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

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Veränderung des Blutdrucks aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungsunterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg								
DECLARE-TIMI 58	Baseline	4.627	135,59 (15,06)	- (-)	4.691	135,41 (15,10)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 6	4.507	132,63 (15,18)	-2,71 (0,23)	4.554	135,69 (15,90)	0,35 (0,23)	-3,06 [-3,59; -2,53]; <0,0001
	Monat 12	4.386	132,67 (15,25)	-2,69 (0,23)	4.396	135,52 (15,61)	0,15 (0,23)	-2,85 [-3,39; -2,30]; <0,0001
	Monat 24	4.193	132,56 (15,32)	-2,78 (0,24)	4.150	135,62 (15,86)	0,26 (0,24)	-3,04 [-3,62; -2,46]; <0,0001
	Monat 36	4.014	132,61 (15,34)	-2,72 (0,25)	3.910	135,22 (15,68)	-0,24 (0,25)	-2,48 [-3,09; -1,87]; <0,0001
	Monat 48	3.536	132,62 (14,90)	-2,66 (0,26)	3.408	135,19 (15,40)	-0,24 (0,26)	-2,42 [-3,05; -1,78]; <0,0001
Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg								
DECLARE-TIMI 58	Baseline	4.627	78,23 (8,96)	- (-)	4.691	78,11 (9,05)	- (-)	- [-; -]; -

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

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

Studie	Visite	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungsunterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
	Monat 6	4.507	76,89 (9,04)	-1,35 (0,13)	4.554	77,92 (9,19)	-0,27 (0,13)	-1,08 [-1,41; -0,76]; <0,0001
	Monat 12	4.386	76,78 (8,95)	-1,44 (0,13)	4.396	77,59 (9,10)	-0,63 (0,13)	-0,82 [-1,15; -0,49]; <0,0001
	Monat 24	4.193	76,63 (9,10)	-1,61 (0,13)	4.150	77,31 (9,27)	-0,92 (0,14)	-0,69 [-1,03; -0,35]; <0,0001
	Monat 36	4.014	76,37 (9,16)	-1,86 (0,14)	3.910	76,69 (9,22)	-1,57 (0,14)	-0,28 [-0,63; 0,07]; 0,1154
	Monat 48	3.536	75,96 (9,02)	-2,26 (0,14)	3.408	76,31 (9,08)	-1,91 (0,15)	-0,35 [-0,72; 0,02]; 0,0632
<p>Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, CV-Risiko, Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben.</p> <p>a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>CV: Kardiovaskulär; FAS: Full Analysis Set; LS: Least Square; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care</p>								

Hinsichtlich des systolischen Blutdrucks zeigte sich eine Veränderung um -2,66 mmHg im Mittel von Studienbeginn zu Monat 48 in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und um -0,24 mmHg in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -2,42 [-3,05; -1,78]; p-Wert: <0,0001; SMD [95%-KI]: -0,16 [-0,21; -0,11]). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf.

Für die Veränderung des diastolischen Blutdrucks zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,35 [-0,72; 0,02]; p-Wert: 0,0632). Bei den Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe veränderte sich der diastolische Blutdruck um -2,26 mmHg im Mittel von Studienbeginn zu Monat 48 und bei den Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe um -1,91 mmHg.

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Sowohl Diabetes als auch Hypertonie sind etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren (Strain & Paldanius, 2018; Williams et al., 2018). Aktuelle Leitlinien nennen die arterielle Hypertonie unter den mit T2DM häufig assoziierten Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität aufgrund von makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019). Bei den Orientierungsgrößen für die individuellen Therapieziele empfiehlt die NVL einen systolischen Blutdruck von <140 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von 80 mmHg, während die ADA-Leitlinie den Zielblutdruck vom Ausmaß des kardiovaskulären Risikos abhängig macht (höheres Risiko: <130/80 mmHg; niedrigeres Risiko: <140/90 mmHg) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; American Diabetes Association (ADA), 2019).

In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden die Vitalzeichen nach einer 5-minütigen Ruhepause des Patienten in einer sitzenden Position erhoben. Für jede vorgeschriebene Blutdruckmessung wurden jeweils zwei Messungen im Abstand von fünf Minuten durchgeführt und die Ergebnisse gemittelt. Dies entspricht den Empfehlungen der Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. & Deutsche Hochdruck Liga e.V. DHL®, 2013). Der in dieser Studie erfasste Endpunkt spiegelt

somit die in den Leitlinien enthaltenen Empfehlungen wider, sodass die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.7 Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Anteil an Patienten mit mindestens einer chirurgischen Amputation oder ähnlichem Ereignis (explorativer Endpunkt; FAS). Anteil an Patienten mit mindestens einer peripheren Revaskularisation/ Extremitätenischämie (peripheral revascularisation and/or limb ischaemic event) (explorativer Endpunkt; FAS). Anteil an Patienten mit mindestens einer Laserbehandlung und/oder intraokularen Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie (explorativer Endpunkt; FAS).
FAS: Full Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität 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
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Als gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität wurde in der Studie DECLARE-TIMI 58 der Anteil an Patienten mit einer chirurgischen Amputation oder ähnlichem Ereignis, einer peripheren Revaskularisation/Extremitätenischämie sowie der Anteil an Patienten mit einer Laserbehandlung und/oder intraokularen Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie operationalisiert.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität ist somit niedrig.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Chirurgische Amputation oder ähnliches Ereignis							
DECLARE-TIMI 58	4.627	59 (1,3)	4.691	63 (1,3)	0,95 [0,67; 1,35]; 0,7732	0,95 [0,66; 1,36]; 0,7732	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,7732
Periphere Revaskularisation/Extremitätenischämie							
DECLARE-TIMI 58	4.627	153 (3,3)	4.691	166 (3,5)	0,93 [0,75; 1,16]; 0,5381	0,93 [0,75; 1,17]; 0,5381	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5379
Laserbehandlung und/oder intraokuläre Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie							
DECLARE-TIMI 58	4.627	67 (1,4)	4.691	49 (1,0)	1,39 [0,96; 2,00]; 0,0804	1,39 [0,96; 2,02]; 0,0804	0,00 [0,00; 0,01]; 0,0793
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

Hinsichtlich des Endpunkts chirurgische Amputationen trat bei 1,3% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 1,3% der Patienten der

Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,67; 1,35]; p-Wert: 0,7732).

Für den Endpunkt periphere Revaskularisation/Extremitätenischämie zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,75; 1,16]; p-Wert: 0,5381). Bei 3,3% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf bzw. bei 3,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe.

Bezüglich des Endpunkts Laserbehandlung und/oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie trat bei 1,4% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 1,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,39 [0,96; 2,00]; p-Wert: 0,0804).

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die diabetische Neuropathie kann, vor allem im Zusammenhang mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), zum diabetischen Fußsyndrom und letztendlich zur Amputation führen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). In Deutschland werden pro Jahr etwa 8.500 Majoramputationen sowie 30.400 Minoramputationen bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Maßgeblich ist dabei die pAVK, deren Vorliegen das Amputationsrisiko erheblich erhöht. Primäre Therapieoption bei Diabetes-Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie ist die (endovaskuläre) Revaskularisation (Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) - Gesellschaft für Gefäßmedizin & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015; Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Nationale und internationale Leitlinien befassen sich mit der Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms bei T2DM (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; American Diabetes Association (ADA), 2019).

Die diabetische Retinopathie gehört zu den mikrovaskulären Folgekomplikationen von Diabetes mellitus (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015b). Die Prävalenz einer Retinopathie

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoubletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoubletten)

bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt bei etwa 20 % (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Zur diabetischen Retinopathie wurde eine nationale Versorgungsleitlinie veröffentlicht, die die Relevanz dieser Folgekomplikation im deutschen Versorgungskontext hervorhebt (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2010). Auch internationale Leitlinien betonen die gravierenden Folgen der diabetischen Retinopathie und die daraus folgende Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung (American Diabetes Association (ADA), 2019).

Die in der Studie DECLARE-TIMI 58 erfassten Endpunkte zu Folgekomplikationen spiegeln die in den aktuellen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen wider. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 Beginn einer Insulintherapie – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Beginn einer Insulintherapie

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Anteil an Patienten, die eine Insulintherapie erhalten, bei Patienten, die zu Studienbeginn noch keine Insulintherapie erhalten haben (explorativer Endpunkt; FAS).
FAS: Full Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Beginn einer Insulintherapie 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
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Als Beginn einer Insulintherapie wurde in der Studie DECLARE-TIMI 58 der Anteil an Patienten, die eine Insulintherapie erhalten, bei Patienten, die zu Studienbeginn noch keine Insulintherapie erhalten haben, operationalisiert.

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

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Beginn einer Insulintherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Beginn einer Insulintherapie							
DECLARE-TIMI 58	2.748	403 (14,7)	2.868	804 (28,0)	0,52 [0,47; 0,58]; <0,0001	0,44 [0,39; 0,50]; <0,0001	-0,13 [-0,15; -0,11]; <0,0001
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

Von den Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin verwendet hatten, begannen 14,7% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe, bzw. 28,0% Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe eine Insulintherapie. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,52 [0,47; 0,58]; p-Wert: <0,0001).

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Eine Insulintherapie wird begonnen, wenn Lebensstiländerungen oder orale Antidiabetika nicht ausreichen, um das individuelle Therapieziel zu erreichen, oder wenn orale Antidiabetika kontraindiziert sind (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Allerdings birgt Insulin das Risiko von gravierenden Nebenwirkungen, vor allem Hypoglykämien. Weitere Nachteile sind eine mögliche Gewichtszunahme, die Notwendigkeit von Injektionen, häufige Anpassungen und die Überwachung des Glukosespiegels (Davies et al., 2018). Die aktuellen Therapieempfehlungen von ADA und EASD geben bei den meisten Patienten, denen eine orale Antidiabetes-Therapie nicht ausreicht, GLP-1-Rezeptoragonisten den Vorzug vor Insulin (Davies et al., 2018). Die NVL nennt die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie als eines der Behandlungsziele (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dadurch ist die Relevanz des Beginns einer Insulintherapie im deutschen Versorgungskontext gegeben.

Der mögliche Einfluss der Region auf den Endpunkt Beginn einer Insulintherapie wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht. Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, sodass die Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.9 Schwere Hypoglykämien– RCT

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

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von schwere Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	<p>Anteil an Patienten mit einer schweren Hypoglykämie^{a, b} (explorativer Endpunkt; FAS).</p> <p>Anteil an Patienten mit einer Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte^b (explorativer Endpunkt; FAS).</p> <p>Anteil an Patienten mit einer schweren Hypoglykämie^a oder einer Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte (explorativer Endpunkt; FAS).</p> <p>Absolute Änderung des HbA1c-Wertes (mittels Repeated-Measurements-Analyse, explorativer Endpunkt; FAS)</p>
<p>a: Schwere Hypoglykämien wurden laut SAP definiert als symptomatische Hypoglykämien, bei denen aufgrund einer starken Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens äußere Hilfe notwendig ist, und die nach Glukose- oder Glucagon-Gabe rasch abklingen. Plasma-Glukosemessungen sind während eines solchen Ereignisses möglicherweise nicht verfügbar, aber die neurologische Erholung, die auf die Wiederherstellung der Plasma-Glukose auf den Normzustand zurückzuführen ist, wird als hinreichender Beweis dafür angesehen, dass das Ereignis durch eine zu geringe Blutzuckerkonzentration verursacht wurde.</p> <p>b: Ein Ereignis konnte sowohl als schwere Hypoglykämie als auch als Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte, gewertet werden.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; SAP: Statistischer Analyseplan</p>	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hypoglykämien werden in der Studie DECLARE-TIMI 58 anhand des Anteils der Patienten mit einer schweren Hypoglykämie, einer Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte und

anhand des Anteils der Patienten mit einer schweren Hypoglykämie oder einer Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte, operationalisiert. Schwere Hypoglykämien sind im Protokoll definiert als symptomatische Hypoglykämien, bei denen aufgrund einer starken Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens äußere Hilfe notwendig ist, und die nach Glukose- oder Glucagon-Gabe rasch abklingen. Plasma-Glukosemessungen sind während eines solchen Ereignisses möglicherweise nicht verfügbar, aber die neurologische Erholung, die auf die Wiederherstellung der Plasma-Glukose auf den Normzustand zurückzuführen ist, wird als hinreichender Beweis dafür angesehen, dass das Ereignis durch eine zu geringe Blutzuckerkonzentration verursacht wurde. Hypoglykämien oder Symptome einer Hypoglykämie sollten laut Studienprotokoll nur im elektronischen Case Report Form (eCRF) berichtet werden, falls ein Ereignis die Definition einer schweren Hypoglykämie bzw. den Kriterien eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses erfüllte oder zum Abbruch der Studienmedikation führte.

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle wurde als Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Studienende (mittels Repeated-Measurements-Analyse) gemessen und wird herangezogen, um eine klinische Bewertung der Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle zu ermöglichen.

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

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Schwere Hypoglykämien^a							
DECLARE-TIMI 58	4.627	27 (0,6)	4.691	52 (1,1)	0,53 [0,33; 0,84]; 0,0066	0,52 [0,33; 0,84]; 0,0066	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0056
Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte^a							
DECLARE-TIMI 58	4.627	18 (0,4)	4.691	32 (0,7)	0,57 [0,32; 1,01]; 0,0560	0,57 [0,32; 1,01]; 0,0559	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0523

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten							
DECLARE-TIMI 58	4.627	34 (0,7)	4.691	66 (1,4)	0,52 [0,35; 0,79]; 0,0020	0,52 [0,34; 0,79]; 0,0020	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0016
a: Ein Ereignis konnte sowohl als schwere Hypoglykämie als auch als Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte, gewertet werden. ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

Schwere Hypoglykämien traten bei 0,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe auf und bei 1,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,84]; p-Wert: 0,0066).

Bezüglich der Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten, trat bei 0,4% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 0,7% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,32; 1,01]; p-Wert: 0,0560).

Hinsichtlich des Endpunkts Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten, trat bei 0,7% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 1,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,52 [0,35; 0,79]; p-Wert: 0,0020).

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung des HbA1c aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungsunterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des HbA1c-Wertes								
DECLARE-TIMI 58	Baseline	4.625	8,33 (1,20)	- (-)	4.689	8,28 (1,17)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 6	4.485	7,57 (1,06)	-0,72 (0,02)	4.522	8,15 (1,37)	-0,12 (0,02)	-0,60 [-0,64; -0,56]; <0,0001
	Monat 12	4.339	7,61 (1,13)	-0,67 (0,02)	4.349	8,15 (1,37)	-0,10 (0,02)	-0,56 [-0,61; -0,52]; <0,0001
	Monat 24	4.134	7,76 (1,20)	-0,51 (0,02)	4.085	8,22 (1,45)	-0,02 (0,02)	-0,49 [-0,54; -0,44]; <0,0001
	Monat 36	3.924	7,84 (1,23)	-0,41 (0,02)	3.828	8,18 (1,41)	-0,06 (0,02)	-0,35 [-0,41; -0,30]; <0,0001
	Monat 48	3.451	7,82 (1,24)	-0,42 (0,02)	3.307	8,05 (1,41)	-0,17 (0,02)	-0,25 [-0,31; -0,20]; <0,0001
Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, CV-Risiko, Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben. a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt CV: Kardiovaskulär; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC; Standard of Care								

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

Innerhalb der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurde der HbA1c-Wert um durchschnittlich 0,42% von Studienbeginn zu Monat 48 gesenkt und um 0,17% in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -0,25 [-0,31; -0,20]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf.

Bei langfristig anhaltenden, statistisch signifikant niedrigeren HbA1c-Werten über den Studienverlauf konnten unter Dapagliflozin+Metformin+SoC schwere Hypoglykämien signifikant reduziert werden.

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Nationale und internationale Leitlinien räumen der Vermeidung von insbesondere schweren Hypoglykämien einen hohen Stellenwert ein und nennen sie explizit als Kriterium bei der Wirkstoffauswahl (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019).

In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde der Anteil der Patienten mit

- schwerer Hypoglykämie
- Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte,
- schwerer Hypoglykämie oder Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte,

untersucht. Dabei waren schwere Hypoglykämien definiert als symptomatische Hypoglykämien, bei denen aufgrund einer starken Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens äußere Hilfe notwendig ist, und die nach Glukose- oder Glucagon-Gabe rasch abklingen. Plasma-Glukosemessungen sind während eines solchen Ereignisses möglicherweise nicht verfügbar, aber die neurologische Erholung, die auf die Wiederherstellung der Plasma-Glukose auf den Normzustand zurückzuführen ist, wird als hinreichender Beweis dafür angesehen, dass das Ereignis durch eine zu geringe Blutzuckerkonzentration verursacht wurde. Diese Definition entspricht der Klassifizierung der EMA, auf die sich auch der G-BA im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden hinsichtlich der Definition von Hypoglykämien bezieht (European Medicines Agency (EMA), 2012; Gemeinsamer

Bundesausschuss (G-BA), 2014b), sowie der Einteilung in der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Eine Bestätigung der Hypoglykämien erfolgt implizit über die neurologische Erholung nach Glukose- oder Glucagon-Gabe. Das Kriterium der starken Beeinträchtigung des Bewusstseins oder des Verhaltens beschreibt die Schwere und die Patientenrelevanz der vorliegenden Symptomatik.

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

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	<p>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse^a</p> <p>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse^a (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^b)</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^c</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^c (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^b)</p> <p>Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse</p> <p>Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)</p> <p>Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</p> <p>Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen</p> <p>Raten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malignom <ul style="list-style-type: none"> ○ Blasenkarzinome^d ○ Brustkrebs^d ○ Prostatakrebs^d • Hepatische Ereignisse • Schwere Hypoglykämien^e • Schwere Hypoglykämien^e mit einem Blutzucker <54 mg/dL^f • Schwere Hypoglykämien^e mit einem Blutzucker <54 mg/dL, die intravenös behandelt werden mussten^f • Knochenbrüche • Renale Ereignisse^g • Nicht schwerwiegende renale Ereignisse^g • Schwerwiegende renale Ereignisse^g • Symptome einer Volumendepletion • Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft werden oder zum Abbruch der Studienmedikation führen • Harnwegsinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft werden • Harnwegsinfektionen, die zum Abbruch der Studienmedikation führen • Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft werden oder zum Abbruch der Studienmedikation führen • Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft werden • Genitalinfektionen, die zum Abbruch der Studienmedikation führen • Amputationen • Diabetische Ketoazidosen^h <p>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT</p>
	<p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden mittels dem On-Treatment-SAS (OT-SAS) ausgewertet, in dem alle nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bis 7 Tage, und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftraten, enthalten sind. Eine Ausnahme hiervon bilden die Malignome (einschließlich Blasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatakrebs), Knochenbrüche und Amputationen. Diese unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse gelten als Langzeitfolgen und enden nicht mit dem Absetzen der Behandlung und werden daher wie präspezifiziert anhand des SAS ausgewertet, in dem alle unerwünschten Ereignisse, die bis Studienende auftraten, enthalten sind.</p> <p>a: Als unerwünschtes Ereignis wurden Ereignisse aus den Kategorien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, mutmaßliche kardiovaskuläre Ereignisse, potenzielle diabetische Ketoazidosen, Amputationen und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse erfasst.</p> <p>b: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu den (primären, sekundären und explorativen) Endpunkten Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Revaskularisation adjudiziert oder in die Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben und kardiovaskulärer Tod) der Studie DECLARE-TIMI 58 erfasst wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.</p> <p>c: Schwerwiegend ist ein unerwünschtes Ereignis, wenn es zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie ist oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis darstellt.</p> <p>d: Blasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatakrebs waren nicht Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, werden aber aufgrund der expliziten Erwähnung innerhalb der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014 dargestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a). Eine Darstellung erfolgt durch die Adjudizierung der Malignome in die Unterkategorien.</p> <p>e: Schwere Hypoglykämien wurden laut SAP definiert als symptomatische Hypoglykämien, bei denen aufgrund einer starken Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens äußere Hilfe notwendig ist, und die nach Glukose- oder Glucagon-Gabe rasch abklingen. Plasma-Glukosemessungen sind während eines solchen Ereignisses möglicherweise nicht verfügbar, aber die neurologische Erholung, die auf die Wiederherstellung der Plasma-Glukose auf den Normzustand zurückzuführen ist, wird als hinreichender Beweis dafür angesehen, dass das Ereignis durch eine zu geringe Blutzuckerkonzentration verursacht wurde.</p> <p>f: Operationalisierungen der schweren Hypoglykämien mit einem BZ <54 mg/dL werden ergänzend dargestellt, um weitere Hinweise des G-BA in Bezug auf schwere Hypoglykämien zu berücksichtigen.</p> <p>g: Renale Ereignisse, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen dargestellt wurden, wurden über Laborwerte vom Zentrallabor ermittelt, oder waren Ereignisse, die zum renalen bzw. kardiovaskulären Tod geführt haben. Dagegen wurden renale Ereignisse innerhalb der unerwünschten Ereignisse im Rahmen des CRF durch den Prüfarzt erfasst.</p> <p>h: Diabetische Ketoazidosen waren nicht Teil der präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse in der Studie DECLARE-TIMI 58, werden aber aus Transparenzgründen dargestellt. Dargestellt werden die als definitiv oder wahrscheinlich adjudizierten diabetischen Ketoazidosen.</p>

Studie	Operationalisierung
BZ: Blutzucker; CRF: Case Report Form; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OT-SAS: On-Treatment-SAS; PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig/hoch ^a
a: Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; Einstufung des Verzerrungspotenzials als niedrig für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse. ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Studie DECLARE-TIMI 58 fortlaufend ab dem Zeitpunkt, zu dem die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, bis zur letzten Visite. Als unerwünschtes Ereignis wurden Ereignisse aus den Kategorien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, mutmaßliche kardiovaskuläre Ereignisse, potenzielle diabetische Ketoazidosen, Amputationen und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse erfasst. Aufgrund dieser Art der Erfassung kann es auf SOC- und PT-Ebene zu einer höheren Überschneidung zwischen unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kommen.

Präspezifizierte unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse waren Neoplasien, hepatische Ereignisse, schwere Hypoglykämien, Knochenbrüche, renale Ereignisse, Symptome einer Volumendepletion, sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche der

Studienmedikation aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen, Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen. Renale Ereignisse, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen dargestellt wurden, wurden über Laborwerte vom Zentrallabor ermittelt, oder waren Ereignisse, die zum renalen bzw. kardiovaskulären Tod geführt haben. Dagegen wurden renale Ereignisse innerhalb der unerwünschten Ereignisse im Rahmen des CRF durch den Prüfarzt erfasst. Diabetische Ketoazidosen waren nicht Teil der präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse in der Studie DECLARE-TIMI 58, werden aber aus Transparenzgründen dargestellt. Dargestellt werden die als definitiv oder wahrscheinlich adjudizierten diabetischen Ketoazidosen.

Neben der Darstellung der Gesamtrate aller (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse, erfolgt eine Analyse, in der erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu den (primären, sekundären und explorativen) Endpunkten Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Revaskularisation adjudiziert oder in die Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben und kardiovaskulärer Tod) der Studie DECLARE-TIMI 58 erfasst wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.

Zusätzlich zu den präspezifizierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse werden schwere Hypoglykämien mit einem Blutzucker <54 mg/dL sowie schwere Hypoglykämien mit einem Blutzucker <54 mg/dL, die intravenös behandelt werden mussten, dargestellt. Hypoglykämien oder Symptome einer Hypoglykämie sollten laut Studienprotokoll nur im eCRF berichtet werden, falls ein Ereignis die Definition einer schweren Hypoglykämie bzw. den Kriterien eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses erfüllte oder zum Abbruch der Studienmedikation führte.

Eine Darstellung der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT erfolgt, falls in einem der Studienarme bei $\geq 1\%$ der Patienten Ereignisse auftreten.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle nicht schwerwiegenden Ereignisse, die bis 7 Tage, sowie alle schwerwiegenden Ereignisse, die bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind, berücksichtigt wurden (OT-SAS). Eine Ausnahme hiervon bilden die Malignome (einschließlich Blasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatakrebs), Knochenbrüche und Amputationen. Diese unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse gelten als Langzeitfolgen und enden nicht mit dem Absetzen der Behandlung. Diese Endpunkte werden daher wie präspezifiziert anhand des SAS ausgewertet, in dem alle unerwünschten Ereignisse, die bis Studienende auftraten, enthalten sind. Unerwünschte Ereignisse wurden nur unter vordefinierten Bedingungen erfasst, daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse sind hiervon nicht betroffen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse							
DECLARE-TIMI 58	4.622	1.832 (39,6)	4.689	1.931 (41,2)	0,96 [0,92; 1,01]; 0,1289	0,94 [0,86; 1,02]; 0,1288	-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,1287
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^{a)})							
DECLARE-TIMI 58	4.622	1.503 (32,5)	4.689	1.623 (34,6)	0,94 [0,89; 0,99]; 0,0325	0,91 [0,84; 0,99]; 0,0324	-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0323
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse							
DECLARE-TIMI 58	4.622	1.520 (32,9)	4.689	1.664 (35,5)	0,93 [0,88; 0,98]; 0,0082	0,89 [0,82; 0,97]; 0,0082	-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0081
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^{a)})							
DECLARE-TIMI 58	4.622	1.162 (25,1)	4.689	1.326 (28,3)	0,89 [0,83; 0,95]; 0,0006	0,85 [0,78; 0,93]; 0,0006	-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0006
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse							
DECLARE-TIMI 58	4.622	794 (17,2)	4.689	903 (19,3)	0,89 [0,82; 0,97]; 0,0094	0,87 [0,78; 0,97]; 0,0094	-0,02 [-0,04; -0,01]; 0,0093
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse							
DECLARE-TIMI 58	4.622	310 (6,7)	4.689	301 (6,4)	1,04 [0,90; 1,22]; 0,5750	1,05 [0,89; 1,23]; 0,5750	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5751
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)							
DECLARE-TIMI 58	4.622	248 (5,4)	4.689	278 (5,9)	0,91 [0,77; 1,07]; 0,2395	0,90 [0,75; 1,07]; 0,2395	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,2391

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse							
DECLARE-TIMI 58	4.622	117 (2,5)	4.689	159 (3,4)	0,75 [0,59; 0,94]; 0,0149	0,74 [0,58; 0,94]; 0,0148	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0143
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)							
DECLARE-TIMI 58	4.622	112 (2,4)	4.689	153 (3,3)	0,74 [0,58; 0,94]; 0,0152	0,74 [0,58; 0,94]; 0,0152	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0147
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten							
DECLARE-TIMI 58	4.622	189 (4,1)	4.689	186 (4,0)	1,03 [0,85; 1,26]; 0,7639	1,03 [0,84; 1,27]; 0,7639	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7639
a: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu den (primären, sekundären und explorativen) Endpunkten Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina und Revaskularisation adjudiziert, oder in die Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben und kardiovaskulärer Tod) der Studie DECLARE-TIMI 58 erfasst wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen. ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse trat bei 39,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 41,2% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,92; 1,01]; p-Wert: 0,1289). Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]; p-Wert: 0,0325) bei präziserer Effektschätzung.

Bei der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse trat bei 32,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 35,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,93 [0,88; 0,98]; p-Wert: 0,0082). Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,83; 0,95]; p-Wert: 0,0006) bei präziserer Effektschätzung.

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]:

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

0,89 [0,82; 0,97]; p-Wert: 0,0094). Bei 17,2% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. bei 19,3% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf.

Bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,04 [0,90; 1,22]; p-Wert: 0,5750). 6,7% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe brachen die Studienmedikation ab bzw. 6,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Bei alleiniger Betrachtung der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,94]; p-Wert: 0,0149). Im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm waren 117 der 310 Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurückzuführen, im Placebo+Metformin+SoC-Arm waren es 159 der 301 Ereignisse.

Unter Ausschluss der Genital- und Harnwegsinfektionen, die bereits für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden, zeigt sich für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,77; 1,07]; p-Wert: 0,2395). Bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,94]; p-Wert: 0,0152).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, traten bei 4,1% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe auf und bei 4,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,85; 1,26]; p-Wert: 0,7639).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Malignom							
DECLARE-TIMI 58	4.622	264 (5,7)	4.689	267 (5,7)	1,00 [0,85; 1,18]; 0,9707	1,00 [0,84; 1,20]; 0,9707	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9707

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Blasenkarzinom							
DECLARE-TIMI 58	4.622	12 (0,3)	4.689	25 (0,5)	0,49 [0,24; 0,97]; 0,0401	0,49 [0,24; 0,97]; 0,0401	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0354
Brustkrebs							
DECLARE-TIMI 58	4.622	17 (0,4)	4.689	23 (0,5)	0,75 [0,40; 1,40]; 0,3671	0,75 [0,40; 1,40]; 0,3670	0,00 [0,00; 0,00]; 0,3649
Prostatakrebs							
DECLARE-TIMI 58	3.048	36 (1,2)	2.994	31 (1,0)	1,14 [0,71; 1,84]; 0,5890	1,14 [0,70; 1,85]; 0,5890	0,00 [0,00; 0,01]; 0,5885
Hepatische Ereignisse							
DECLARE-TIMI 58	4.622	35 (0,8)	4.689	51 (1,1)	0,70 [0,45; 1,07]; 0,0975	0,69 [0,45; 1,07]; 0,0974	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0952
Schwere Hypoglykämien							
DECLARE-TIMI 58	4.622	23 (0,5)	4.689	41 (0,9)	0,57 [0,34; 0,95]; 0,0300	0,57 [0,34; 0,95]; 0,0299	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0275
Schwere Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL							
DECLARE-TIMI 58	4.622	17 (0,4)	4.689	27 (0,6)	0,64 [0,35; 1,17]; 0,1468	0,64 [0,35; 1,17]; 0,1467	0,00 [0,00; 0,00]; 0,1427
Schwere Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL, die intravenös behandelt wurden							
DECLARE-TIMI 58	4.622	11 (0,2)	4.689	16 (0,3)	0,70 [0,32; 1,50]; 0,3570	0,70 [0,32; 1,50]; 0,3569	0,00 [0,00; 0,00]; 0,3537
Knochenbrüche							
DECLARE-TIMI 58	4.622	232 (5,0)	4.689	235 (5,0)	1,00 [0,84; 1,20]; 0,9863	1,00 [0,83; 1,21]; 0,9863	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9863
Renale Ereignisse^a							
DECLARE-TIMI 58	4.622	220 (4,8)	4.689	289 (6,2)	0,77 [0,65; 0,92]; 0,0030	0,76 [0,64; 0,91]; 0,0030	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0029
Nicht schwerwiegende renale Ereignisse^a							
DECLARE-TIMI 58	4.622	193 (4,2)	4.689	224 (4,8)	0,87 [0,72; 1,06]; 0,1610	0,87 [0,71; 1,06]; 0,1609	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,1604

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Schwerwiegende renale Ereignisse^a							
DECLARE-TIMI 58	4.622	32 (0,7)	4.689	79 (1,7)	0,41 [0,27; 0,62]; <0,0001	0,41 [0,27; 0,61]; <0,0001	-0,01 [-0,01; -0,01]; <0,0001
Symptome einer Volumendepletion							
DECLARE-TIMI 58	4.622	109 (2,4)	4.689	89 (1,9)	1,24 [0,94; 1,64]; 0,1246	1,25 [0,94; 1,66]; 0,1245	0,00 [0,00; 0,01]; 0,1240
Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die als schwerwiegend eingestuft wird							
DECLARE-TIMI 58	4.622	12 (0,3)	4.689	14 (0,3)	0,87 [0,40; 1,88]; 0,7220	0,87 [0,40; 1,88]; 0,7220	0,00 [0,00; 0,00]; 0,7217
Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die zum Abbruch der Therapie führt							
DECLARE-TIMI 58	4.622	5 (0,1)	4.689	5 (0,1)	1,01 [0,29; 3,50]; 0,9818	1,01 [0,29; 3,51]; 0,9818	0,00 [0,00; 0,00]; 0,9818
Harnwegsinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte							
DECLARE-TIMI 58	4.622	64 (1,4)	4.689	71 (1,5)	0,91 [0,65; 1,28]; 0,6013	0,91 [0,65; 1,28]; 0,6013	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,6011
Harnwegsinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde							
DECLARE-TIMI 58	4.622	43 (0,9)	4.689	57 (1,2)	0,77 [0,52; 1,13]; 0,1831	0,76 [0,51; 1,14]; 0,1831	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1813
Harnwegsinfektion, die zum Abbruch der Studienmedikation führte^b							
DECLARE-TIMI 58	4.622	27 (0,6)	4.689	20 (0,4)	1,37 [0,77; 2,44]; 0,2852	1,37 [0,77; 2,45]; 0,2852	0,00 [0,00; 0,00]; 0,2837
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte							
DECLARE-TIMI 58	4.622	38 (0,8)	4.689	4 (0,1)	9,64 [3,44; 26,98]; <0,0001	9,71 [3,46; 27,23]; <0,0001	0,01 [0,00; 0,01]; <0,0001
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde							
DECLARE-TIMI 58	4.622	2 (0,0)	4.689	1 (0,0)	2,03 [0,18; 22,37]; 0,5634	2,03 [0,18; 22,39]; 0,5634	0,00 [0,00; 0,00]; 0,5562

Studie	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Genitalinfektion, die zum Abbruch der Studienmedikation führte^c							
DECLARE-TIMI 58	4.622	36 (0,8)	4.689	3 (0,1)	12,17 [3,75; 39,50]; <0,0001	12,26 [3,77; 39,84]; <0,0001	0,01 [0,00; 0,01]; <0,0001
Amputationen							
DECLARE-TIMI 58	4.622	59 (1,3)	4.689	63 (1,3)	0,95 [0,67; 1,35]; 0,7760	0,95 [0,66; 1,36]; 0,7760	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,7760
Diabetische Ketoazidose^d							
DECLARE-TIMI 58	4.622	12 (0,3)	4.689	7 (0,1)	1,74 [0,69; 4,41]; 0,2441	1,74 [0,68; 4,43]; 0,2441	0,00 [0,00; 0,00]; 0,2390
<p>a: Renale Ereignisse, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen dargestellt wurden, wurden über Laborwerte vom Zentrallabor ermittelt, oder waren Ereignisse, die zum renalen bzw. kardiovaskulären Tod geführt haben. Dagegen wurden renale Ereignisse innerhalb der unerwünschten Ereignisse im Rahmen des CRF durch den Prüfarzt erfasst.</p> <p>b: Im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm waren 5 der 27 Abbrüche der Studienmedikation auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurückzuführen, im Placebo+Metformin+SoC-Arm waren es 6 der 20 Abbrüche der Studienmedikation. Ein Großteil der Abbrüche der Studienmedikation im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm ist daher auf ein nicht schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen.</p> <p>c: In den Behandlungsgruppen war keiner der Abbrüche der Studienmedikation auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurückzuführen.</p> <p>d: Die Darstellung erfolgt gemäß Adjudizierung als definitive oder wahrscheinliche diabetische Ketoazidosen. Im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm wiesen 10 der 12 Patienten mit Ereignis eine eindeutige diabetische Ketoazidosen auf, im Placebo+Metformin+SoC-Arm waren es 6 der 7 Patienten mit Ereignis. 2 Patienten bzw. 1 Patient mit Ereignis wurden als wahrscheinliche diabetische Ketoazidose adjudiziert.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; BZ: Blutzucker; CRF: Case Report Form; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care</p>							

Hinsichtlich der Malignome zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,85; 1,18]; p-Wert: 0,9707). Für die Blasenkarzinome zeigt sich dagegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,49 [0,24; 0,97]; p-Wert: 0,0401). Insgesamt trat bei 0,3% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 0,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Hinsichtlich Brustkrebs (RR [95%-KI]: 0,75 [0,40; 1,40]; p-Wert: 0,3671) und Prostatakrebs (RR [95%-KI]: 1,14 [0,71; 1,84]; p-Wert: 0,5890) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Neoplasien sind Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Blasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatakrebs werden aufgrund der expliziten Erwähnung innerhalb der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin vom 06.06.2013 dargestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

Für die schweren Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe (RR [95%-KI]: 0,57 [0,34; 0,95]; p-Wert: 0,0300). In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wiesen 0,5% der Patienten und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe 0,9% der Patienten eine schwere Hypoglykämie auf. Bezüglich der schweren Hypoglykämien mit einem Blutzucker <54 mg/dL (RR [95%-KI]: 0,64 [0,35; 1,17]; p-Wert: 0,1468) und der schweren Hypoglykämien mit einem Blutzucker <54 mg/dL, die intravenös behandelt wurden (RR [95%-KI]: 0,70 [0,32; 1,50]; p-Wert: 0,3570), zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die renalen Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,77 [0,65; 0,92]; p-Wert: 0,0030). Hierbei trat bei 4,8% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe ein Ereignis auf und bei 6,2% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe. Für schwerwiegende renale Ereignisse zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,41 [0,27; 0,62]; p-Wert: <0,0001).

Bezüglich der Harnwegsinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,65; 1,28]; p-Wert: 0,6013). Hinsichtlich der schwerwiegenden Harnwegsinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p-Wert: 0,1831). Bei den Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von Harnwegsinfektionen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,37 [0,77; 2,44]; p-Wert: 0,2852). Bei genauerer Betrachtung der Abbrüche der Studienmedikation zeigt sich, dass 5 der 27 Abbrüche der Studienmedikation in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe, und 6 der 20 Abbrüche der Studienmedikation in der Placebo+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen waren.

Bezüglich der Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft worden sind oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 9,64 [3,44; 26,98]; p-Wert: <0,0001). Bei alleiniger Betrachtung der schwerwiegenden Genitalinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,03 [0,18; 22,37]; p-Wert: 0,5634). Hierbei trat in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bei lediglich zwei Patienten und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe bei einem Patienten ein Ereignis auf. Hinsichtlich der Genitalinfektionen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 12,17 [3,75; 39,50]; p-Wert: <0,0001), wobei keiner der Abbrüche der Studienmedikation auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen ist.

Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse hepatische Ereignisse, Knochenbrüche, Überempfindlichkeitsreaktion und Amputation zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der diabetischen Ketoazidosen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,74 [0,69; 4,41]; p-Wert: 0,2441).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
SOC: Herzerkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	555 (12,0)	4.689	584 (12,5)	0,96 [0,86; 1,07]; 0,5106	0,96 [0,85; 1,09]; 0,5106	0,00 [-0,02; 0,01]; 0,5105
Angina pectoris instabil	4.622	123 (2,7)	4.689	125 (2,7)	1,00 [0,78; 1,28]; 0,9889	1,00 [0,78; 1,28]; 0,9889	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9889
Akuter Myokardinfarkt	4.622	122 (2,6)	4.689	112 (2,4)	1,11 [0,86; 1,42]; 0,4394	1,11 [0,85; 1,44]; 0,4394	0,00 [0,00; 0,01]; 0,4393
Herzinsuffizienz	4.622	65 (1,4)	4.689	106 (2,3)	0,62 [0,46; 0,84]; 0,0024	0,62 [0,45; 0,84]; 0,0024	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0021
Angina pectoris	4.622	80 (1,7)	4.689	76 (1,6)	1,07 [0,78; 1,46]; 0,6792	1,07 [0,78; 1,47]; 0,6792	0,00 [0,00; 0,01]; 0,6792
Vorhofflimmern	4.622	52 (1,1)	4.689	66 (1,4)	0,80 [0,56; 1,15]; 0,2241	0,80 [0,55; 1,15]; 0,2240	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2227
Myokardinfarkt	4.622	50 (1,1)	4.689	56 (1,2)	0,91 [0,62; 1,32]; 0,6091	0,90 [0,62; 1,33]; 0,6091	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,6088
Koronare Herzerkrankung	4.622	53 (1,1)	4.689	34 (0,7)	1,58 [1,03; 2,43]; 0,0362	1,59 [1,03; 2,45]; 0,0361	0,00 [0,00; 0,01]; 0,0348
Stauungsinsuffizienz	4.622	34 (0,7)	4.689	47 (1,0)	0,73 [0,47; 1,14]; 0,1676	0,73 [0,47; 1,14]; 0,1675	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1653
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	351 (7,6)	4.689	376 (8,0)	0,95 [0,82; 1,09]; 0,4452	0,94 [0,81; 1,10]; 0,4451	0,00 [-0,02; 0,01]; 0,4450

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Auswertung	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Pneumonie	4.622	79 (1,7)	4.689	89 (1,9)	0,90 [0,67; 1,22]; 0,4939	0,90 [0,66; 1,22]; 0,4939	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,4935
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jeglicher PT	4.622	235 (5,1)	4.689	328 (7,0)	0,73 [0,62; 0,86]; 0,0001	0,71 [0,60; 0,85]; 0,0001	-0,02 [-0,03; -0,01]; 0,0001
Akute Nieren- schädigung	4.622	64 (1,4)	4.689	101 (2,2)	0,64 [0,47; 0,88]; 0,0053	0,64 [0,47; 0,87]; 0,0053	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0048
Nierenfunk- tionsbeein- trächtigung	4.622	61 (1,3)	4.689	77 (1,6)	0,80 [0,58; 1,12]; 0,1990	0,80 [0,57; 1,12]; 0,1989	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1977
Chronische Nieren- erkrankung	4.622	25 (0,5)	4.689	51 (1,1)	0,50 [0,31; 0,80]; 0,0041	0,49 [0,31; 0,80]; 0,0041	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0033
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jeglicher PT	4.622	271 (5,9)	4.689	279 (6,0)	0,99 [0,84; 1,16]; 0,8590	0,98 [0,83; 1,17]; 0,8590	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8590
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jeglicher PT	4.622	279 (6,0)	4.689	271 (5,8)	1,04 [0,89; 1,23]; 0,5992	1,05 [0,88; 1,24]; 0,5992	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5992
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Jeglicher PT	4.622	251 (5,4)	4.689	227 (4,8)	1,12 [0,94; 1,34]; 0,1978	1,13 [0,94; 1,36]; 0,1978	0,01 [0,00; 0,01]; 0,1977
Apoplek- tischer Insult	4.622	53 (1,1)	4.689	40 (0,9)	1,34 [0,89; 2,02]; 0,1558	1,35 [0,89; 2,04]; 0,1558	0,00 [0,00; 0,01]; 0,1547
SOC: Gefäßerkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	163 (3,5)	4.689	169 (3,6)	0,98 [0,79; 1,21]; 0,8401	0,98 [0,79; 1,22]; 0,8401	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8400
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jeglicher PT	4.622	122 (2,6)	4.689	187 (4,0)	0,66 [0,53; 0,83]; 0,0003	0,65 [0,52; 0,82]; 0,0003	-0,01 [-0,02; -0,01]; 0,0003

Auswertung	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Hypoglykämie	4.622	34 (0,7)	4.689	54 (1,2)	0,64 [0,42; 0,98]; 0,0397	0,64 [0,41; 0,98]; 0,0397	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0377
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jeglicher PT	4.622	121 (2,6)	4.689	142 (3,0)	0,86 [0,68; 1,10]; 0,2324	0,86 [0,67; 1,10]; 0,2324	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2317
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	132 (2,9)	4.689	130 (2,8)	1,03 [0,81; 1,31]; 0,8076	1,03 [0,81; 1,32]; 0,8076	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8076
Osteoarthritis	4.622	47 (1,0)	4.689	40 (0,9)	1,19 [0,78; 1,81]; 0,4120	1,19 [0,78; 1,82]; 0,4120	0,00 [0,00; 0,01]; 0,4117
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jeglicher PT	4.622	115 (2,5)	4.689	125 (2,7)	0,93 [0,73; 1,20]; 0,5886	0,93 [0,72; 1,20]; 0,5885	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,5884
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jeglicher PT	4.622	78 (1,7)	4.689	110 (2,3)	0,72 [0,54; 0,96]; 0,0246	0,71 [0,53; 0,96]; 0,0246	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0237
SOC: Untersuchungen							
Jeglicher PT	4.622	59 (1,3)	4.689	55 (1,2)	1,09 [0,76; 1,57]; 0,6497	1,09 [0,75; 1,58]; 0,6497	0,00 [0,00; 0,01]; 0,6497
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jeglicher PT	4.622	73 (1,6)	4.689	39 (0,8)	1,90 [1,29; 2,80]; 0,0011	1,91 [1,29; 2,83]; 0,0011	0,01 [0,00; 0,01]; 0,0010
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	44 (1,0)	4.689	62 (1,3)	0,72 [0,49; 1,06]; 0,0937	0,72 [0,49; 1,06]; 0,0937	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0918
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jeglicher PT	4.622	50 (1,1)	4.689	50 (1,1)	1,01 [0,69; 1,50]; 0,9423	1,01 [0,68; 1,50]; 0,9423	0,00 [0,00; 0,00]; 0,9423

Auswertung	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
MedDRA Version 21.0 ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class							

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich bezüglich den SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,86]; p-Wert: 0,0001), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR [95%-KI]: 0,66 [0,53; 0,83]; p-Wert: 0,0003) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,96]; p-Wert: 0,0246) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Lediglich für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (RR [95%-KI]: 1,90 [1,29; 2,80]; p-Wert: 0,0011) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in einem der beiden Studienarme zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf PT-Ebene zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC hinsichtlich der PT Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,84]; p-Wert: 0,0024), akuten Nierenschädigung (RR [95%-KI]: 0,64 [0,47; 0,88]; p-Wert: 0,0053), chronische Nierenerkrankung (RR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,80]; p-Wert: 0,0041) und Hypoglykämie (RR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,98]; p-Wert: 0,0397). Lediglich für den PT koronare Herzerkrankung (RR [95%-KI]: 1,58 [1,03; 2,43]; p-Wert: 0,0362) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
SOC: Herzerkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	555 (12,0)	4.689	583 (12,4)	0,97 [0,87; 1,08]; 0,5308	0,96 [0,85; 1,09]; 0,5308	0,00 [-0,02; 0,01]; 0,5307

Auswertung	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Angina pectoris instabil	4.622	123 (2,7)	4.689	125 (2,7)	1,00 [0,78; 1,28]; 0,9889	1,00 [0,78; 1,28]; 0,9889	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9889
Akuter Myokardinfarkt	4.622	122 (2,6)	4.689	112 (2,4)	1,11 [0,86; 1,42]; 0,4394	1,11 [0,85; 1,44]; 0,4394	0,00 [0,00; 0,01]; 0,4393
Herzinsuffizienz	4.622	65 (1,4)	4.689	106 (2,3)	0,62 [0,46; 0,84]; 0,0024	0,62 [0,45; 0,84]; 0,0024	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0021
Angina pectoris	4.622	80 (1,7)	4.689	76 (1,6)	1,07 [0,78; 1,46]; 0,6792	1,07 [0,78; 1,47]; 0,6792	0,00 [0,00; 0,01]; 0,6792
Vorhofflimmern	4.622	52 (1,1)	4.689	65 (1,4)	0,81 [0,56; 1,17]; 0,2589	0,81 [0,56; 1,17]; 0,2588	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2576
Myokardinfarkt	4.622	50 (1,1)	4.689	56 (1,2)	0,91 [0,62; 1,32]; 0,6091	0,90 [0,62; 1,33]; 0,6091	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,6088
Koronare Herzerkrankung	4.622	53 (1,1)	4.689	34 (0,7)	1,58 [1,03; 2,43]; 0,0362	1,59 [1,03; 2,45]; 0,0361	0,00 [0,00; 0,01]; 0,0348
Stauungsinsuffizienz	4.622	34 (0,7)	4.689	47 (1,0)	0,73 [0,47; 1,14]; 0,1676	0,73 [0,47; 1,14]; 0,1675	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1653
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	297 (6,4)	4.689	356 (7,6)	0,85 [0,73; 0,98]; 0,0278	0,84 [0,71; 0,98]; 0,0277	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0274
Pneumonie	4.622	79 (1,7)	4.689	89 (1,9)	0,90 [0,67; 1,22]; 0,4939	0,90 [0,66; 1,22]; 0,4939	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,4935
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)							
Jeglicher PT	4.622	271 (5,9)	4.689	310 (6,6)	0,89 [0,76; 1,04]; 0,1360	0,88 [0,74; 1,04]; 0,1360	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1355
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jeglicher PT	4.622	258 (5,6)	4.689	264 (5,6)	0,99 [0,84; 1,17]; 0,9195	0,99 [0,83; 1,18]; 0,9195	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9195

Auswertung	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Jeglicher PT	4.622	225 (4,9)	4.689	209 (4,5)	1,09 [0,91; 1,31]; 0,3473	1,10 [0,90; 1,33]; 0,3473	0,00 [0,00; 0,01]; 0,3473
Apoplek- tischer Insult	4.622	53 (1,1)	4.689	40 (0,9)	1,34 [0,89; 2,02]; 0,1558	1,35 [0,89; 2,04]; 0,1558	0,00 [0,00; 0,01]; 0,1547
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jeglicher PT	4.622	149 (3,2)	4.689	146 (3,1)	1,04 [0,83; 1,30]; 0,7618	1,04 [0,82; 1,31]; 0,7618	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7618
SOC: Gefäßerkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	135 (2,9)	4.689	144 (3,1)	0,95 [0,75; 1,20]; 0,6708	0,95 [0,75; 1,21]; 0,6708	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6707
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	125 (2,7)	4.689	126 (2,7)	1,01 [0,79; 1,28]; 0,9589	1,01 [0,78; 1,29]; 0,9589	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9589
Osteoarthritis	4.622	47 (1,0)	4.689	40 (0,9)	1,19 [0,78; 1,81]; 0,4120	1,19 [0,78; 1,82]; 0,4120	0,00 [0,00; 0,01]; 0,4117
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jeglicher PT	4.622	111 (2,4)	4.689	124 (2,6)	0,91 [0,71; 1,17]; 0,4551	0,91 [0,70; 1,17]; 0,4551	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,4548
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jeglicher PT	4.622	112 (2,4)	4.689	122 (2,6)	0,93 [0,72; 1,20]; 0,5820	0,93 [0,72; 1,21]; 0,5820	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,5818
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jeglicher PT	4.622	85 (1,8)	4.689	134 (2,9)	0,64 [0,49; 0,84]; 0,0013	0,64 [0,48; 0,84]; 0,0013	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0012
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jeglicher PT	4.622	66 (1,4)	4.689	136 (2,9)	0,49 [0,37; 0,66]; <0,0001	0,48 [0,36; 0,65]; <0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01]; <0,0001

Auswertung	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Akute Nieren- schädigung	4.622	28 (0,6)	4.689	61 (1,3)	0,47 [0,30; 0,73]; 0,0008	0,46 [0,30; 0,72]; 0,0008	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0005
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jeglicher PT	4.622	78 (1,7)	4.689	107 (2,3)	0,74 [0,55; 0,99]; 0,0407	0,74 [0,55; 0,99]; 0,0406	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0396
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	43 (0,9)	4.689	60 (1,3)	0,73 [0,49; 1,07]; 0,1087	0,72 [0,49; 1,07]; 0,1087	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1067
MedDRA Version 21.0 ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class							

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC bezüglich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,98]; p-Wert: 0,0278), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,84]; p-Wert: 0,0013), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR [95%-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: <0,0001) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR [95%-KI]: 0,74 [0,55; 0,99]; p-Wert: 0,0407).

Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,76; 1,04]; p-Wert: 0,1360).

Auf PT-Ebene zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC hinsichtlich der PT Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,84]; p-Wert: 0,0024) und akuten Nierenschädigung (RR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,73]; p-Wert: 0,0008). Lediglich für den PT koronare Herzerkrankung (RR [95%-KI]: 1,58 [1,03; 2,43]; p-Wert: 0,0362) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	Dapagliflozin+ Metformin+SoC		Placebo+ Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jeglicher PT	4.622	52 (1,1)	4.689	65 (1,4)	0,81 [0,56; 1,17]; 0,2589	0,81 [0,56; 1,17]; 0,2588	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2576
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jeglicher PT	4.622	68 (1,5)	4.689	36 (0,8)	1,92 [1,28; 2,86]; 0,0015	1,93 [1,29; 2,90]; 0,0015	0,01 [0,00; 0,01]; 0,0013
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)							
Jeglicher PT	4.622	17 (0,4)	4.689	14 (0,3)	1,23 [0,61; 2,50]; 0,5627	1,23 [0,61; 2,50]; 0,5627	0,00 [0,00; 0,00]; 0,5623
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jeglicher PT	4.622	48 (1,0)	4.689	50 (1,1)	0,97 [0,66; 1,44]; 0,8954	0,97 [0,65; 1,45]; 0,8954	0,00 [0,00; 0,00]; 0,8954
MedDRA Version 21.0 ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class							

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT zeigt sich lediglich hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,92 [1,28; 2,86]; p-Wert: 0,0015). Ein hoher Anteil an Ereignissen (52 von 69 Ereignissen (75,4%) im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm bzw. 22 von 36 Ereignissen (61,1%) im Placebo+Metformin+SoC-Arm) wurde hierbei als Genital- (36,2% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm bzw. 5,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) und Harnwegsinfektionen (39,1% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm bzw. 55,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) identifiziert, die bereits innerhalb der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden. Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,61; 2,50]; p-Wert: 0,5627).

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

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie wird in der NVL unter den allgemeinen Behandlungs- und Betreuungszielen genannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Verringerung von Nebenwirkungen, insbesondere die Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität, wird zudem vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017a).

Die in der Studie DECLARE-TIMI 58 erfassten Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen spiegeln somit die in der NVL wie den genannten Dokumenten des IQWiG enthaltenen Empfehlungen wider. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Für die Studienpopulation wurden Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte nicht. Auch wurden post hoc statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, wodurch eine Vielzahl an zufällig signifikanten Interaktionstests zu erwarten ist.

Lieferte der Interaktionstest einen p-Wert $\geq 0,05$, so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. War der p-Wert $< 0,05$, so wurden unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen angenommen und die Ergebnisse wurden separat berichtet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation wurden die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. RR bzw. HR berichtet. Für stetige Zielvariablen wird bei Vorliegen einer Effektmodifikation ausschließlich der für den Zusatznutzen relevante Zeitpunkt dargestellt.

Für die Studie DECLARE-TIMI 58 werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden präspezifizierten Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben worden sind, dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Ethnie (Kaukasisch/Schwarz oder Afroamerikanisch/Asiatisch/Indoamerikaner/Hawaiianer oder Pazifische Insulaner/Andere)
- Region (Nordamerika/Lateinamerika/Asien oder Pazifik/Europa)
- BMI (< 30 kg/m²/ ≥ 30 kg/m²)
- Dauer der T2DM-Erkrankung (≤ 10 Jahre/ > 10 Jahre)
- HbA1c-Ausgangswert ($< 7\%$ / $\geq 7\%$ - $< 8\%$ / $\geq 8\%$ - $< 9\%$ / $\geq 9\%$)

- Blutdruck (SBP <130, DBP <80/SBP ≥130, DBP ≥80/SBP ≥130, DBP <80 oder SBP <130, DBP ≥80)
- eGFR nach CKD-EPI in mL/min/1,73 m² (<60/≥60 - <90/≥90)
- Albumin/Kreatinin-Ratio (<30 mg/g/≥30 - ≤300 mg/g/>300 mg/g)
- Insulingebrauch zu Baseline (ja/nein)
- Baseline Hämaturie-Status (positiv/negativ)
- Kardiovaskuläres Risiko (multiple Risikofaktoren/kardiovaskuläre Vorerkrankung)
- Anzahl an Risikofaktoren (1 Risikofaktor/2 Risikofaktoren/3 Risikofaktoren)
- Anzahl an CV-Vorerkrankungen (1 CV-Vorerkrankung/2 CV-Vorerkrankungen/3 CV-Vorerkrankungen)
- Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (ja/nein)

Für folgende präspezifizierten Subgruppen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt aufgrund der Ähnlichkeit zu anderen Subgruppen, die bereits dargestellt werden. Liegen Subgruppen vor, die mit mehreren Cut-Off-Werten präspezifiziert waren, werden jeweils die Subgruppen dargestellt, die die Studienpopulation am gleichmäßigsten teilen:

- Alter (<75 Jahre/≥75 Jahre)
- Länder
- Ethnizität (Lateinamerikaner/Nicht-Lateinamerikaner)
- Taillen/Hüft-Verhältnis (hoch/niedrig)
- Dauer der T2DM-Erkrankung (≤5 Jahre/>5 Jahre)
- Dauer der T2DM-Erkrankung (≤20 Jahre/>20 Jahre)
- Diastolischer Blutdruck (<80 mmHg/≥80 mmHg)
- Systolischer Blutdruck (<130 mmHg/≥130 mmHg)
- Pulsdruck (<60 mmHg/≥60 mmHg)
- eGFR nach MDRD in mL/min/1,73 m² (<60/≥60 - <90/>90)
- FPG in mmol/L (<5,6/≥5,6 - <7,0/≥7,0 - <8,3/≥8,3 - <14,0/≥14,0)

- Kreatinin-Clearance (<60 mL/min/ ≥ 60 - ≤ 90 mL/min/ >90 mL/min)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($<45\%$ / $\geq 45\%$)

Folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen werden aufgrund von Überschneidungen in den Subgruppenkategorien nicht dargestellt:

- Risikofaktor (Dyslipidämie/Hypertonie/aktueller Raucher)
- CV-Vorerkrankung (ischämische Herzerkrankung/zerebrovaskuläre Erkrankung/periphere Arterienerkrankung)
- Diabetische Medikation zu Baseline
- Diabetische Medikation zu Baseline in Addition zu Insulin
- Diabetische Medikation ohne Insulin zu Baseline
- Kardiovaskuläre Medikation zu Baseline

Hinsichtlich der Multiplizität des Testens ist zu beachten, dass sich bei insgesamt 135 Wirksamkeits-, sowie Sicherheitsanalysen und 16 Subgruppen, 2.160 medizinisch zu beurteilende Einzeltests ergeben. Wird nicht nach multiplen Testen adjustiert, ergeben sich dementsprechend 108 ($2.160 \cdot 0,05$) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse. In der Studie DECLARE-TIMI 58 zeigten sich für die betrachteten Subgruppen 83 signifikante Interaktionen, was eine deutlich geringere Anzahl als die rein zufällig erwarteten Interaktionen entspricht. Daraus folgt die Notwendigkeit, Aussagen über vorliegende Effektmodifikationen mit Vorsicht und nicht im konfirmatorischen Sinne zu interpretieren. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-57: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Mortalität								
Gesamtüberleben	0,5678	0,5454	0,9139	0,2752	0,2838	0,0506	0,6450	0,7852
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	0,1613	0,6068	0,7550	0,8975	0,6959	0,1804	0,6801	0,6348
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin-gebrauch	Hämaturie-Status	Kardio-vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV-Vorerkrankungen	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz
Mortalität								
Gesamtüberleben	0,2881	0,4671	0,3742	0,6445	0,4819	0,3916	0,3369	0,6533
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	0,8761	0,7949	0,6190	0,3845	0,3218	0,8576	0,1737	0,4539
CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate								

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT

Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität I								
Zeit bis zum ersten Erreichen des ko-primären kombinierten Endpunkts (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod)	0,9510	0,1038	0,9273	0,7928	0,0719	0,2940	0,4014	0,2818
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,0748	0,0152	0,9955	0,7915	0,6738	0,7078	0,1213	0,3571
Schwere Herzinsuffizienz								
Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure	0,3446	0,4522	0,9706	0,8647	0,1399	0,4206	0,0517	0,1460
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität II								
Zeit bis zum ersten Erreichen des ko-primären kombinierten Endpunkts MACE-3	0,2930	0,2666	0,9986	0,7261	0,5403	0,5238	0,8774	0,9011
Zeit bis zum Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)	0,4467	0,2465	0,9502	0,5129	0,2934	0,9744	0,9378	0,9346
Zeit bis zum Myokardinfarkt (tödlich)	0,1186	0,2623	0,9146	0,9534	0,8926	0,5547	0,5406	0,2680
Zeit bis zum Myokardinfarkt (nicht tödlich)	0,6374	0,4559	0,9598	0,7285	0,3134	0,9307	0,9908	0,7390

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)	0,8173	0,8750	0,7385	0,2456	0,1052	0,6853	0,6085	0,5023
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (tödlich)	0,7138	0,1168	0,9997	0,6032	0,4243	0,4218	0,9245	0,7817
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (nicht tödlich)	0,8614	0,8349	0,9480	0,1417	0,0798	0,5536	0,7665	0,6789
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität III								
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris	0,5807	0,7238	0,6432	0,4688	0,5610	0,1287	0,5232	0,5646
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von koronarer Revaskularisation	0,7303	0,8983	0,9985	0,3559	0,3984	0,5475	0,5022	0,9123
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von nicht koronarer Revaskularisation	0,1811	0,0287	0,3766	0,8840	0,6416	0,9927	0,6588	0,4235
Jeglicher Schlaganfall								
Jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt)	0,8605	0,8831	0,2962	0,1871	0,0821	0,5565	0,7463	0,5867
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; SMQ: Standardised MedDRA Queries; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vor- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität I								
Zeit bis zum ersten Erreichen des ko-primären kombinierten Endpunkts (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod)	0,3125	0,4191	0,3189	0,3170	0,7345	0,8937	0,9780	0,7539
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,0669	0,1257	0,7116	0,8661	0,2972	0,7078	0,2901	0,9072
Schwere Herzinsuffizienz								
Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure	0,7725	0,3470	0,0393	0,3525	0,4284	0,2618	0,3311	0,0553
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität II								
Zeit bis zum ersten Erreichen des ko-primären kombinierten Endpunkts MACE-3	0,1854	0,9323	0,0862	0,6278	0,1444	0,3157	0,9430	0,9438
Zeit bis zum Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)	0,1500	0,9467	0,7542	0,7123	0,9904	0,3010	0,9785	0,1972
Zeit bis zum Myokardinfarkt (tödlich)	0,3718	0,5787	0,6032	0,9812	0,6595	1,0000	0,7036	0,1852
Zeit bis zum Myokardinfarkt (nicht tödlich)	0,1058	0,7821	0,8626	0,6126	0,9265	0,2757	0,7294	0,3067

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)	0,7627	0,6911	0,0188	0,6875	0,2601	0,5043	0,4809	0,9057
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (tödlich)	0,8020	0,9957	0,2197	0,9592	0,8369	1,0000	0,9999	0,7015
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (nicht tödlich)	0,5923	0,6149	0,0337	0,7350	0,1932	0,6275	0,6952	0,9547
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität III								
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris	0,7907	0,5029	0,4051	0,0555	0,2331	0,2079	0,4547	0,3277
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von koronarer Revaskularisation	0,0915	0,8682	0,3329	0,3493	0,9534	0,2984	0,0648	0,2117
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von nicht koronarer Revaskularisation	0,8061	0,0699	0,0787	0,3279	0,2494	0,7278	0,3609	0,7584
Jeglicher Schlaganfall								
Jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt)	0,7317	0,6308	0,0205	0,6109	0,2221	0,7186	0,1360	0,5704
CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; SMQ: Standardised MedDRA Queries								

Für die kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität ergeben sich Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts und dem Insulingebrauch zu Studienbeginn. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
Geschlecht							
Männlich	3.052	52 (1,7)	4,2	2.995	110 (3,7)	9,2	0,46 [0,33; 0,64] <0,0001
Weiblich	1.575	32 (2,0)	5,0	1.696	36 (2,1)	5,3	0,95 [0,59; 1,53] 0,8411
<p>Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. Für die Subgruppenanalysen nach CV-Risiko wird ausschließlich der Hämaturie-Status zu Studienbeginn als Stratifikationsvariable verwendet und vice versa.</p> <p>a: p-Wert des Log-Rank-Tests</p> <p>CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care</p>							

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

Für männliche Patienten ergibt sich bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für weibliche Patienten zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für schwere Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure							
Insulingebrauch							
Ja	1.879	83 (4,4)	11,1	1.823	141 (7,7)	19,9	0,55 [0,42; 0,72] <0,0001
Nein	2.748	96 (3,5)	8,7	2.868	123 (4,3)	10,7	0,82 [0,63; 1,07] 0,1399
<p>Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. Für die Subgruppenanalysen nach CV-Risiko wird ausschließlich der Hämaturie-Status zu Studienbeginn als Stratifikationsvariable verwendet und vice versa.</p> <p>a: p-Wert des Log-Rank-Tests</p> <p>CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SoC: Standard of Care</p>							

Für Patienten mit Insulingebrauch zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten ohne Insulingebrauch zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)							
Insulingebrauch							
Ja	1.879	51 (2,7)	6,8	1.823	57 (3,1)	7,9	0,86 [0,59; 1,25] 0,4260
Nein	2.748	79 (2,9)	7,1	2.868	53 (1,8)	4,6	1,59 [1,12; 2,25] 0,0083
Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (nicht tödlich)							
Insulingebrauch							
Ja	1.879	47 (2,5)	6,3	1.823	53 (2,9)	7,3	0,85 [0,57; 1,26] 0,4177
Nein	2.748	70 (2,5)	6,3	2.868	49 (1,7)	4,2	1,52 [1,06; 2,20] 0,0229
Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. Für die Subgruppenanalysen nach CV-Risiko wird ausschließlich der Hämaturie-Status zu Studienbeginn als Stratifikationsvariable verwendet und vice versa. a: p-Wert des Log-Rank-Tests CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care							

Für Patienten ohne Insulingebrauch zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit Insulingebrauch zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ohne Insulingebrauch zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ischämischen Schlaganfall (nicht tödlich) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit Insulingebrauch zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität III aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von nicht koronarer Revaskularisation							
Geschlecht							
Männlich	3.052	95 (3,1)	7,8	2.995	102 (3,4)	8,6	0,92 [0,70; 1,22] 0,5739
Weiblich	1.575	39 (2,5)	6,2	1.696	24 (1,4)	3,5	1,75 [1,05; 2,92] 0,0284
<p>Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. Für die Subgruppenanalysen nach CV-Risiko wird ausschließlich der Hämaturie-Status zu Studienbeginn als Stratifikationsvariable verwendet und vice versa.</p> <p>a: p-Wert des Log-Rank-Tests</p> <p>CV: Kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care</p>							

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

Für weibliche Patienten ergibt sich bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von nicht koronarer Revaskularisation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für männliche Patienten zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für jeglicher Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt)							
Insulingebrauch							
Ja	1.879	57 (3,0)	1.823	69 (3,8)	0,80 [0,57; 1,13]; 0,2084	0,80 [0,56; 1,14]; 0,2083	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,2081
Nein	2.748	81 (2,9)	2.868	60 (2,1)	1,41 [1,01; 1,96]; 0,0415	1,42 [1,01; 1,99]; 0,0415	0,01 [0,00; 0,02]; 0,0411
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdrögen)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdrögen)*

Für Patienten mit Insulingebrauch zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich des Endpunkts jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit Insulingebrauch zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3 Renale Morbidität – RCT

Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Renale Morbidität								
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts	0,9365	0,9793	0,9065	0,4380	0,5637	0,1748	0,8763	0,4779
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (ohne CV-Tod)	0,0931	0,8303	0,8817	0,0871	0,9036	0,6415	0,9746	0,8962
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m ²	0,1018	0,7698	0,9131	0,0968	0,9855	0,7952	0,9754	0,8629
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m ²	0,4615	0,9036	0,4398	0,8948	0,9713	0,7260	0,9486	0,5496
Zeit bis zur ersten ESRD	0,9937	0,9942	1,0000	1,0000	0,9946	0,9996	1,0000	1,0000
Zeit bis zum Nierentod	0,9944	0,9948	1,0000	1,0000	0,9950	0,9934	1,0000	1,0000

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Sensitivitätsanalysen								
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m ²	0,1728	0,0909	0,6340	0,8085	0,9345	0,9599	0,9924	0,4448
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR ≥ 300 mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline	0,8467	0,2572	0,9645	0,7843	0,7675	0,0888	0,9057	0,4266
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR ≥ 30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline	0,3704	0,4064	0,5041	0,1502	0,5004	0,0891	0,3696	0,9253
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie	0,0923	0,7111	0,5063	0,4381	0,7345	0,0221	0,2880	0,1754
Anteil Patienten mit Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie	0,8551	0,1300	0,7842	0,1902	0,0642	0,2891	0,1681	0,3959
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/ Normoalbuminurie	0,0699	0,2246	0,4275	0,1893	0,6399	0,0058	0,4918	0,5071

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses in mg/g	0,2146	0,3489	0,6999	0,9536	0,9055	0,1009	0,2805	0,7091
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UACR: Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin								

Tabelle 4-67: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin-gebrauch	Hämaturie-Status	Kardio-vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV-Vorerkrankungen	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz
Renale Morbidität								
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts	0,8174	0,4639	0,7599	0,1894	0,5142	0,8793	0,2416	0,0400
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (ohne CV-Tod)	0,9766	0,7003	0,7447	0,1403	0,6850	0,8316	0,1839	0,0290
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m ²	0,9962	0,7072	0,8733	0,1609	0,7303	0,6763	0,1751	0,0316
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m ²	0,1254	0,5025	0,6460	0,6733	0,8717	0,3647	0,8855	0,7951

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Zeit bis zur ersten ESRD	1,0000	1,0000	0,9939	0,9942	0,9939	1,0000	1,0000	0,9922
Zeit bis zum Nierentod	1,0000	1,0000	0,9941	0,9998	0,9943	1,0000	1,0000	0,9941
Sensitivitätsanalysen								
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m ²	0,7717	0,6304	0,6814	0,1349	0,2485	0,2451	0,7143	0,6270
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR ≥ 300 mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline	0,9761	0,8846	0,9567	0,1353	0,5114	0,2701	0,9986	0,1573
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR ≥ 30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline	0,1262	NB ^a	0,3307	0,4247	0,5134	0,4181	0,8781	0,1193
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie	0,1909	NB ^a	0,0406	0,0594	0,6045	0,8736	0,2509	0,7553
Anteil Patienten mit Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie	0,9705	NB ^a	0,8785	0,4038	0,4312	0,0048	0,7192	0,7526

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/ Normoalbuminurie	0,2513	0,0106	0,0432	0,0265	0,6317	0,4285	0,3716	0,6879
Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses in mg/g	0,3218	<0,0001	0,3869	0,1812	0,6558	0,1394	0,4615	0,7147
a: Die Subgruppenanalysen konnten nicht berechnet werden, da das Albumin/Kreatinin-Verhältnis eine Unterkategorie des jeweiligen Endpunkts darstellt. CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; NB: Nicht berechenbar; UACR: Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin								

Für die renale Morbidität ergeben sich Effektmodifikation hinsichtlich der Dauer der T2DM-Erkrankung, Albumin/Kreatinin-Verhältnis, Insulingebrauch, Hämaturie-Status, Anzahl an Risikofaktoren und Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts							
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz							
Ja	386	52 (13,5)	35,3	406	54 (13,3)	35,0	1,00 [0,68; 1,47] 0,9999
Nein	4.241	128 (3,0)	7,4	4.285	204 (4,8)	11,8	0,63 [0,50; 0,78] <0,0001
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (ohne CV-Tod)							
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz							
Ja	386	21 (5,4)	14,3	406	26 (6,4)	16,9	0,86 [0,48; 1,52] 0,5965
Nein	4.241	48 (1,1)	2,8	4.285	119 (2,8)	6,9	0,40 [0,29; 0,56] <0,0001
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$igen Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m²							
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz							
Ja	386	20 (5,2)	13,6	406	24 (5,9)	15,6	0,88 [0,49; 1,60] 0,6827
Nein	4.241	48 (1,1)	2,8	4.285	116 (2,7)	6,7	0,41 [0,30; 0,58] <0,0001

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC			Placebo+Metformin+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 1.000 PJ	HR [95%-KI] p-Wert ^a
<p>Das HR, sowie das zugehörige KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wald-Test) berechnet, stratifiziert nach Baseline CV-Risiko und Hämaturie-Status mit Behandlungsgruppe als Modellterm. Für die Subgruppenanalysen nach CV-Risiko wird ausschließlich der Hämaturie-Status zu Studienbeginn als Stratifikationsvariable verwendet und vice versa.</p> <p>a: p-Wert des Log-Rank-Tests</p> <p>CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care</p>							

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Für Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (ohne CV-Tod) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR < 60 mL/min/1,73 m² ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für renale Morbidität (Sensitivitätsanalysen – Binär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie							
Dauer der T2DM-Erkrankung							
≤10 Jahre	493	187 (37,9)	467	157 (33,6)	1,13 [0,95; 1,34]; 0,1648	1,21 [0,93; 1,57]; 0,1639	0,04 [-0,02; 0,10]; 0,1630
>10 Jahre	630	240 (38,1)	678	174 (25,7)	1,48 [1,26; 1,75]; <0,0001	1,78 [1,41; 2,26]; <0,0001	0,12 [0,07; 0,17]; <0,0001
Insulingebrauch							
Ja	504	187 (37,1)	511	124 (24,3)	1,53 [1,26; 1,85]; <0,0001	1,84 [1,40; 2,41]; <0,0001	0,13 [0,07; 0,18]; <0,0001
Nein	619	240 (38,8)	634	207 (32,6)	1,19 [1,02; 1,38]; 0,0241	1,31 [1,04; 1,65]; 0,0238	0,06 [0,01; 0,11]; 0,0235
Anteil Patienten mit Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie							
Anzahl an Risikofaktoren							
1 Risikofaktor	44	25 (56,8)	26	9 (34,6)	1,64 [0,91; 2,95]; 0,0984	2,49 [0,91; 6,79]; 0,0756	0,22 [-0,01; 0,46]; 0,0632
2 Risikofaktoren	100	55 (55,0)	116	25 (21,6)	2,55 [1,73; 3,77]; <0,0001	4,45 [2,46; 8,05]; <0,0001	0,33 [0,21; 0,46]; <0,0001

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
3 Risikofaktoren	16	7 (43,8)	18	11 (61,1)	0,72 [0,37; 1,39]; 0,3259	0,49 [0,13; 1,95]; 0,3139	-0,17 [-0,50; 0,16]; 0,3045
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/Normoalbuminurie							
Dauer der T2DM-Erkrankung							
≤10 Jahre	597	247 (41,4)	579	198 (34,2)	1,21 [1,04; 1,40]; 0,0116	1,36 [1,07; 1,72]; 0,0113	0,07 [0,02; 0,13]; 0,0109
>10 Jahre	843	351 (41,6)	869	225 (25,9)	1,61 [1,40; 1,85]; <0,0001	2,04 [1,66; 2,51]; <0,0001	0,16 [0,11; 0,20]; <0,0001
Insulingebrauch							
Ja	677	278 (41,1)	661	169 (25,6)	1,61 [1,37; 1,88]; <0,0001	2,03 [1,61; 2,56]; <0,0001	0,15 [0,11; 0,20]; <0,0001
Nein	763	320 (41,9)	787	254 (32,3)	1,30 [1,14; 1,48]; <0,0001	1,52 [1,23; 1,87]; <0,0001	0,10 [0,05; 0,14]; <0,0001
Hämaturie-Status							
Positiv	290	120 (41,4)	277	62 (22,4)	1,85 [1,43; 2,39]; <0,0001	2,45 [1,70; 3,53]; <0,0001	0,19 [0,11; 0,26]; <0,0001
Negativ	1117	464 (41,5)	1143	353 (30,9)	1,35 [1,20; 1,50]; <0,0001	1,59 [1,34; 1,89]; <0,0001	0,11 [0,07; 0,15]; <0,0001

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Albumin/Kreatinin-Verhältnis							
≥30 - ≤300 mg/g	1123	427 (38,0)	1145	331 (28,9)	1,32 [1,17; 1,48]; <0,0001	1,51 [1,27; 1,80]; <0,0001	0,09 [0,05; 0,13]; <0,0001
>300 mg/g	317	171 (53,9)	303	92 (30,4)	1,78 [1,46; 2,17]; <0,0001	2,69 [1,93; 3,74]; <0,0001	0,24 [0,16; 0,31]; <0,0001
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

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

Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie:

Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung >10 Jahre ergibt sich bezüglich des Anteils an Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung ≤10 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe Insulingebrauch ergeben sich in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Anteil Patienten mit Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie:

Für Patienten mit zwei Risikofaktoren ergibt sich bezüglich des Anteils an Patienten mit Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe Anzahl an Risikofaktoren zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/Normoalbuminurie:

Für den Anteil an Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/Normoalbuminurie ergeben sich bezüglich der Subgruppe Dauer der T2DM-Erkrankung in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe Insulingebrauch ergeben sich in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe Hämaturie-Status ergeben sich in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe Albumin/Kreatinin-Verhältnis ergeben sich in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC					Placebo+Metformin+SoC					Behandlungs- unterschied
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses in mg/g											
Albumin/Kreatinin-Verhältnis											
<30 mg/g	3.120	10,25 (6,93)	2.370	32,29 (207,54)	21,83 (3,39)	3.161	10,28 (6,95)	2.268	40,37 (219,51)	28,96 (3,44)	-7,13 [-15,45; 1,19] 0,0932
≥30 - ≤300 mg/g	1.123	92,75 (66,08)	772	161,02 (406,45)	72,26 (11,83)	1.145	95,71 (64,79)	736	244,17 (511,63)	153,65 (11,87)	-81,39 [-111,30; -51,47] <0,0001
>300 mg/g	317	911,61 (837,14)	220	694,52 (1244,44)	-169,43 (319,07)	303	1115,87 (1742,49)	191	1255,02 (1561,69)	388,48 (328,07)	-557,91 [-1426,30; 310,47] 0,2078
Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, CV-Risiko, Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben. a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren post-baseline-Messung b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und vorhandenem Wert zu Monat 48 CV: Kardiovaskulär; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care											

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)*

Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis ≥ 30 - ≤ 300 mg/g ergibt sich bezüglich der Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe Albumin/Kreatinin-Verhältnis zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.4 Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Hospitalisierung								
Hospitalisierung aus jeglichem Grund	0,6654	0,7095	0,8312	0,3726	0,9795	0,8032	0,5546	0,2153
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin-gebrauch	Hämaturie-Status	Kardio-vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV-Vorerkrankungen	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz
Hospitalisierung								
Hospitalisierung aus jeglichem Grund	0,3015	0,2359	0,3876	0,2207	0,4155	0,5912	0,0334	0,8860
CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate								

Für den Endpunkt Hospitalisierung zeigt sich in der Subgruppe Anzahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen eine Effektmodifikation. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Hospitalisierung aus jeglichem Grund							
Anzahl an CV-Vorerkrankungen							
1 CV-Vorerkrankung	1.532	679 (44,3)	1573	760 (48,3)	0,92 [0,85; 0,99]; 0,0259	0,85 [0,74; 0,98]; 0,0257	-0,04 [-0,07; 0,00]; 0,0255
2 CV-Vorerkrankungen	203	130 (64,0)	195	131 (67,2)	0,95 [0,83; 1,10]; 0,5097	0,87 [0,57; 1,32]; 0,5099	-0,03 [-0,12; 0,06]; 0,5094
3 CV-Vorerkrankungen	15	14 (93,3)	24	16 (66,7)	1,40 [1,02; 1,92]; 0,0355	7,00 [0,78; 63,12]; 0,0829	0,27 [0,04; 0,49]; 0,0213
ARR: Absolute Risikoreduktion; CV: Kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

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

Für Patienten mit einer kardiovaskulären Vorerkrankung und drei kardiovaskulären Vorerkrankungen ergeben sich bezüglich des Endpunkts Hospitalisierung aus jeglichem Grund statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit zwei kardiovaskulären Vorerkrankungen zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.5 Gewichtsveränderung – RCT

Tabelle 4-74: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Gewichtsveränderung								
Veränderung des Körpergewichts in kg	0,3636	0,3209	0,3890	0,6582	0,0480	0,6036	0,9627	0,1733
Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 3 Jahren	0,0426	0,4438	0,3367	0,5339	0,0056	0,1052	0,4292	0,1768
Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 3 Jahren	0,3488	0,1805	0,0412	0,4226	0,0694	0,2179	0,3996	0,2570
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gewichtsveränderung – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin-Kreatinin-Verhältnis	Insulin-gebrauch	Hämaturie-Status	Kardio-vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV-Vorerkrankungen	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz
Gewichtsveränderung								
Veränderung des Körpergewichts in kg	0,2792	0,0458	0,6140	0,2504	0,3541	0,4437	0,5513	0,3928
Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 3 Jahren	0,7716	0,3975	0,0470	0,7914	0,8136	0,7502	0,0875	0,9124

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 3 Jahren	0,2801	0,2350	0,1726	0,8457	0,1623	0,0542	0,0990	0,9768
CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate								

Für die Gewichtsveränderung ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich Alter, Ethnie, BMI, Albumin/Kreatinin-Verhältnis und Insulingebrauch. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Veränderung des Körpergewichts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC					Placebo+Metformin+SoC					Behandlungs- unterschied
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des Körpergewichts in kg											
BMI											
<30 kg/m ²	1.685	76,99 (11,63)	1.270	75,06 (12,02)	-2,38 (0,11)	1.772	76,26 (11,40)	1.302	75,91 (11,83)	-0,60 (0,11)	-1,78 [-2,04; -1,53] <0,0001
≥30 kg/m ²	2.938	102,10 (17,15)	2.271	97,56 (16,90)	-4,39 (0,13)	2.916	101,80 (17,74)	2.110	99,63 (18,08)	-2,21 (0,13)	-2,18 [-2,48; -1,88] <0,0001
Albumin/Kreatinin-Verhältnis											
<30 mg/g	3.120	92,09 (19,15)	2.466	88,38 (18,44)	-3,86 (0,11)	3.161	91,91 (19,82)	2.368	90,14 (19,60)	-1,67 (0,11)	-2,19 [-2,44; -1,94] <0,0001
≥30 - ≤300 mg/g	1.123	94,47 (20,17)	803	91,56 (19,33)	-3,36 (0,18)	1.145	92,75 (20,18)	775	91,56 (19,95)	-1,73 (0,18)	-1,63 [-2,07; -1,18] <0,0001
>300 mg/g	317	95,87 (20,07)	226	94,00 (19,25)	-2,99 (0,34)	303	92,76 (20,82)	207	91,62 (19,72)	-1,51 (0,36)	-1,48 [-2,41; -0,55] 0,0018
Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, CV-Risiko, Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben. a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren post-baseline-Messung b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und vorhandenem Wert zu Monat 48 BMI: Body Mass Index; CV: Kardiovaskulär; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care											

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

Für die Veränderung des Körpergewichts in kg ergeben sich bezüglich der Subgruppe BMI in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe Albumin/Kreatinin-Verhältnis zeigen sich in allen Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Gewichtsreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 3 Jahren							
Alter							
<65 Jahre	2.289	754 (32,9)	2.189	431 (19,7)	1,67 [1,51; 1,85]; <0,0001	2,00 [1,75; 2,30]; <0,0001	0,13 [0,11; 0,16]; <0,0001
≥65 Jahre	1.725	667 (38,7)	1.722	340 (19,7)	1,96 [1,75; 2,19]; <0,0001	2,56 [2,20; 2,99]; <0,0001	0,19 [0,16; 0,22]; <0,0001
BMI							
<30 kg/m ²	1.470	483 (32,9)	1.493	234 (15,7)	2,10 [1,83; 2,41]; <0,0001	2,63 [2,21; 3,14]; <0,0001	0,17 [0,14; 0,20]; <0,0001
≥30 kg/m ²	2.541	937 (36,9)	2.417	537 (22,2)	1,66 [1,52; 1,82]; <0,0001	2,05 [1,80; 2,32]; <0,0001	0,15 [0,12; 0,17]; <0,0001
Insulingebrauch							
Ja	1.620	547 (33,8)	1.483	250 (16,9)	2,00 [1,76; 2,29]; <0,0001	2,51 [2,12; 2,98]; <0,0001	0,17 [0,14; 0,20]; <0,0001
Nein	2.394	874 (36,5)	2.428	521 (21,5)	1,70 [1,55; 1,87]; <0,0001	2,10 [1,85; 2,39]; <0,0001	0,15 [0,13; 0,18]; <0,0001

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoubletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoubletten)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 3 Jahren							
Ethnie							
Kaukasisch	3.394	315 (9,3)	3.316	179 (5,4)	1,72 [1,44; 2,05]; <0,0001	1,79 [1,48; 2,17]; <0,0001	0,04 [0,03; 0,05]; <0,0001
Schwarz oder afroamerikanisch	120	5 (4,2)	104	10 (9,6)	0,43 [0,15; 1,23]; 0,1153	0,41 [0,14; 1,24]; 0,1133	-0,05 [-0,12; 0,01]; 0,1109
Asiatisch	362	34 (9,4)	349	10 (2,9)	3,28 [1,64; 6,53]; 0,0007	3,51 [1,71; 7,23]; 0,0006	0,07 [0,03; 0,10]; 0,0002
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	26	1 (3,8)	28	2 (7,1)	0,54 [0,05; 5,59]; 0,6042	0,52 [0,04; 6,10]; 0,6027	-0,03 [-0,15; 0,09]; 0,5924
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	3	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0,58 [0,03; 11,21]; 0,7208	0,52 [0,02; 16,83]; 0,7149	-0,17 [-0,46; 0,13]; 0,2733
Andere	109	8 (7,3)	108	5 (4,6)	1,59 [0,54; 4,69]; 0,4053	1,63 [0,52; 5,16]; 0,4043	0,03 [-0,04; 0,09]; 0,3991
ARR: Absolute Risikoreduktion; BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

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

Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 3 Jahren:

Für die Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach drei Jahren ergeben sich bezüglich der Subgruppe Alter in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe BMI ergeben sich in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe Insulingebrauch ergeben sich in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 3 Jahren:

Für kaukasische und asiatische Patienten ergeben sich bezüglich der Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach drei Jahren statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für die restlichen Subgruppenkategorien der Subgruppe Ethnie zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.6 Veränderung des Blutdrucks – RCT

Tabelle 4-78: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Veränderung des Blutdrucks – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Veränderung des Blutdrucks								
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg	0,0011	0,7592	0,1770	0,0853	0,0410	0,2045	0,3414	0,0889
Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg	0,0270	0,7100	0,0244	0,5860	0,1161	0,3615	0,7052	0,1558
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Veränderung des Blutdrucks - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Veränderung des Blutdrucks								
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg	0,1550	0,5522	0,9638	0,0880	0,3955	0,2357	0,0091	0,3715
Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg	0,6223	0,2398	0,1952	0,0271	0,9417	0,6863	0,4496	0,6496
CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate								

Für die Veränderung des Blutdrucks ergeben sich Effektmodifikation hinsichtlich der Veränderung des systolischen Blutdrucks (Alter, BMI, Anzahl an CV-Vorerkrankungen) und Veränderung des diastolischen Blutdrucks (Alter, Ethnie, Hämaturie-Status). Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Veränderung des Blutdrucks aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC					Placebo+Metformin+SoC					Behandlungs- unterschied
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg											
Alter											
<65 Jahre	2.604	134,52 (14,72)	2.017	132,62 (14,75)	-1,91 (0,34)	2.597	134,48 (15,08)	1.890	134,05 (15,02)	-0,43 (0,35)	-1,48 [-2,32; -0,65] 0,0005
≥65 Jahre	2.023	136,97 (15,39)	1.519	132,61 (15,11)	-3,65 (0,40)	2.094	136,57 (15,06)	1.518	136,60 (15,76)	-0,03 (0,39)	-3,62 [-4,59; -2,64] <0,0001
BMI											
<30 kg/m ²	1.685	134,19 (15,33)	1.267	131,31 (14,94)	-1,94 (0,43)	1.772	132,84 (15,03)	1.301	134,32 (15,07)	1,34 (0,42)	-3,28 [-4,32; -2,23] <0,0001
≥30 kg/m ²	2.938	136,39 (14,86)	2.266	133,33 (14,83)	-3,14 (0,32)	2.916	136,96 (14,94)	2.106	135,73 (15,58)	-1,23 (0,33)	-1,91 [-2,70; -1,11] <0,0001
Anzahl an CV-Vorerkrankungen											
1 CV- Vorerkrankung	1.532	134,36 (15,27)	1.140	131,64 (15,28)	-2,60 (0,48)	1.573	134,44 (15,30)	1.103	134,75 (16,23)	0,22 (0,48)	-2,82 [-4,01; -1,64] <0,0001
2 CV- Vorerkrankun- gen	203	136,72 (16,16)	144	133,06 (15,66)	-3,55 (1,36)	195	135,25 (16,74)	128	135,80 (18,71)	0,56 (1,44)	-4,11 [-7,61; -0,62] 0,0211

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC					Placebo+Metformin+SoC					Behandlungs- unterschied
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
3 CV- Vorerkrankun- gen	15	138,03 (20,59)	11	145,18 (10,33)	7,13 (8,31)	24	141,71 (15,90)	11	130,86 (16,69)	-8,43 (8,21)	15,56 [2,66; 28,46] 0,0206
Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg											
Alter											
<65 Jahre	2.604	79,26 (8,83)	2.017	77,27 (8,82)	-2,05 (0,20)	2.597	79,24 (8,87)	1.890	77,28 (8,91)	-2,08 (0,21)	0,03 [-0,47; 0,52] 0,9204
≥65 Jahre	2.023	76,90 (8,96)	1.519	74,22 (9,00)	-2,71 (0,23)	2.094	76,70 (9,06)	1.518	75,11 (9,16)	-1,89 (0,23)	-0,83 [-1,40; -0,26] 0,0045
Ethnie											
Kaukasisch	3.919	78,45 (8,97)	3.036	76,27 (8,96)	-2,35 (0,16)	3.971	78,33 (8,98)	2.920	76,51 (9,02)	-2,13 (0,16)	-0,23 [-0,62; 0,17] 0,2555
Schwarz oder afroamerika- nisch	152	79,28 (8,95)	88	77,89 (9,47)	-0,24 (0,98)	135	79,24 (9,65)	74	77,28 (9,62)	-0,20 (1,07)	-0,05 [-2,70; 2,61] 0,9727
Asiatisch	400	76,17 (8,34)	291	73,46 (8,88)	-2,26 (0,49)	405	75,90 (9,09)	287	73,67 (9,11)	-1,95 (0,49)	-0,31 [-1,55; 0,92] 0,6176
Indoamerika- ner oder Ureinwohner Alaskas	29	74,64 (9,87)	24	70,33 (6,49)	-3,04 (1,64)	32	75,48 (8,83)	26	76,23 (8,88)	1,91 (1,60)	-4,96 [-9,19; -0,72] 0,0220

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

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC					Placebo+Metformin+SoC					Behandlungs- unterschied
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	5	82,40 (11,46)	3	76,00 (7,05)	-2,27 (4,94)	9	83,39 (5,82)	5	76,00 (7,27)	-12,30 (5,41)	10,03 [-7,24; 27,30] 0,2390
Andere	122	77,19 (9,42)	94	73,45 (9,49)	-3,55 (0,87)	139	77,33 (9,39)	96	77,59 (9,47)	-0,35 (0,84)	-3,20 [-5,43; -0,97] 0,0049
Hämaturie-Status											
Positiv	614	77,53 (9,38)	432	75,31 (8,90)	-2,18 (0,39)	600	77,48 (9,08)	392	76,80 (9,75)	-0,71 (0,40)	-1,47 [-2,56; -0,37] 0,0085
Negativ	3.919	78,33 (8,91)	3.038	76,07 (9,05)	-2,29 (0,14)	3.975	78,15 (9,03)	2.936	76,21 (8,93)	-2,13 (0,14)	-0,16 [-0,55; 0,23] 0,4286
Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, CV-Risiko, Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben. a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren post-baseline-Messung b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und vorhandenem Wert zu Monat 48 BMI: Body Mass Index; CV: Kardiovaskulär; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care											

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg:

Für die Veränderung des systolischen Blutdrucks ergeben sich bezüglich der Subgruppe Alter in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe BMI ergeben sich in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe Anzahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen zeigen sich in allen Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg:

Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich bezüglich der Veränderung des diastolischen Blutdrucks ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für indoamerikanische Patienten oder Ureinwohner Alaskas und andere Patienten ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für die restlichen Subgruppenkategorien der Subgruppe Ethnie zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit positivem Hämaturie-Status zu Studienbeginn ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit negativem Hämaturie-Status zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.7 Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität – RCT

Tabelle 4-81: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität								
Chirurgische Amputation oder ähnliches Ereignis	0,2633	0,1862	0,4951	0,9889	0,4000	0,6761	0,4603	0,6391
Periphere Revaskularisation/ Extremitätenischämie	0,1916	0,1490	0,3762	0,8328	0,9369	0,5992	0,8997	0,7875
Laserbehandlung und/oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie	0,7599	0,3201	0,6131	0,8410	0,5456	0,8476	0,5724	0,1411
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin-gebrauch	Hämaturie-Status	Kardio-vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV-Vorerkrankungen	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz
Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität								
Chirurgische Amputation oder ähnliches Ereignis	0,3231	0,2854	0,3606	0,5656	0,4120	0,0701	0,5717	0,8392
Periphere Revaskularisation/ Extremitätenischämie	0,8443	0,0775	0,0150	0,4740	0,6138	0,4518	0,5125	0,5891

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Laserbehandlung und/oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie	0,1710	0,3818	0,5447	0,2021	0,3124	0,1933	0,8029	0,2012
CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate								

Hinsichtlich der gefäßbedingten nicht kardialen und nicht zerebralen Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Periphere Revaskularisation/Extremitätenischämie in der Subgruppe Insulingebrauch eine Effektmodifikation. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Periphere Revaskularisation/Extremitätenischämie							
Insulingebrauch							
Ja	1879	86 (4,6)	1823	68 (3,7)	1,23 [0,90; 1,68]; 0,1980	1,24 [0,89; 1,71]; 0,1978	0,01 [0,00; 0,02]; 0,1963
Nein	2748	67 (2,4)	2868	98 (3,4)	0,71 [0,53; 0,97]; 0,0308	0,71 [0,52; 0,97]; 0,0307	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0293
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care							

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Für Patienten ohne Insulingebrauch zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich der peripheren Revaskularisation/Extremitätenischämie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit Insulingebrauch zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.8 Beginn einer Insulintherapie – RCT

Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests für den Beginn einer Insulintherapie – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Beginn einer Insulintherapie								
Beginn einer Insulintherapie	0,5146	0,2915	0,2456	0,0086	0,9155	0,7513	0,9490	0,0376
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Beginn einer Insulintherapie – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin-Kreatinin-Verhältnis	Insulin-gebrauch	Hämaturie-Status	Kardio-vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV-Vorerkrankungen	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz
Beginn einer Insulintherapie								
Beginn einer Insulintherapie	0,0895	0,0241	NB ^a	0,1927	0,3217	0,8206	0,3238	0,3590
a: Die Subgruppenanalyse konnte nicht berechnet werden, da der Insulingebrauch zu Studienbeginn eine Unterkategorie des Endpunkts darstellt. CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NB: Nicht berechenbar								

Hinsichtlich des Beginns einer Insulintherapie bei Patienten, die zu Studienbeginn noch kein Insulin verwendeten zeigt sich in den Subgruppen geografische Region, Blutdruck und Albumin/Kreatinin-Verhältnis eine Effektmodifikation. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Beginn einer Insulintherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Beginn einer Insulintherapie							
Geografische Region							
Europa	1.373	156 (11,4)	1.444	363 (25,1)	0,45 [0,38; 0,54]; <0,0001	0,38 [0,31; 0,47]; <0,0001	-0,14 [-0,17; -0,11]; <0,0001
Nordamerika	788	164 (20,8)	808	256 (31,7)	0,66 [0,55; 0,78]; <0,0001	0,57 [0,45; 0,71]; <0,0001	-0,11 [-0,15; -0,07]; <0,0001
Lateinamerika	367	50 (13,6)	398	127 (31,9)	0,43 [0,32; 0,57]; <0,0001	0,34 [0,23; 0,48]; <0,0001	-0,18 [-0,24; -0,13]; <0,0001
Asien/Pazifik	220	33 (15,0)	218	58 (26,6)	0,56 [0,38; 0,83]; 0,0035	0,49 [0,30; 0,78]; 0,0031	-0,12 [-0,19; -0,04]; 0,0025
Blutdruck							
SBP <130, DBP <80	748	127 (17,0)	788	209 (26,5)	0,64 [0,53; 0,78]; <0,0001	0,57 [0,44; 0,73]; <0,0001	-0,10 [-0,14; -0,05]; <0,0001
SBP ≥130, DBP ≥80	1.146	147 (12,8)	1.138	322 (28,3)	0,45 [0,38; 0,54]; <0,0001	0,37 [0,30; 0,46]; <0,0001	-0,15 [-0,19; -0,12]; <0,0001
SBP ≥130, DBP <80 oder SBP <130, DBP ≥80	854	129 (15,1)	942	273 (29,0)	0,52 [0,43; 0,63]; <0,0001	0,44 [0,35; 0,55]; <0,0001	-0,14 [-0,18; -0,10]; <0,0001

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Albumin/Kreatinin-Verhältnis							
<30 mg/g	1.947	252 (12,9)	2033	546 (26,9)	0,48 [0,42; 0,55]; <0,0001	0,40 [0,34; 0,48]; <0,0001	-0,14 [-0,16; -0,11]; <0,0001
≥30 - ≤300 mg/g	619	101 (16,3)	634	187 (29,5)	0,55 [0,45; 0,69]; <0,0001	0,47 [0,35; 0,61]; <0,0001	-0,13 [-0,18; -0,09]; <0,0001
>300 mg/g	144	43 (29,9)	153	59 (38,6)	0,77 [0,56; 1,07]; 0,1178	0,68 [0,42; 1,10]; 0,1153	-0,09 [-0,19; 0,02]; 0,1123
ARR: Absolute Risikoreduktion; DBP: Diastolischer Blutdruck; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; SoC: Standard of Care							

Beginn einer Insulintherapie:

Für den Endpunkt Beginn einer Insulintherapie ergeben sich bezüglich der Subgruppe geografische Region in allen Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe Blutdruck zeigt sich in allen Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis <30 mg/g und $\geq 30 - \leq 300$ mg/g ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis >300 mg/g zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.9 Schwere Hypoglykämien – RCT

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt schwere Hypoglykämien – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Schwere Hypoglykämien								
Schwere Hypoglykämien	0,1242	0,6869	0,2380	0,4864	0,8684	0,0203	0,6357	0,1411
Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte	0,0162	0,9089	0,1876	0,4580	0,1546	0,2306	0,1614	0,3350
Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte	0,0138	0,6838	0,0871	0,4446	0,3906	0,0431	0,2494	0,5887
Veränderung des HbA1c-Wertes	0,0170	0,2663	0,6222	0,0015	0,2585	0,5646	0,0421	0,5104
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt schwere Hypoglykämien – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Schwere Hypoglykämien								
Schwere Hypoglykämien	0,0941	0,1270	0,6292	0,2357	0,3988	0,5616	0,1641	0,8412
Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte	0,7453	0,5410	0,2310	0,9602	0,1158	0,4634	0,4908	0,5296
Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte	0,3529	0,0865	0,4869	0,4595	0,1875	0,4605	0,2001	0,9944
Veränderung des HbA1c-Wertes	0,0289	0,3763	0,3784	0,8891	0,3886	0,3921	0,5603	0,9318
CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin								

Hinsichtlich der schweren Hypoglykämien zeigen sich Effektmodifikation für die Subgruppen Alter, geografische Region, Dauer der T2DM-Erkrankung, HbA1c und eGFR. Für die restlichen Subgruppen zeigen sich dagegen keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für schwere Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Schwere Hypoglykämien							
Dauer der T2DM-Erkrankung							
≤10 Jahre	2.157	3 (0,1)	2.168	19 (0,9)	0,16 [0,05; 0,54]; 0,0030	0,16 [0,05; 0,53]; 0,0030	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0006
>10 Jahre	2.470	24 (1,0)	2.522	33 (1,3)	0,74 [0,44; 1,25]; 0,2646	0,74 [0,44; 1,26]; 0,2645	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2620
Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte							
Alter							
<65 Jahre	2.604	11 (0,4)	2.597	8 (0,3)	1,37 [0,55; 3,40]; 0,4960	1,37 [0,55; 3,42]; 0,4960	0,00 [0,00; 0,00]; 0,4941
≥65 Jahre	2.023	7 (0,3)	2.094	24 (1,1)	0,30 [0,13; 0,70]; 0,0052	0,30 [0,13; 0,70]; 0,0051	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0027
Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte							
Alter							
<65 Jahre	2.604	21 (0,8)	2.597	23 (0,9)	0,91 [0,51; 1,64]; 0,7553	0,91 [0,50; 1,65]; 0,7553	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,7552
≥65 Jahre	2.023	13 (0,6)	2.094	43 (2,1)	0,31 [0,17; 0,58]; 0,0002	0,31 [0,17; 0,58]; 0,0002	-0,01 [-0,02; -0,01]; <0,0001

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

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Dauer der T2DM-Erkrankung							
≤10 Jahre	2.157	5 (0,2)	2.168	22 (1,0)	0,23 [0,09; 0,60]; 0,0028	0,23 [0,09; 0,60]; 0,0028	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0010
>10 Jahre	2.470	29 (1,2)	2.522	43 (1,7)	0,69 [0,43; 1,10]; 0,1179	0,68 [0,43; 1,10]; 0,1178	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,1149
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

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

Schwere Hypoglykämien:

Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung ≤ 10 Jahre ergibt sich bezüglich der schweren Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung > 10 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte:

Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich bezüglich der Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte:

Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich bezüglich der schweren Hypoglykämien oder Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung ≤ 10 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung > 10 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HbA1c-Wertes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC					Placebo+Metformin+SoC					Behandlungs- unterschied
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des HbA1c-Wertes											
Alter											
<65 Jahre	2.604	8,50 (1,24)	1.977	7,92 (1,31)	-0,47 (0,03)	2.596	8,43 (1,21)	1.838	8,20 (1,50)	-0,15 (0,03)	-0,32 [-0,40; -0,23] <0,0001
≥65 Jahre	2.021	8,12 (1,11)	1.474	7,68 (1,13)	-0,37 (0,03)	2.093	8,10 (1,09)	1.469	7,87 (1,28)	-0,19 (0,03)	-0,18 [-0,26; -0,10] <0,0001
Geografische Region											
Europa	2.262	8,28 (1,16)	1.855	7,79 (1,23)	-0,38 (0,03)	2.345	8,21 (1,12)	1.832	8,02 (1,41)	-0,12 (0,03)	-0,26 [-0,33; -0,18] <0,0001
Nordamerika	1.430	8,22 (1,19)	988	7,80 (1,19)	-0,35 (0,04)	1.396	8,17 (1,16)	888	7,85 (1,19)	-0,25 (0,04)	-0,11 [-0,21; -0,01] 0,0352
Lateinamerika	567	8,78 (1,30)	362	8,05 (1,39)	-0,61 (0,08)	586	8,74 (1,30)	351	8,56 (1,70)	-0,14 (0,08)	-0,47 [-0,68; -0,27] <0,0001
Asien/Pazifik	366	8,43 (1,19)	246	7,81 (1,24)	-0,58 (0,09)	362	8,43 (1,10)	236	8,32 (1,52)	-0,13 (0,09)	-0,45 [-0,68; -0,23] <0,0001

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC					Placebo+Metformin+SoC					Behandlungs- unterschied
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
HbA1c											
<7%	381	6,71 (0,17)	317	7,15 (0,91)	0,48 (0,06)	381	6,71 (0,14)	299	7,24 (1,03)	0,60 (0,06)	-0,13 [-0,28; 0,02] 0,0979
≥7% - <8%	1.734	7,45 (0,28)	1.329	7,50 (0,98)	0,08 (0,03)	1.817	7,45 (0,29)	1.329	7,68 (1,15)	0,26 (0,03)	-0,18 [-0,26; -0,10] <0,0001
≥8% - <9%	1.246	8,40 (0,29)	942	7,93 (1,22)	-0,43 (0,05)	1.314	8,41 (0,29)	910	8,20 (1,36)	-0,18 (0,05)	-0,25 [-0,36; -0,14] <0,0001
≥9%	1.264	9,96 (0,76)	863	8,44 (1,41)	-1,46 (0,05)	1.177	9,94 (0,74)	769	8,85 (1,61)	-1,08 (0,06)	-0,38 [-0,52; -0,25] <0,0001
eGFR (CKD-EPI)											
<60 mL/min/ 1,73 m ²	255	8,17 (1,12)	176	7,87 (1,26)	-0,14 (0,11)	268	8,27 (1,19)	177	8,16 (1,47)	0,02 (0,11)	-0,16 [-0,42; 0,10] 0,2265
≥60 - <90 mL/ min/1,73 m ²	2.012	8,17 (1,16)	1.497	7,74 (1,18)	-0,34 (0,03)	2.082	8,13 (1,11)	1.470	7,90 (1,32)	-0,16 (0,03)	-0,18 [-0,26; -0,10] <0,0001
≥90 mL/min/ 1,73 m ²	2.357	8,48 (1,23)	1.777	7,88 (1,28)	-0,53 (0,03)	2.339	8,42 (1,20)	1.660	8,18 (1,47)	-0,20 (0,03)	-0,33 [-0,41; -0,25] <0,0001

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC					Placebo+Metformin+SoC					Behandlungs- unterschied
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Endwert MW (SD)	Adj. Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
<p>Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, CV-Risiko, Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben.</p> <p>a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und mindestens einer weiteren post-baseline-Messung</p> <p>b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Ausgangswert und vorhandenem Wert zu Monat 48</p> <p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care</p>											

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)

Für die Veränderung des HbA1c-Wertes ergeben sich bezüglich der Subgruppe Alter in beiden Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Subgruppe geografische Region zeigen sich in allen Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem HbA1c $\geq 7\%$ - $< 8\%$, $\geq 8\%$ - $< 9\%$ und $\geq 9\%$ ergeben sich bezüglich der Veränderung des HbA1c-Wertes statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem HbA1c $< 7\%$ zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem eGFR ≥ 60 - < 90 mL/min/1,73 m² und ≥ 90 mL/min/1,73 m² ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem eGFR < 60 mL/min/1,73 m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Unerwünschte Ereignisse								
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,5183	0,3996	0,8333	0,4816	0,9772	0,7150	0,8238	0,3364
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,6157	0,3675	0,6613	0,4570	0,4447	0,5607	0,8110	0,1935

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	0,5291	0,8599	0,8665	0,2731	0,6876	0,9675	0,7450	0,2858
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,6412	0,7741	0,9193	0,1563	0,5240	0,9439	0,7022	0,0702
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse	0,8500	0,8143	0,7608	0,4654	0,4883	0,8484	0,8642	0,8668
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,1918	0,5312	0,0891	0,4845	0,8507	0,5034	0,4490	0,3145
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	0,0928	0,8040	0,1837	0,2242	0,9657	0,9287	0,1811	0,2154
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	0,1615	0,3449	0,5474	0,1569	0,1901	0,4442	0,7854	0,0370
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	0,1739	0,3546	0,5658	0,1589	0,2601	0,3528	0,6627	0,0722

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0,6725	0,5469	0,6355	0,1264	0,1077	0,7453	0,4462	0,8250
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse								
Malignom	0,4674	0,4168	0,7621	0,3144	0,3729	0,0646	0,6859	0,4653
Blasenkarzinom	0,3485	0,8867	0,9990	0,9923	0,8739	0,1084	0,2786	0,1484
Brustkrebs	0,7869	0,8760	0,9655	0,9013	0,5273	0,4772	0,5896	0,0179
Prostatakrebs	0,6998	NB ^a	0,9137	0,8010	0,3263	0,5293	0,6804	0,5905
Hepatische Ereignisse	0,6305	0,0065	0,5575	0,8728	0,8743	0,2611	0,3732	0,2381
Schwere Hypoglykämien	0,1425	0,3609	0,5943	0,4588	0,8409	0,0708	0,3597	0,2125
Schwere Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL	0,0668	0,3477	0,6286	0,7021	0,6305	0,1155	0,3331	0,2308
Schwere Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL, die intravenös behandelt wurden	0,1119	0,7265	0,8420	0,4175	0,4122	0,6654	0,4427	0,5528
Knochenbrüche	0,7227	0,5209	0,6398	0,4637	0,2171	0,8379	0,1237	0,1009
Renale Ereignisse	0,2880	0,1281	0,8970	0,5907	0,6513	0,4040	0,9827	0,6615
Nicht schwerwiegende renale Ereignisse	0,7614	0,0455	0,6043	0,7493	0,6386	0,7236	0,9242	0,4614
Schwerwiegende renale Ereignisse	0,2108	0,1568	0,8028	0,3601	0,0481	0,0293	0,5014	0,4112
Symptome einer Volumendepletion	0,8715	0,3845	0,7242	0,1284	0,1774	0,6188	0,6044	0,7779
Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die als schwerwiegend eingestuft wird	0,2118	0,0262	0,9997	0,7664	0,1149	0,4433	0,9404	0,3010
Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die zum Abbruch der Therapie führt	0,5111	0,9432	0,9657	0,6487	0,5221	0,9911	0,5984	0,8058

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Harnwegsinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte	0,5279	0,8663	0,6458	0,1464	0,3218	0,4520	0,2271	0,0370
Harnwegsinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0,1637	0,8405	0,9015	0,1616	0,5333	0,5777	0,2115	0,4195
Harnwegsinfektion, die zum Abbruch der Studienmedikation führte	0,2878	0,5418	0,7670	0,9872	0,8251	0,3255	0,5466	0,2528
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte	0,2441	0,4066	0,4580	0,2205	0,6752	0,3062	0,0829	0,4306
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0,7442	0,7499	0,9766	0,9296	0,5914	0,2256	0,9183	0,8644
Genitalinfektion, die zum Abbruch der Studienmedikation führte	0,3897	0,5925	0,3738	0,2020	0,9638	0,1548	0,1613	0,8035
Amputationen	0,2630	0,1868	0,6418	0,9887	0,4001	0,6735	0,4599	0,6395
Diabetische Ketoazidose	0,7343	0,6914	0,7814	0,7023	0,0347	0,2356	0,9402	0,4966
a: Die Subgruppenanalyse konnte nicht berechnet werden, da ausschließlich männliche Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden. BMI: Body Mass Index; BZ: Blutzucker; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; NB: Nicht berechenbar; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Unerwünschte Ereignisse								
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,6963	0,2959	0,3334	0,4121	0,8377	0,5456	0,0650	0,4888
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplika- tionen)	0,5684	0,7659	0,7098	0,7964	0,6926	0,1928	0,0701	0,9377
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	0,5439	0,7109	0,3726	0,2654	0,3565	0,7822	0,0550	0,4527
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplika- tionen)	0,3762	0,6659	0,6726	0,4836	0,3142	0,2619	0,0654	0,8458
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse	0,4138	0,9168	0,4064	0,5568	0,1695	0,8029	0,3325	0,9749
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,1215	0,5270	0,4298	0,9830	0,8801	0,2342	0,7082	0,6929
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegs- infektionen)	0,3227	0,7745	0,4413	0,8124	0,6695	0,4438	0,5561	0,9306

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	0,0225	0,7743	0,3469	0,4525	0,7981	0,1726	0,3558	0,8542
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	0,0345	0,6767	0,5318	0,4399	0,6591	0,2100	0,3306	0,8653
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0,3092	0,6525	0,8995	0,5390	0,3570	0,2368	0,5209	0,7298
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse								
Malignom	0,7511	0,6026	0,8192	0,7160	0,2138	0,9645	0,4795	0,5406
Blasenkarzinom	0,3148	0,5749	0,8111	0,2761	0,2082	0,3773	0,5555	0,2086
Brustkrebs	0,3843	0,0949	0,3377	0,2424	0,5644	0,8840	0,9635	0,6534
Prostatakrebs	0,6935	0,4125	0,5025	0,9333	0,7513	0,6010	0,9926	0,3500
Hepatische Ereignisse	0,6393	0,7887	0,8348	0,4811	0,8003	0,5538	0,8958	0,5983
Schwere Hypoglykämien	0,0997	0,0560	0,8626	0,6069	0,1508	0,6649	0,7881	0,6019
Schwere Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL	0,2563	0,0306	0,8705	0,3646	0,2331	0,8082	0,8088	0,9808
Schwere Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL, die intravenös behandelt wurden	0,2317	0,0656	0,1232	0,2975	0,0979	0,8488	0,9511	0,8592
Knochenbrüche	0,9059	0,5245	0,4933	0,4711	0,1838	0,0921	0,1130	0,4476
Renale Ereignisse	0,6977	0,6418	0,1119	0,1090	0,3183	0,4249	0,6895	0,8578
Nicht schwerwiegende renale Ereignisse	0,4908	0,5606	0,4768	0,1952	0,4058	0,8465	0,8871	0,7024

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Schwerwiegende renale Ereignisse	0,2755	0,7236	0,2427	0,0720	0,5140	0,3118	0,6482	0,1276
Symptome einer Volumendepletion	0,5516	0,2117	0,5040	0,3392	0,6044	0,8322	0,3176	0,4597
Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die als schwerwiegend eingestuft wird	0,9478	0,5273	0,7859	0,5649	0,0588	0,4793	0,7654	0,3236
Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die zum Abbruch der Therapie führt	0,7266	0,7846	0,5675	0,4405	0,2066	0,8985	0,7921	0,8821
Harnwegsinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte	0,7195	0,4383	0,7206	0,1288	0,2906	0,4773	0,6118	0,6675
Harnwegsinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0,5347	0,9582	0,9239	0,1972	0,3086	0,3490	0,7668	0,8850
Harnwegsinfektion, die zum Abbruch der Studienmedikation führte	0,4884	0,5964	0,8654	0,3944	0,2516	0,6676	0,8421	0,9343
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte	0,8006	0,0394	0,2718	0,7283	0,1867	0,9046	0,9110	0,9085
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde	0,8482	0,4650	0,5864	0,6217	0,7387	NB	0,8637	0,5971
Genitalinfektion, die zum Abbruch der Studienmedikation führte	0,5047	0,1859	0,4827	0,4596	0,3100	0,9046	0,8790	0,6377
Amputationen	0,3230	0,2841	0,3602	0,5677	0,4108	0,0703	0,5733	0,8402

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Diabetische Ketoazidose	0,1722	0,2852	0,0582	0,9122	0,5273	0,6957	0,5692	0,8865
BZ: Blutzucker; CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate								

Für die unerwünschten Ereignisse ergeben sich Effektmodifikation hinsichtlich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für die Subgruppen Blutdruck und eGFR zu Studienbeginn. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich Effektmodifikationen für die Subgruppen Geschlecht, BMI, Dauer der T2DM-Erkrankung, Blutdruck und Albumin/Kreatinin-Verhältnis. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse							
Blutdruck							
SBP <130, DBP <80	1.277	36 (2,8)	1.291	45 (3,5)	0,81 [0,53; 1,25]; 0,3349	0,80 [0,51; 1,25]; 0,3348	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,3335
SBP ≥130, DBP ≥80	1864	55 (3,0)	1.813	54 (3,0)	0,99 [0,68; 1,43]; 0,9603	0,99 [0,68; 1,45]; 0,9603	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9603
SBP ≥130, DBP <80 oder SBP <130, DBP ≥80	1.481	26 (1,8)	1.585	60 (3,8)	0,46 [0,29; 0,73]; 0,0009	0,45 [0,29; 0,72]; 0,0009	-0,02 [-0,03; -0,01]; 0,0006
eGFR (CKD-EPI)							
<60 mL/min/ 1,73 m ²	254	19 (7,5)	268	12 (4,5)	1,67 [0,83; 3,37]; 0,1519	1,72 [0,82; 3,63]; 0,1510	0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1486
≥60 - <90 mL/min/ 1,73 m ²	2.012	55 (2,7)	2.082	97 (4,7)	0,59 [0,42; 0,81]; 0,0013	0,58 [0,41; 0,81]; 0,0013	-0,02 [-0,03; -0,01]; 0,0011
≥90 mL/min/ 1,73 m ²	2.355	43 (1,8)	2.339	50 (2,1)	0,85 [0,57; 1,28]; 0,4440	0,85 [0,56; 1,29]; 0,4439	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,4435

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoubletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoubletten)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)							
eGFR (CKD-EPI)							
<60 mL/min/ 1,73 m ²	254	19 (7,5)	268	12 (4,5)	1,67 [0,83; 3,37]; 0,1519	1,72 [0,82; 3,63]; 0,1510	0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1486
≥60 - <90 mL/min/ 1,73 m ²	2.012	53 (2,6)	2.082	91 (4,4)	0,60 [0,43; 0,84]; 0,0029	0,59 [0,42; 0,84]; 0,0028	-0,02 [-0,03; -0,01]; 0,0024
≥90 mL/min/ 1,73 m ²	2.355	40 (1,7)	2.339	50 (2,1)	0,79 [0,53; 1,20]; 0,2738	0,79 [0,52; 1,20]; 0,2737	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2728
ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DBP: Diastolischer Blutdruck; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SBP: systolischer Blutdruck; SoC: Standard of Care							

Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse:

Für Patienten mit $SBP \geq 130$ und $DBP < 80$ oder $SBP < 130$ und $DBP \geq 80$ ergibt sich bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,46 [0,29; 0,73]; p-Wert: 0,0009). In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe Blutdruck zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem $eGFR \geq 60 - < 90$ mL/min/1,73 m² ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,59 [0,42; 0,81]; p-Wert: 0,0013). In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe eGFR (CKD-EPI) zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen):

Für Patienten mit einem $eGFR \geq 60 - < 90$ mL/min/1,73 m² ergibt sich bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,60 [0,43; 0,84]; p-Wert: 0,0029). In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe eGFR (CKD-EPI) zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Brustkrebs							
Blutdruck							
SBP <130, DBP <80	1.277	9 (0,7)	1.291	2 (0,2)	4,55 [0,98; 21,01]; 0,0523	4,57 [0,99; 21,21]; 0,0521	0,01 [0,00; 0,01]; 0,0334
SBP ≥130, DBP ≥80	1.864	3 (0,2)	1.813	10 (0,6)	0,29 [0,08; 1,06]; 0,0610	0,29 [0,08; 1,06]; 0,0608	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0476
SBP ≥130, DBP <80 oder SBP <130, DBP ≥80	1.481	5 (0,3)	1.585	11 (0,7)	0,49 [0,17; 1,40]; 0,1806	0,48 [0,17; 1,40]; 0,1804	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1660
Hepatische Ereignisse							
Geschlecht							
Männlich	3.048	30 (1,0)	2.994	28 (0,9)	1,05 [0,63; 1,76]; 0,8450	1,05 [0,63; 1,77]; 0,8450	0,00 [0,00; 0,01]; 0,8450
Weiblich	1.574	5 (0,3)	1.695	23 (1,4)	0,23 [0,09; 0,61]; 0,0032	0,23 [0,09; 0,61]; 0,0031	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0010
Schwere Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL							
Albumin/Kreatinin-Verhältnis							
<30 mg/g	3.119	9 (0,3)	3.161	18 (0,6)	0,51 [0,23; 1,13]; 0,0953	0,51 [0,23; 1,13]; 0,0952	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0882

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
≥30 - ≤300 mg/g	1.122	1 (0,1)	1.144	9 (0,8)	0,11 [0,01; 0,89]; 0,0387	0,11 [0,01; 0,89]; 0,0384	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0115
>300 mg/g	316	6 (1,9)	303	0 (0,0)	12,47 [0,71; 220,35]; 0,0851	12,71 [0,71; 226,54]; 0,0837	0,02 [0,00; 0,03]; 0,0134
Nicht schwerwiegende renale Ereignisse							
Geschlecht							
Männlich	3.048	128 (4,2)	2.994	164 (5,5)	0,77 [0,61; 0,96]; 0,0210	0,76 [0,60; 0,96]; 0,0209	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0206
Weiblich	1.574	65 (4,1)	1.695	60 (3,5)	1,17 [0,83; 1,65]; 0,3801	1,17 [0,82; 1,68]; 0,3801	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3809
Schwerwiegende renale Ereignisse							
BMI							
<30 kg/m ²	1.683	13 (0,8)	1.771	18 (1,0)	0,76 [0,37; 1,55]; 0,4488	0,76 [0,37; 1,55]; 0,4488	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,4457
≥30 kg/m ²	2.935	19 (0,6)	2.915	60 (2,1)	0,31 [0,19; 0,53]; <0,0001	0,31 [0,18; 0,52]; <0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01]; <0,0001

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Dauer der T2DM-Erkrankung							
≤10 Jahre	2.154	16 (0,7)	2.168	22 (1,0)	0,73 [0,39; 1,39]; 0,3403	0,73 [0,38; 1,39]; 0,3402	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3380
>10 Jahre	2.468	16 (0,6)	2.520	57 (2,3)	0,29 [0,17; 0,50]; <0,0001	0,28 [0,16; 0,49]; <0,0001	-0,02 [-0,02; -0,01]; <0,0001
Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die als schwerwiegend eingestuft wird							
Geschlecht							
Männlich	3.048	10 (0,3)	2.994	5 (0,2)	1,96 [0,67; 5,74]; 0,2171	1,97 [0,67; 5,76]; 0,2170	0,00 [0,00; 0,00]; 0,2070
Weiblich	1.574	2 (0,1)	1.695	9 (0,5)	0,24 [0,05; 1,11]; 0,0671	0,24 [0,05; 1,10]; 0,0669	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0414
Harnwegsinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte							
Blutdruck							
SBP <130, DBP <80	1.277	20 (1,6)	1.291	17 (1,3)	1,19 [0,63; 2,26]; 0,5965	1,19 [0,62; 2,29]; 0,5964	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5961
SBP ≥130, DBP ≥80	1.864	18 (1,0)	1.813	34 (1,9)	0,51 [0,29; 0,91]; 0,0219	0,51 [0,29; 0,91]; 0,0218	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0200

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
SBP ≥130, DBP <80 oder SBP <130, DBP ≥80	1.481	26 (1,8)	1.585	20 (1,3)	1,39 [0,78; 2,48]; 0,2633	1,40 [0,78; 2,52]; 0,2632	0,00 [0,00; 0,01]; 0,2636
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte							
Albumin/Kreatinin-Verhältnis							
<30 mg/g	3.119	28 (0,9)	3.161	1 (0,0)	28,38 [3,86; 208,43]; 0,0010	28,63 [3,89; 210,51]; 0,0010	0,01 [0,01; 0,01]; <0,0001
≥30 - ≤300 mg/g	1.122	8 (0,7)	1.144	1 (0,1)	8,16 [1,02; 65,11]; 0,0477	8,21 [1,02; 65,74]; 0,0473	0,01 [0,00; 0,01]; 0,0187
>300 mg/g	316	2 (0,6)	303	2 (0,7)	0,96 [0,14; 6,76]; 0,9664	0,96 [0,13; 6,85]; 0,9664	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9664
Diabetische Ketoazidose							
BMI							
<30 kg/m ²	1.683	8 (0,5)	1.771	1 (0,1)	8,42 [1,05; 67,23]; 0,0445	8,45 [1,06; 67,66]; 0,0443	0,00 [0,00; 0,01]; 0,0179
≥30 kg/m ²	2.935	4 (0,1)	2.915	6 (0,2)	0,66 [0,19; 2,34]; 0,5227	0,66 [0,19; 2,35]; 0,5226	0,00 [0,00; 0,00]; 0,5200
ARR: Absolute Risikoreduktion; BMI: Body Mass Index; BZ: Blutzucker; DBP: Diastolischer Blutdruck; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; SoC: Standard of Care							

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

Brustkrebs:

Für Brustkrebs ergibt sich bezüglich der Subgruppe Blutdruck in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Hepatische Ereignisse:

Für weibliche Patienten ergibt sich bezüglich hepatische Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für männliche Patienten zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Schwere Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL:

Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis $\geq 30 - \leq 300$ mg/g ergibt sich bezüglich der schweren Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe Albumin/Kreatinin-Verhältnis zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Nicht schwerwiegende renale Ereignisse:

Für männliche Patienten ergibt sich bezüglich der nicht schwerwiegenden renalen Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für weibliche Patienten zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Schwerwiegende renale Ereignisse:

Für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ergibt sich bezüglich der schwerwiegenden renalen Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem BMI <30 kg/m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung >10 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung ≤ 10 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie), die als schwerwiegend eingestuft wird:

Für Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergie), die als schwerwiegend eingestuft werden, ergibt sich bezüglich der Subgruppe Geschlecht in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Harnwegsinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte:

Für Patienten mit SBP ≥ 130 und DBP ≥ 80 ergibt sich bezüglich der Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe Blutdruck zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde oder zum Abbruch der Studienmedikation führte:

Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis <30 mg/g und $\geq 30 - \leq 300$ mg/g ergeben sich bezüglich der Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis >300 mg/g zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Diabetische Ketoazidose:

Für Patienten mit einem BMI <30 kg/m² ergibt sich bezüglich der diabetischen Ketoazidosen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT								
SOC: Herzerkrankungen	0,6152	0,5441	0,5799	0,5591	0,0092	0,5497	0,5664	0,4919
<i>PT: Angina pectoris instabil</i>	0,7007	0,5421	0,7221	0,6340	0,7253	0,7565	0,0763	0,6332
<i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i>	0,5220	0,7882	0,6865	0,7492	0,1335	0,4598	0,8057	0,5693
<i>PT: Herzinsuffizienz</i>	0,1435	0,3910	0,9427	0,9514	0,0944	0,6502	0,3430	0,1607
<i>PT: Angina pectoris</i>	0,8918	0,3702	0,5516	0,2603	0,9798	0,4157	0,5306	0,3524

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
<i>PT: Vorhofflimmern</i>	0,9839	0,7378	0,4849	0,5230	0,9408	0,8652	0,2782	0,6840
<i>PT: Myokardinfarkt</i>	0,1472	0,0949	0,7240	0,7262	0,1939	0,0368	0,9166	0,5999
<i>PT: Koronare Herzerkrankung</i>	0,3838	0,3270	0,7553	0,1736	0,3984	0,5866	0,8666	0,9296
<i>PT: Stauungsinsuffizienz</i>	0,1727	0,2305	0,4870	0,2397	0,2784	0,6687	0,3980	0,1649
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,9190	0,2014	0,6291	0,1475	0,5482	0,8384	0,3750	0,3429
<i>PT: Pneumonie</i>	0,3326	0,5476	0,6294	0,0695	0,0844	0,2556	0,1093	0,4001
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,8442	0,0501	0,8474	0,8541	0,5018	0,8973	0,8704	0,4537
<i>PT: Akute Nierenschädigung</i>	0,6416	0,5500	0,9275	0,4220	0,6429	0,3154	0,6246	0,9637
<i>PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung</i>	0,7970	0,0221	0,1138	0,9911	0,2706	0,9053	0,1571	0,9630
<i>PT: Chronische Nierenerkrankung</i>	0,8627	0,8170	0,3949	0,9010	0,1203	0,8294	0,4238	0,7186
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,8884	0,8059	0,8005	0,8370	0,8434	0,5704	0,1721	0,0261
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,4899	0,2334	0,7391	0,1112	0,8938	0,0568	0,8767	0,4322
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,9785	0,8986	0,5988	0,7262	0,0989	0,2591	0,2706	0,6333
<i>PT: Apoplektischer Insult</i>	0,7628	0,4055	0,6844	0,8070	0,0949	0,4703	0,6477	0,1296
SOC: Gefäßerkrankungen	0,1522	0,9908	0,8298	0,6610	0,5598	0,5172	0,9468	0,6337

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,2607	0,9220	0,5081	0,4041	0,3299	0,5862	0,0777	0,6217
<i>PT: Hypoglykämie</i>	0,0302	0,7775	0,2253	0,7298	0,2631	0,0482	0,2614	0,1433
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,6929	0,2842	0,7265	0,4245	0,3717	0,4007	0,6835	0,8359
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,7158	0,5919	0,6230	0,5299	0,4804	0,5879	0,2730	0,0358
<i>PT: Osteoarthritis</i>	0,4527	0,5461	0,5114	0,6329	0,2659	0,1820	0,6358	0,5122
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,5769	0,0422	0,2665	0,0752	0,5263	0,8725	0,5948	0,3516
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,8844	0,3094	0,8723	0,7191	0,4283	0,7650	0,5345	0,9908
SOC: Untersuchungen	0,2120	0,8086	0,3154	0,7942	0,0922	0,8407	0,6272	0,9871
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,1449	0,0298	0,8250	0,2664	0,1762	0,0620	0,0643	0,3129
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	0,5313	0,6673	0,4569	0,7919	0,5605	0,2883	0,3337	0,2708
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,3565	0,7847	0,3469	0,3664	0,7917	0,2030	0,7924	0,1027
MedDRA Version 21.0								
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vor- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT								
SOC: Herzerkrankungen	0,3727	0,9660	0,2624	0,2742	0,4850	0,1466	0,5454	0,4344
<i>PT: Angina pectoris instabil</i>	0,6654	0,2910	0,8228	0,0126	0,6617	0,3426	0,3112	0,1551
<i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i>	0,9365	0,5188	0,8549	0,9403	0,5415	0,3787	0,6104	0,8666
<i>PT: Herzinsuffizienz</i>	0,8063	0,5849	0,7296	0,1650	0,8375	0,1793	0,7184	0,1379
<i>PT: Angina pectoris</i>	0,9005	0,6254	0,1691	0,5872	0,6813	0,7422	0,8918	0,5552
<i>PT: Vorhofflimmern</i>	0,2902	0,7781	0,4095	0,6917	0,9657	0,4476	0,2932	0,7442
<i>PT: Myokardinfarkt</i>	0,1154	0,3383	0,6988	0,0822	0,5326	0,9152	0,9151	0,5433
<i>PT: Koronare Herzerkrankung</i>	0,9836	0,4374	0,4231	0,9606	0,0880	0,3185	0,4226	0,3570
<i>PT: Stauungsinsuffizienz</i>	0,0590	0,9900	0,7273	0,9045	0,3897	0,5789	0,9783	0,5055
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,7368	0,3988	0,4697	0,3061	0,3362	0,8523	0,4139	0,5459
<i>PT: Pneumonie</i>	0,2646	0,0902	0,0774	0,1007	0,4037	0,5534	0,1909	0,2006
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,2799	0,4162	0,6325	0,1023	0,8191	0,5772	0,8719	0,6108
<i>PT: Akute Nierenschädigung</i>	0,8487	0,4091	0,3096	0,0219	0,4896	0,7245	0,7875	0,3124
<i>PT: Nierenfunktions- beeinträchtigung</i>	0,2859	0,0928	0,1671	0,7799	0,6143	0,7983	0,7283	0,8627
<i>PT: Chronische Nierenerkrankung</i>	0,6016	0,3965	0,5565	0,8316	0,1707	0,8136	0,1938	0,7568
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,5363	0,1685	0,9371	0,4661	0,3601	0,1385	0,0800	0,2546

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,4635	0,6763	0,9705	0,8192	0,4903	0,8705	0,6317	0,8173
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,1882	0,3583	0,1731	0,6442	0,6794	0,8246	0,0151	0,0765
<i>PT: Apoplektischer Insult</i>	0,6752	0,3690	0,1424	0,1833	0,4738	0,5981	0,4843	0,6714
SOC: Gefäßerkrankungen	0,8995	0,5316	0,1783	0,8376	0,3194	0,6185	0,6179	0,7538
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,7795	0,2495	0,8526	0,9742	0,3786	0,2081	0,1697	0,6652
<i>PT: Hypoglykämie</i>	0,7703	0,0365	0,4527	0,6203	0,0770	0,4949	0,9932	0,8254
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,2034	0,6414	0,2969	0,9166	0,1764	0,9359	0,1497	0,2363
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,1436	0,4344	0,3919	0,0502	0,6730	0,6675	0,5972	0,5735
<i>PT: Osteoarthritis</i>	0,7681	0,2695	0,7536	0,1251	0,7413	0,7732	0,7313	0,0969
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,5590	0,6816	0,0352	0,0996	0,2650	0,9728	0,6812	0,1901
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,7407	0,9553	0,3689	0,2261	0,0383	0,7760	0,4854	0,5703
SOC: Untersuchungen	0,6193	0,2038	0,4539	0,7936	0,0278	0,4676	0,6285	0,7229
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,0662	0,0261	0,1140	0,3607	0,4460	0,8498	0,8841	0,8598

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	0,4305	0,5689	0,0778	0,3972	0,4139	0,5348	0,7738	0,9651
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,7571	0,7087	0,4117	0,4355	0,3962	0,8588	0,6523	0,8576
MedDRA Version 21.0 CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class								

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich Effektmodifikationen für die Subgruppe Alter (PT: Hypoglykämie), Geschlecht (PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung, SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse), BMI (SOC: Herzerkrankungen), Dauer der T2DM-Erkrankung (PT: Myokardinfarkt, PT: Hypoglykämie), Blutdruck (SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen), Albumin/Kreatinin-Verhältnis (PT: Hypoglykämie, SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse), Insulingebrauch (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort), Hämaturie-Status (PT: Angina pectoris instabil, PT: Akute Nierenschädigung), kardiovaskuläres Risiko (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, SOC: Untersuchungen) und Anzahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen (SOC: Erkrankungen des Nervensystems).

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

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Herzerkrankungen							
BMI							
<30 kg/m²	1.683	200 (11,9)	1.771	177 (10,0)	1,19 [0,98; 1,44]; 0,0755	1,21 [0,98; 1,50]; 0,0754	0,02 [0,00; 0,04]; 0,0756
≥30 kg/m²	2.935	355 (12,1)	2.915	404 (13,9)	0,87 [0,76; 1,00]; 0,0449	0,86 [0,73; 1,00]; 0,0448	-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0447
PT: Angina pectoris instabil							
Hämaturie-Status							
Positiv	613	21 (3,4)	600	8 (1,3)	2,57 [1,15; 5,76]; 0,0218	2,63 [1,15; 5,97]; 0,0214	0,02 [0,00; 0,04]; 0,0163
Negativ	3.916	98 (2,5)	3.973	114 (2,9)	0,87 [0,67; 1,14]; 0,3142	0,87 [0,66; 1,14]; 0,3141	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3135
PT: Myokardinfarkt							
Dauer der T2DM-Erkrankung							
≤10 Jahre	2.154	16 (0,7)	2.168	29 (1,3)	0,56 [0,30; 1,02]; 0,0577	0,55 [0,30; 1,02]; 0,0576	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0537
>10 Jahre	2.468	34 (1,4)	2.520	27 (1,1)	1,29 [0,78; 2,12]; 0,3265	1,29 [0,78; 2,14]; 0,3265	0,00 [0,00; 0,01]; 0,3258

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

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
PT: Akute Nierenschädigung							
Hämaturie-Status							
Positiv	613	23 (3,8)	600	19 (3,2)	1,18 [0,65; 2,15]; 0,5777	1,19 [0,64; 2,21]; 0,5776	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,5768
Negativ	3.916	41 (1,0)	3.973	80 (2,0)	0,52 [0,36; 0,76]; 0,0006	0,51 [0,35; 0,75]; 0,0006	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0005
PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung							
Geschlecht							
Männlich	3.048	36 (1,2)	2.994	58 (1,9)	0,61 [0,40; 0,92]; 0,0188	0,61 [0,40; 0,92]; 0,0187	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0178
Weiblich	1.574	25 (1,6)	1.695	19 (1,1)	1,42 [0,78; 2,56]; 0,2490	1,42 [0,78; 2,60]; 0,2489	0,00 [0,00; 0,01]; 0,2495
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Blutdruck							
SBP <130, DBP <80	1.277	86 (6,7)	1.291	80 (6,2)	1,09 [0,81; 1,46]; 0,5796	1,09 [0,80; 1,50]; 0,5796	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,5795
SBP ≥130, DBP ≥80	1.864	88 (4,7)	1.813	108 (6,0)	0,79 [0,60; 1,04]; 0,0962	0,78 [0,59; 1,04]; 0,0960	-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,0957

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SBP \geq 130, DBP $<$ 80 oder SBP $<$ 130, DBP \geq 80	1.481	105 (7,1)	1.585	83 (5,2)	1,35 [1,02; 1,79]; 0,0333	1,38 [1,03; 1,86]; 0,0332	0,02 [0,00; 0,04]; 0,0333
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Anzahl an CV-Vorerkrankungen							
1 CV-Vorerkrankung	1.530	95 (6,2)	1.573	108 (6,9)	0,90 [0,69; 1,18]; 0,4598	0,90 [0,68; 1,19]; 0,4597	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4592
2 CV-Vorerkrankungen	202	38 (18,8)	194	17 (8,8)	2,15 [1,25; 3,67]; 0,0053	2,41 [1,31; 4,44]; 0,0047	0,10 [0,03; 0,17]; 0,0033
3 CV-Vorerkrankungen	15	4 (26,7)	24	4 (16,7)	1,60 [0,47; 5,46]; 0,4526	1,82 [0,38; 8,73]; 0,4552	0,10 [-0,17; 0,37]; 0,4661
PT: Hypoglykämie							
Alter							
$<$ 65 Jahre	2.602	21 (0,8)	2.597	20 (0,8)	1,05 [0,57; 1,93]; 0,8803	1,05 [0,57; 1,94]; 0,8803	0,00 [0,00; 0,01]; 0,8803
\geq 65 Jahre	2.020	13 (0,6)	2.092	34 (1,6)	0,40 [0,21; 0,75]; 0,0043	0,39 [0,21; 0,75]; 0,0043	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0028
Dauer der T2DM-Erkrankung							
\leq 10 Jahre	2.154	5 (0,2)	2.168	18 (0,8)	0,28 [0,10; 0,75]; 0,0115	0,28 [0,10; 0,75]; 0,0115	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0067

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
>10 Jahre	2.468	29 (1,2)	2.520	35 (1,4)	0,85 [0,52; 1,38]; 0,5028	0,84 [0,51; 1,39]; 0,5027	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,5019
Albumin/Kreatinin-Verhältnis							
<30 mg/g	3.119	15 (0,5)	3.161	29 (0,9)	0,52 [0,28; 0,98]; 0,0416	0,52 [0,28; 0,98]; 0,0415	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0377
≥30 - ≤300 mg/g	1.122	8 (0,7)	1.144	20 (1,7)	0,41 [0,18; 0,92]; 0,0312	0,40 [0,18; 0,92]; 0,0309	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0250
>300 mg/g	316	10 (3,2)	303	4 (1,3)	2,40 [0,76; 7,56]; 0,1358	2,44 [0,76; 7,87]; 0,1347	0,02 [0,00; 0,04]; 0,1190
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Blutdruck							
SBP <130, DBP <80	1.277	42 (3,3)	1.291	32 (2,5)	1,33 [0,84; 2,09]; 0,2214	1,34 [0,84; 2,13]; 0,2212	0,01 [0,00; 0,02]; 0,2200
SBP ≥130, DBP ≥80	1.864	58 (3,1)	1.813	45 (2,5)	1,25 [0,85; 1,84]; 0,2486	1,26 [0,85; 1,87]; 0,2484	0,01 [0,00; 0,02]; 0,2466
SBP ≥130, DBP <80 oder SBP <130, DBP ≥80	1.481	32 (2,2)	1.585	53 (3,3)	0,65 [0,42; 1,00]; 0,0481	0,64 [0,41; 1,00]; 0,0479	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0445

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Geschlecht							
Männlich	3.048	77 (2,5)	2.994	96 (3,2)	0,79 [0,59; 1,06]; 0,1139	0,78 [0,58; 1,06]; 0,1138	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1133
Weiblich	1.574	38 (2,4)	1.695	29 (1,7)	1,41 [0,87; 2,28]; 0,1583	1,42 [0,87; 2,32]; 0,1582	0,01 [0,00; 0,02]; 0,1586
Insulingebrauch							
Ja	1.876	70 (3,7)	1.821	57 (3,1)	1,19 [0,85; 1,68]; 0,3164	1,20 [0,84; 1,71]; 0,3163	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3150
Nein	2.746	45 (1,6)	2.868	68 (2,4)	0,69 [0,48; 1,00]; 0,0523	0,69 [0,47; 1,00]; 0,0521	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0499
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Kardiovaskuläres Risiko							
Multiple Risikofaktoren	2.875	31 (1,1)	2.898	60 (2,1)	0,52 [0,34; 0,80]; 0,0030	0,52 [0,33; 0,80]; 0,0029	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0024
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	1.747	47 (2,7)	1.791	50 (2,8)	0,96 [0,65; 1,43]; 0,8535	0,96 [0,64; 1,44]; 0,8535	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8534

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

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Untersuchungen							
Kardiovaskuläres Risiko							
Multiple Risikofaktoren	2.875	29 (1,0)	2.898	38 (1,3)	0,77 [0,48; 1,24]; 0,2846	0,77 [0,47; 1,25]; 0,2846	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2829
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	1.747	30 (1,7)	1.791	17 (0,9)	1,81 [1,00; 3,27]; 0,0494	1,82 [1,00; 3,32]; 0,0493	0,01 [0,00; 0,02]; 0,0467
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Geschlecht							
Männlich	3.048	51 (1,7)	2.994	34 (1,1)	1,47 [0,96; 2,27]; 0,0780	1,48 [0,96; 2,29]; 0,0779	0,01 [0,00; 0,01]; 0,0755
Weiblich	1.574	22 (1,4)	1.695	5 (0,3)	4,74 [1,80; 12,48]; 0,0016	4,79 [1,81; 12,68]; 0,0016	0,01 [0,00; 0,02]; 0,0007
Albumin/Kreatinin-Verhältnis							
<30 mg/g	3.119	50 (1,6)	3.161	30 (0,9)	1,69 [1,08; 2,65]; 0,0224	1,70 [1,08; 2,68]; 0,0223	0,01 [0,00; 0,01]; 0,0210
≥30 - ≤300 mg/g	1.122	20 (1,8)	1.144	3 (0,3)	6,80 [2,03; 22,81]; 0,0019	6,90 [2,05; 23,29]; 0,0019	0,02 [0,01; 0,02]; 0,0003
>300 mg/g	316	3 (0,9)	303	5 (1,7)	0,58 [0,14; 2,39]; 0,4463	0,57 [0,14; 2,41]; 0,4460	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4426

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdabletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdabletten)*

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
MedDRA Version 21.0 ARR: Absolute Risikoreduktion; BMI: Body Mass Index; CV: Kardiovaskulär; DBP: Diastolischer Blutdruck; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SBP: systolischer Blutdruck; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

SOC: Herzerkrankungen:

Für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ergibt sich bezüglich der SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

PT: Angina pectoris instabil:

Für Patienten mit positivem Hämaturie-Status zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich des PT Angina pectoris instabil ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit negativem Hämaturie-Status zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

PT: Myokardinfarkt:

Für den PT Myokardinfarkt ergibt sich bezüglich der Subgruppe Dauer der T2DM-Erkrankung in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

PT: Akute Nierenschädigung:

Für Patienten mit negativem Hämaturie-Status zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich des PT akute Nierenschädigung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit positivem Hämaturie-Status zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung:

Für männliche Patienten ergibt sich bezüglich des PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für weibliche Patienten zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Für Patienten mit einem Blutdruck SBP ≥ 130 , DBP < 80 oder SBP < 130 , DBP ≥ 80 ergibt sich bezüglich der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe Blutdruck zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Erkrankungen des Nervensystems:

Für Patienten mit zwei kardiovaskulären Vorerkrankungen ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen des Nervensystems ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von

Dapagliflozin+Metformin+SoC. In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe Anzahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

PT: Hypoglykämie:

Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich bezüglich des PT Hypoglykämie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung ≤ 10 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung > 10 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis < 30 mg/g und $\geq 30 - \leq 300$ mg/g ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis > 300 mg/g zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Für Patienten mit einem Blutdruck SBP ≥ 130 , DBP < 80 oder SBP < 130 , DBP ≥ 80 ergibt sich bezüglich der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe Blutdruck zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Für die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergeben sich bezüglich der Subgruppe Geschlecht und Insulingebrauch in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Für Patienten mit multiplen Risikofaktoren ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Untersuchungen:

Für Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung ergibt sich bezüglich der SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit multiplen Risikofaktoren zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Für weibliche Patienten ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für männliche Patienten zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis <30 mg/g und $\geq 30 - \leq 300$ mg/g ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem Albumin/Kreatinin-Verhältnis >300 mg/g zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT								
SOC: Herzerkrankungen	0,5943	0,5786	0,5831	0,5343	0,0098	0,5318	0,5647	0,5075
<i>PT: Angina pectoris instabil</i>	0,7007	0,5421	0,7221	0,6340	0,7253	0,7565	0,0763	0,6332
<i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i>	0,5220	0,7882	0,6865	0,7492	0,1335	0,4598	0,8057	0,5693
<i>PT: Herzinsuffizienz</i>	0,1435	0,3910	0,9427	0,9514	0,0944	0,6502	0,3430	0,1607
<i>PT: Angina pectoris</i>	0,8918	0,3702	0,5516	0,2603	0,9798	0,4157	0,5306	0,3524
<i>PT: Vorhofflimmern</i>	0,9135	0,6491	0,4867	0,5431	0,9120	0,9315	0,2663	0,7377
<i>PT: Myokardinfarkt</i>	0,1472	0,0949	0,7240	0,7262	0,1939	0,0368	0,9166	0,5999
<i>PT: Koronare Herzerkrankung</i>	0,3838	0,3270	0,7553	0,1736	0,3984	0,5866	0,8666	0,9296

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
<i>PT: Stauungsinsuffizienz</i>	0,1727	0,2305	0,4870	0,2397	0,2784	0,6687	0,3980	0,1649
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,9003	0,8445	0,5602	0,2117	0,6181	0,4404	0,4081	0,3409
<i>PT: Pneumonie</i>	0,3326	0,5476	0,6294	0,0695	0,0844	0,2556	0,1093	0,4001
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,7807	0,2377	0,7393	0,1090	0,7505	0,2912	0,9077	0,2035
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,6641	0,8604	0,6140	0,9396	0,1749	0,2335	0,4809	0,7583
<i>PT: Apoplektischer Insult</i>	0,7628	0,4055	0,6844	0,8070	0,0949	0,4703	0,6477	0,1296
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,7958	0,1380	0,7955	0,9904	0,8105	0,7543	0,3992	0,1689
SOC: Gefäßerkrankungen	0,1740	0,9626	0,5366	0,8476	0,5351	0,3281	0,9632	0,6868
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,5802	0,5080	0,4862	0,7412	0,3591	0,5017	0,3068	0,0571
<i>PT: Osteoarthritis</i>	0,4527	0,5461	0,5114	0,6329	0,2659	0,1820	0,6358	0,5122
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,5914	0,4730	0,6874	0,5994	0,5039	0,6665	0,5069	0,9393
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,6717	0,0283	0,2657	0,0858	0,6253	0,8744	0,7765	0,3480
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,1080	0,7057	0,6051	0,8280	0,4477	0,2047	0,0712	0,7164

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,7064	0,7525	0,6621	0,7533	0,0257	0,6698	0,5038	0,1964
<i>PT: Akute Nierenschädigung</i>	0,3771	0,2544	0,4613	0,2373	0,0224	0,0315	0,4025	0,4383
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,9218	0,2489	0,9125	0,6780	0,3642	0,7783	0,5017	0,9881
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	0,6095	0,7735	0,4631	0,8267	0,4675	0,3318	0,3334	0,2787
MedDRA Version 21.0								
BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin-gebrauch	Hämaturie-Status	Kardio-vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV-Vorerkrankungen	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT								
SOC: Herzerkrankungen	0,3877	0,9615	0,2487	0,2411	0,5107	0,1445	0,5454	0,4256
<i>PT: Angina pectoris instabil</i>	0,6654	0,2910	0,8228	0,0126	0,6617	0,3426	0,3112	0,1551
<i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i>	0,9365	0,5188	0,8549	0,9403	0,5415	0,3787	0,6104	0,8666
<i>PT: Herzinsuffizienz</i>	0,8063	0,5849	0,7296	0,1650	0,8375	0,1793	0,7184	0,1379
<i>PT: Angina pectoris</i>	0,9005	0,6254	0,1691	0,5872	0,6813	0,7422	0,8918	0,5552
<i>PT: Vorhofflimmern</i>	0,3122	0,8158	0,4599	0,5659	0,9036	0,4795	0,2932	0,7160
<i>PT: Myokardinfarkt</i>	0,1154	0,3383	0,6988	0,0822	0,5326	0,9152	0,9151	0,5433

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
<i>PT: Koronare Herzerkrankung</i>	0,9836	0,4374	0,4231	0,9606	0,0880	0,3185	0,4226	0,3570
<i>PT: Stauungsinsuffizienz</i>	0,0590	0,9900	0,7273	0,9045	0,3897	0,5789	0,9783	0,5055
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,4311	0,3782	0,3388	0,3324	0,1138	0,9003	0,4540	0,2503
<i>PT: Pneumonie</i>	0,2646	0,0902	0,0774	0,1007	0,4037	0,5534	0,1909	0,2006
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,6164	0,7631	0,4181	0,8914	0,3315	0,8303	0,6337	0,6742
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,1431	0,3353	0,1051	0,9964	0,4891	0,9473	0,0305	0,2054
<i>PT: Apoplektischer Insult</i>	0,6752	0,3690	0,1424	0,1833	0,4738	0,5981	0,4843	0,6714
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,1745	0,1758	0,8018	0,2885	0,8316	0,1834	0,2346	0,1114
SOC: Gefäßerkrankungen	0,8426	0,4489	0,2838	0,3469	0,4481	0,4798	0,6166	0,6222
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen	0,2030	0,3487	0,5901	0,0325	0,6030	0,7692	0,5924	0,6170
<i>PT: Osteoarthritis</i>	0,7681	0,2695	0,7536	0,1251	0,7413	0,7732	0,7313	0,0969
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	0,1719	0,5796	0,4528	0,4243	0,0852	0,8332	0,2080	0,1595
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,7237	0,7735	0,0445	0,0578	0,2060	0,9635	0,6531	0,1841

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin- gebrauch	Hämaturie- Status	Kardio- vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV- Vorer- krankungen	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	0,7845	0,2096	0,7728	0,9610	0,2649	0,1249	0,3375	0,6706
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,5152	0,7990	0,7297	0,1598	0,8101	0,3307	0,1204	0,0830
<i>PT: Akute Nierenschädigung</i>	0,3850	0,5866	0,2174	0,0583	0,6692	0,6515	0,2356	0,1531
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,8421	0,9837	0,4046	0,2646	0,0236	0,7760	0,5524	0,7383
SOC: Leber- und Gallenerkran- kungen	0,4464	0,4837	0,0955	0,4071	0,3449	0,5050	0,7949	0,6297
MedDRA Version 21.0 CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class								

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich Effektmodifikationen für die Subgruppe Geschlecht (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort), BMI (SOC: Herzerkrankungen, SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT: Akute Nierenschädigung), Dauer der T2DM-Erkrankung (PT: Myokardinfarkt, PT: Akute Nierenschädigung), Insulingebrauch (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort), Hämaturie-Status (PT: Angina pectoris instabil, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen), kardiovaskuläres Risiko (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) und Anzahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen (SOC: Erkrankungen des Nervensystems).

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

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Herzerkrankungen							
BMI							
<30 kg/m²	1.683	200 (11,9)	1.771	177 (10,0)	1,19 [0,98; 1,44]; 0,0755	1,21 [0,98; 1,50]; 0,0754	0,02 [0,00; 0,04]; 0,0756
≥30 kg/m²	2.935	355 (12,1)	2.915	403 (13,8)	0,87 [0,77; 1,00]; 0,0491	0,86 [0,74; 1,00]; 0,0490	-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0489
PT: Angina pectoris instabil							
Hämaturie-Status							
Positiv	613	21 (3,4)	600	8 (1,3)	2,57 [1,15; 5,76]; 0,0218	2,63 [1,15; 5,97]; 0,0214	0,02 [0,00; 0,04]; 0,0163
Negativ	3.916	98 (2,5)	3.973	114 (2,9)	0,87 [0,67; 1,14]; 0,3142	0,87 [0,66; 1,14]; 0,3141	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3135
PT: Myokardinfarkt							
Dauer der T2DM-Erkrankung							
≤10 Jahre	2154	16 (0,7)	2.168	29 (1,3)	0,56 [0,30; 1,02]; 0,0577	0,55 [0,30; 1,02]; 0,0576	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0537
>10 Jahre	2.468	34 (1,4)	2.520	27 (1,1)	1,29 [0,78; 2,12]; 0,3265	1,29 [0,78; 2,14]; 0,3265	0,00 [0,00; 0,01]; 0,3258

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Anzahl an CV-Vorerkrankungen							
1 CV-Vorerkrankung	1.530	83 (5,4)	1.573	99 (6,3)	0,86 [0,65; 1,14]; 0,3037	0,85 [0,63; 1,15]; 0,3035	-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3026
2 CV-Vorerkrankungen	202	34 (16,8)	194	17 (8,8)	1,92 [1,11; 3,32]; 0,0195	2,11 [1,13; 3,91]; 0,0183	0,08 [0,02; 0,15]; 0,0152
3 CV-Vorerkrankungen	15	4 (26,7)	24	4 (16,7)	1,60 [0,47; 5,46]; 0,4526	1,82 [0,38; 8,73]; 0,4552	0,10 [-0,17; 0,37]; 0,4661
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Hämaturie-Status							
Positiv	613	10 (1,6)	600	21 (3,5)	0,47 [0,22; 0,98]; 0,0445	0,46 [0,21; 0,98]; 0,0440	-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0396
Negativ	3.916	113 (2,9)	3.973	104 (2,6)	1,10 [0,85; 1,43]; 0,4671	1,11 [0,84; 1,45]; 0,4671	0,00 [0,00; 0,01]; 0,4671
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Geschlecht							
Männlich	3.048	74 (2,4)	2.994	94 (3,1)	0,77 [0,57; 1,04]; 0,0934	0,77 [0,56; 1,05]; 0,0933	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0928

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

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Weiblich	1.574	38 (2,4)	1.695	28 (1,7)	1,46 [0,90; 2,37]; 0,1239	1,47 [0,90; 2,41]; 0,1237	0,01 [0,00; 0,02]; 0,1239
Insulingebrauch							
Ja	1.876	68 (3,6)	1.821	56 (3,1)	1,18 [0,83; 1,67]; 0,3541	1,19 [0,83; 1,70]; 0,3541	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3529
Nein	2.746	44 (1,6)	2.868	66 (2,3)	0,70 [0,48; 1,02]; 0,0604	0,69 [0,47; 1,02]; 0,0603	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0579
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
BMI							
<30 kg/m ²	1.683	25 (1,5)	1.771	33 (1,9)	0,80 [0,48; 1,33]; 0,3887	0,79 [0,47; 1,34]; 0,3886	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3862
≥30 kg/m ²	2.935	40 (1,4)	2.915	102 (3,5)	0,39 [0,27; 0,56]; <0,0001	0,38 [0,26; 0,55]; <0,0001	-0,02 [-0,03; -0,01]; <0,0001
PT: Akute Nierenschädigung							
BMI							
<30 kg/m ²	1.683	13 (0,8)	1.771	14 (0,8)	0,98 [0,46; 2,07]; 0,9519	0,98 [0,46; 2,08]; 0,9519	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9519
≥30 kg/m ²	2.935	15 (0,5)	2.915	46 (1,6)	0,32 [0,18; 0,58]; 0,0001	0,32 [0,18; 0,58]; 0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01]; <0,0001

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

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

Ausprägung	Dapagliflozin+Metformin+SoC		Placebo+Metformin+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Dauer der T2DM-Erkrankung							
≤10 Jahre	2.154	14 (0,6)	2.168	16 (0,7)	0,88 [0,43; 1,80]; 0,7276	0,88 [0,43; 1,81]; 0,7275	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,7273
>10 Jahre	2.468	14 (0,6)	2.520	45 (1,8)	0,32 [0,17; 0,58]; 0,0002	0,31 [0,17; 0,57]; 0,0002	-0,01 [-0,02; -0,01]; <0,0001
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Kardiovaskuläres Risiko							
Multiple Risikofaktoren	2.875	31 (1,1)	2.898	60 (2,1)	0,52 [0,34; 0,80]; 0,0030	0,52 [0,33; 0,80]; 0,0029	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0024
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	1.747	47 (2,7)	1.791	47 (2,6)	1,03 [0,69; 1,53]; 0,9027	1,03 [0,68; 1,55]; 0,9027	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9027
MedDRA Version 21.0							
ARR: Absolute Risikoreduktion; BMI: Body Mass Index; CV: Kardiovaskulär; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SBP: systolischer Blutdruck; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

SOC: Herzerkrankungen:

Für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ergibt sich bezüglich der SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

PT: Angina pectoris instabil:

Für Patienten mit positivem Hämaturie-Status zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich des PT Angina pectoris instabil ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit negativem Hämaturie-Status zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

PT: Myokardinfarkt:

Für den PT Myokardinfarkt ergibt sich bezüglich der Subgruppe Dauer der T2DM-Erkrankung in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Erkrankungen des Nervensystems:

Für Patienten mit Ausprägung zwei CV-Vorerkrankungen ergibt sich bezüglich des Endpunkts SOC: Erkrankungen des Nervensystems ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. In den anderen Subgruppenkategorien der Subgruppe Anzahl an CV-Vorerkrankungen zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Für Patienten mit positivem Hämaturie-Status zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit negativem Hämaturie-Status zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergibt sich bezüglich der Subgruppe Geschlecht und Insulingebrauch in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

PT: Akute Nierenschädigung:

Für Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ergibt sich bezüglich des PT akute Nierenschädigung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung > 10 Jahre ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit einer T2DM-Erkrankung ≤ 10 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Für Patienten mit multiplen Risikofaktoren ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT – I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT								
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,5660	0,1004	0,8181	0,5290	0,0753	0,3551	0,1780	0,1092

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geografische Region	BMI	Dauer der T2DM-Erkrankung	HbA1c	Blutdruck
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,4011	0,3120	0,1253	0,6516	0,3637	0,1454	0,7844	0,7169
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,5844	0,7461	0,2778	0,9792	0,2606	0,5884	0,2797	0,9668
MedDRA Version 21.0 BMI: Body Mass Index; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT – II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	eGFR	Albumin Kreatinin Verhältnis	Insulin-gebrauch	Hämaturie-Status	Kardio-vaskuläres Risiko	Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl an CV-Vorerkrankungen	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT								
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0,4989	0,2487	0,7886	0,7098	0,8701	0,3382	0,7342	0,7018
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,1928	0,7465	0,6531	0,5211	0,3965	0,5460	0,5178	0,1213
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,9646	0,2641	0,8226	0,7492	0,2794	0,9340	0,6811	0,1094
MedDRA Version 21.0 CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class								

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT zeigt sich in keiner betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie in die Nutzenbewertung von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber Placebo+Metformin+SoC eingeschlossen. Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo+Metformin+SoC-kontrollierte, Phase-3b-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, definiert als Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung: ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung, sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo zusätzlich zur patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) behandelt. Für das vorliegende Dossier werden in beiden Behandlungsarmen nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Baseline mit einer Metformin-Dosierung von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren.

Mortalität

In der Studie DECLARE-TIMI 58 verstarben 244 Patienten (5,3%) der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 267 Patienten (5,7%) der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,93 [0,78; 1,11]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,4098).

Für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,77; 1,30]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,9940).

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität

Bei der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod), der eine Teil des ko-primären Endpunkts der Studie DECLARE-TIMI 58, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,78 [0,64; 0,94]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0095). Insgesamt trat bei 4,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 5,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein solches Ereignis auf. Ebenfalls für die Einzelkomponente Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Insgesamt wurden 1,8% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 3,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Das Ergebnis entspricht einer 42%igen relativen Risikoreduktion für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz, operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure, trat bei 3,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 5,6% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Das Ergebnis entspricht einer 32%igen relativen Risikoreduktion für das Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Die Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts MACE-3 stellte in der Studie DECLARE-TIMI 58 den anderen Teil des ko-primären Endpunkts dar. Bei 8,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 8,7% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe trat mindestens ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,84; 1,11]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,6229).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) zeigt sich ein numerischer Vorteil für Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,83 [0,69; 1,00]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0507). Insgesamt trat bei 4,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 5,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Für die tödlichen Myokardinfarkte, sowie die nicht tödlichen Myokardinfarkte zeigen sich ebenfalls numerische Vorteile zugunsten von

Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten ischämischen Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,20 [0,93; 1,54]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,1612). Für die tödlichen ischämischen Schlaganfälle sowie die nicht tödlichen Schlaganfälle zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und nicht koronarer Revaskularisation sowie dem Anteil an Patienten mit jeglichem Schlaganfall zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Renale Morbidität

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigt anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR, und/oder ESRD und/oder Nieren- oder /kardiovaskulärer Tod) trat bei 3,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 5,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0002). Für die Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (ohne CV-Tod) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,63]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $<0,0001$). Hierbei trat bei 1,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. bei 3,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein renales Ereignis auf. Die Ergebnisse der kombinierten renalen Endpunkte entsprechen einer 30%igen bzw. einer 52%igen (kombinierter Endpunkt ohne CV-Tod) relativen Risikoreduktion für das Auftreten einer Verschlechterung oder neu auftretenden Nephropathie unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Bei der Betrachtung der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 mL/min/1,73 m² zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,65]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $<0,0001$). Insgesamt trat bei 1,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 3,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Das Ergebnis entspricht einer 51%igen relativen Risikoreduktion unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m² erreichten 1,2% der Patienten der

Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 2,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe diesen Endpunkt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,68]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Das Ergebnis entspricht einer 51%igen relativen Risikoreduktion für das neue Auftreten oder die Verschlechterung einer bestehenden Nephropathie unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Hinsichtlich der Zeit bis zum Nierentod (HR [95%-KI]: 0,25 [0,03; 2,24]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,1809) und Zeit bis zur ersten ESRD (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR <15 mL/min/1,73 m²) (HR [95%-KI]: 0,17 [0,02; 1,42]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0628) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe verstarb ein Patient (0,0%) und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe vier Patienten (0,1%) aufgrund eines renalen Ereignisses.

Mittels der durchgeführten Sensitivitätsanalysen bezüglich der renalen Morbidität konnten konsistente und statistisch signifikante Effekte zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC gezeigt werden.

Hospitalisierung

Bezüglich des Anteils an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,91 [0,86; 0,96]; p-Wert: 0,0003). Innerhalb der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurden 35,5% Patienten stationär behandelt, während es in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe 39,1% der Patienten waren.

Gewichtsveränderung

Bei den Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurde von Studienbeginn zu Monat 48 im Mittel eine Gewichtsreduktion um 3,65 kg und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe eine Gewichtsreduktion um -1,61 kg erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -2,04 [-2,25; -1,83]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf.

Bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%, zeigten 35,4% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 19,7% der Patienten in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe nach drei Jahren eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,80 [1,66; 1,94]; p-Wert: <0,0001). Für die Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach drei Jahren zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,71 [1,45; 2,02]; p-Wert: <0,0001). 9,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. 5,3% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe zeigten eine Gewichtsreduktion von mindestens 10%.

Veränderung des Blutdrucks

Hinsichtlich des systolischen Blutdrucks in mmHg zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -2,42 [-3,05; -1,78]; p-Wert: <0,0001; SMD [95%-KI]: -0,16 [-0,21; -0,11]). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf. Für die Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,35 [-0,72; 0,02]; p-Wert: 0,0632).

Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität

Hinsichtlich der Endpunkte chirurgische Amputationen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,67; 1,35]; p-Wert: 0,7732), periphere Revaskularisation/Extremitätenischämie (RR [95%-KI]: 0,93 [0,75; 1,16]; p-Wert: 0,5381) und Laserbehandlung und/oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie (RR [95%-KI]: 1,39 [0,96; 2,00]; p-Wert: 0,0804) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen

Beginn einer Insulintherapie

Von den Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin verwendet hatten, begannen 14,7% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. 28,0% Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe eine Insulintherapie. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,52 [0,47; 0,58]; p-Wert: <0,0001).

Schwere Hypoglykämien

Hinsichtlich des Endpunkts schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,52 [0,35; 0,79]; p-Wert: 0,0020).

Schwere Hypoglykämien traten bei 0,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe auf und bei 1,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,84]; p-Wert: 0,0066).

Bezüglich der Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,32; 1,01]; p-Wert: 0,0560).

Innerhalb der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurde der HbA1c-Wert um durchschnittlich 0,42% von Studienbeginn zu Monat 48 gesenkt und um 0,17% in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -0,25 [-0,31; -0,20]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf. Bei langfristig anhaltenden, statistisch signifikant niedrigeren HbA1c-Werten über den Studienverlauf konnten unter Dapagliflozin+Metformin+SoC schwere Hypoglykämien signifikant reduziert werden.

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse trat bei 39,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 41,2% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,92; 1,01]; p-Wert: 0,1289). Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]; p-Wert: 0,0325) bei präziserer Effektschätzung.

Bei der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse trat bei 32,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 35,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,93 [0,88; 0,98]; p-Wert: 0,0082). Hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,83; 0,95]; p-Wert: 0,0006). Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu den (primären, sekundären und explorativen) Endpunkten Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Revaskularisation adjudiziert oder in die Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben und kardiovaskulärer Tod) der Studie DECLARE-TIMI 58 erfasst wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,97]; p-Wert: 0,0094). Bei 17,2% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. bei 19,3% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf.

Bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,04 [0,90; 1,22]; p-Wert: 0,5750). Bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,94]; p-Wert: 0,0149).

Unter Ausschluss der Genital- und Harnwegsinfektionen, die bereits für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden, zeigt sich für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,77; 1,07]; p-Wert: 0,2395). Bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen) zeigt sich

ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,94]; p-Wert: 0,0152).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, traten bei 4,1% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe auf und bei 4,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,85; 1,26]; p-Wert: 0,7639).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hinsichtlich der Malignome zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,85; 1,18]; p-Wert: 0,9707). Für die Blasenkarzinome zeigt sich dagegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,49 [0,24; 0,97]; p-Wert: 0,0401). Insgesamt trat bei 0,3% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 0,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Hinsichtlich Brustkrebs (RR [95%-KI]: 0,75 [0,40; 1,40]; p-Wert: 0,3671) und Prostatakrebs (RR [95%-KI]: 1,14 [0,71; 1,84]; p-Wert: 0,5890) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Neoplasien sind Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Blasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatakrebs werden aufgrund der expliziten Erwähnung innerhalb der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin vom 06.06.2013 dargestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

Für die schweren Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe (RR [95%-KI]: 0,57 [0,34; 0,95]; p-Wert: 0,0300). In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wiesen 0,5% der Patienten und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe 0,9% der Patienten eine schwere Hypoglykämie auf. Bezüglich der schweren Hypoglykämien mit einem Blutzucker <3 mmol/L (RR [95%-KI]: 0,64 [0,35; 1,17]; p-Wert: 0,1468) und der schweren Hypoglykämien mit einem Blutzucker <3 mmol/L, die intravenös behandelt wurden (RR [95%-KI]: 0,70 [0,32; 1,50]; p-Wert: 0,3570), zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die renalen Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,77 [0,65; 0,92]; p-Wert: 0,0030). Hierbei trat bei 4,8% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe ein Ereignis auf und bei 6,2% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe. Für schwerwiegende renale Ereignisse zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,41 [0,27; 0,62]; p-Wert: <0,0001).

Bezüglich der Harnwegsinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,65; 1,28]; p-Wert: 0,6013). Hinsichtlich der schwerwiegenden Harnwegsinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p-Wert: 0,1831). Bei den Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von Harnwegsinfektionen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,37 [0,77; 2,44]; p-Wert: 0,2852). Bei genauerer Betrachtung der Abbrüche der Studienmedikation zeigt sich, dass 5 der 27 Abbrüche der Studienmedikation in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe, und 6 der 20 Abbrüche der Studienmedikation in der Placebo+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen waren.

Bezüglich der Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft worden sind oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 9,64 [3,44; 26,98]; p-Wert: <0,0001). Bei alleiniger Betrachtung der **schwerwiegenden Genitalinfektionen** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,03 [0,18; 22,37]; p-Wert: 0,5634). Hierbei trat in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bei lediglich zwei Patienten und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe bei einem Patienten ein Ereignis auf. Lediglich hinsichtlich der Genitalinfektionen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 12,17 [3,75; 39,50]; p-Wert: <0,0001). Insgesamt war hierbei jedoch keiner der Abbrüche der Studienmedikation auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen.

Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse hepatische Ereignisse, Knochenbrüche, Überempfindlichkeitsreaktion und Amputation zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der diabetischen Ketoazidosen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,74 [0,69; 4,41]; p-Wert: 0,2441).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich bezüglich den SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,86]; p-Wert: 0,0001), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR [95%-KI]: 0,66 [0,53; 0,83]; p-Wert: 0,0003) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,96]; p-Wert: 0,0246) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Lediglich für die SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (RR [95%-KI]: 1,90 [1,29; 2,80]; p-Wert: 0,0011) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Für die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in einem der beiden Studienarme zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf PT-Ebene zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC hinsichtlich der PT Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]:

0,62 [0,46; 0,84]; p-Wert: 0,0024), akuten Nierenschädigung (RR [95%-KI]: 0,64 [0,47; 0,88]; p-Wert: 0,0053), chronische Nierenerkrankung (RR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,80]; p-Wert: 0,0041) und Hypoglykämie (RR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,98]; p-Wert: 0,0397). Lediglich für den PT koronare Herzerkrankung (RR [95%-KI]: 1,58 [1,03; 2,43]; p-Wert: 0,0362) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC bezüglich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,98]; p-Wert: 0,0278), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,84]; p-Wert: 0,0013), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR [95%-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: <0,0001) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR [95%-KI]: 0,74 [0,55; 0,99]; p-Wert: 0,0407).

Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,76; 1,04]; p-Wert: 0,1360).

Auf PT-Ebene zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC hinsichtlich der Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,84]; p-Wert: 0,0024) und akuten Nierenschädigung (RR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,73]; p-Wert: 0,0008). Lediglich für den PT koronare Herzerkrankung (RR [95%-KI]: 1,58 [1,03; 2,43]; p-Wert: 0,0362) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT zeigt sich lediglich hinsichtlich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,92 [1,28; 2,86]; p-Wert: 0,0015). Ein hoher Anteil an Ereignissen (52 von 69 Ereignissen (75,4%) im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 22 von 36 Ereignissen (61,1%) im Placebo+Metformin+SoC-Arm) wurden hierbei als Genital- (36,2% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 5,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) und Harnwegsinfektionen (39,1% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 55,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) identifiziert, die bereits innerhalb der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden. Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,61; 2,50]; p-Wert: 0,5627).

Subgruppenanalysen

Innerhalb der Subgruppenanalysen wurden im Gesamten 2.160 Subgruppenanalysen durchgeführt, bei denen 83 Analysen einen Interaktions-p-Wert $<0,05$ aufwiesen. Dies entspricht eine deutlich geringere Anzahl als die rein zufällig erwarteten Interaktionen. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale waren keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten. Insbesondere bezüglich der kardiovaskulären Morbidität sowie der renalen Morbidität zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen und konsistente Ergebnisse über alle relevanten Subgruppen hinweg, im Speziellen gleichermaßen für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Daher sind die für die gesamte Studienpopulation beobachteten Ergebnisse auch für alle Subgruppen gültig.

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

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

4.3.2.1.3.1 <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 4-104: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 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 4-108: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend

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

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

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

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.2 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.

Mit der Studie DECLARE-TIMI 58 liegt ein direkter Vergleich zwischen Dapagliflozin+Metformin+SoC und der zVT Placebo+Metformin+SoC in der Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulären Risiko vor. Die DECLARE-TIMI 58 Studienpopulation umfasst Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.

Bei der Studie DECLARE-TIMI 58 handelt es sich um eine multizentrische (882 Zentren mit über 17.000 Patienten), randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die

Gesamtbeobachtungsdauer betrug in jeder Behandlungsgruppe insgesamt etwa 30.000 Patientenjahre mit einer medianen Behandlungsdauer in beiden Gruppen von 4,2 Jahren. Damit liegt Evidenz über knapp 60.000 Patientenjahre vor (AstraZeneca, 2018a). Nach der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie dem Evidenzgrad Ib (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019a).

Die Patienten wurden randomisiert und mit Dapagliflozin+Metformin (10 mg/Tag) oder Placebo+Metformin, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie mit SoC für eine Dauer von bis zu fünf Jahren behandelt. SoC ist dabei definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken und Komorbiditäten gemäß relevanten Leitlinien.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist geeignet, den Zusatznutzen von Dapagliflozin+Metformin bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu bewerten. Alle eingeschlossenen Patienten werden von dem bereits bestehenden, zugelassenen Anwendungsgebiet von Dapagliflozin abgedeckt. In der DECLARE-TIMI 58-Studie wurden Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen untersucht. Die Population der Studie DECLARE-TIMI 58 entspricht in ihren demografischen Baseline-Charakteristika (Alter, Geschlecht) sowie den krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika vollständig der Zielpopulation der T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko in Deutschland und ist vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die sehr lange Beobachtungsdauer der Patienten mit T2DM in der DECLARE-TIMI 58-Studie (>4 Jahre), ermöglichte es nicht nur die unmittelbaren Auswirkungen des Arzneimittels zu erfassen, sondern auch die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin in einem breiten Patientenkollektiv zu untersuchen.

Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuelle Therapie sowohl des T2DM als auch der jeweiligen kardiovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren. Diese patientenindividuelle Hintergrundtherapie (SoC) konnte in beiden Armen während des gesamten Studienverlaufs frei und gemäß lokaler Therapiestandards und Leitlinienvorgaben (SoC) angepasst werden. Zusätzlich erhielt ein Studienarm Dapagliflozin (10 mg) plus Metformin und ein Studienarm ein entsprechendes Placebo plus Metformin. Zulässig im Rahmen der patientenindividuellen antidiabetischen Hintergrundtherapie nach SoC waren sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien mit allen zugelassenen Antidiabetika außer SGLT-2-Inhibitoren sowie Pioglitazon und Rosiglitazon. Eine möglicherweise notwendige Anpassung der Hintergrundtherapie konnte analog zum Vorgehen im Versorgungsalltag und im Einklang mit lokalen Leitlinienvorgaben, je nach patientenindividueller Disposition, Vorliegen von kardiovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren, bereits zu jedem Zeitpunkt der Studie (direkt unmittelbar nach Randomisierung) erfolgen.

Bei Patienten mit T2DM und mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte die Therapie nicht nur auf die Kontrolle des Diabetes mellitus ausgerichtet werden. Vielmehr müssen auch die jeweiligen Begleiterkrankungen, insbesondere kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren für Folgekomplikationen, beispielsweise Hypertonus oder Dyslipidämie, beachtet werden. Bei der Behandlung wird nach kardiovaskulärem Risiko differenziert und ein multimodaler, patientenindividueller Therapieansatz angestrebt, der über den rein glukozentrischen Therapieansatz hinausgeht. Aufgrund des gleichermaßen erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen bei Patienten mit bereits bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankung, als auch bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe auch Ausführungen in Modul 3), kann für die Ableitung des Zusatznutzens nur eine patientenindividuell abgestimmte multimodale Therapie in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien („Standard of Care“) zusätzlich zu Placebo als zVT gelten, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Dieser SoC-Ansatz stellt demzufolge für diese Patienten auch die zVT dar. In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen zu T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko hat der G-BA SoC+Placebo bereits als Vergleichstherapie zur Herleitung eines Zusatznutzens anerkannt. AstraZeneca folgt bei der Festlegung der Vergleichstherapie (Placebo+SoC) den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Überdies kann auch für Patienten mit multiplen Risikofaktoren, die im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 ebenfalls aufgrund ihres erhöhten Risikos für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse eingeschlossen wurden, keine andere zVT gelten (siehe Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Verzerrungspotenzial/Validität der Endpunkte

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte sowie sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen gewährleistet war. Die kardiovaskulären Zielereignisse, einschließlich aller relevanten Zielereignisse für die ko-primären Endpunkte MACE-3 und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod, wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) bewertet. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Das Verzerrungspotenzial kann sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden (Abschnitt 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3). Demnach liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Der Surrogatparameter Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c) wird ausschließlich zur Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien herangezogen. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Primärer Endpunkt der Studie DECLARE-TIMI 58 war die Nichtunterlegenheit im kombinierten Endpunkt MACE-3 bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall. Ko-primäre Endpunkte bezüglich

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoublets)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoublets)

Überlegenheit waren MACE-3 sowie der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod. Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Studie DECLARE-TIMI 58 wird für Xigduo® die gesamte Studienpopulation herangezogen.

Die Studie DECLARE-TIMI 58 bestand aus einer vier- bis achtwöchigen Placebo-Run-in-Phase (zusätzlich zur Vorbehandlung) für alle Patienten und einer anschließenden Behandlungsphase, die bis zu fünf Jahre dauerte.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung dargestellten Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017a). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inklusive Angabe von 95%-KI, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten bzw. den 95%-KI, ohne dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte.

Aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der RCT DECLARE-TIMI 58 haben die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Dapagliflozin+Metformin+SoC im Vergleich zu Placebo+Metformin+SoC eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für die multizentrische Studie DECLARE-TIMI 58 können aufgrund der hohen Patientenzahl (N=17.160), der statistisch signifikanten und deutlich gleichgerichteten Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die gemäß IQWiG-Methodik als Beleg zu werten sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017a).

Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer Studie

Laut den Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG sind bei der Beurteilung der Aussagesicherheit zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen besondere Anforderungen zu erfüllen. In der Regel sind dafür gleichgerichtete Ergebnisse von zwei RCT erforderlich. Liegt nur eine Studie vor, so kann im Ausnahmefall auch hier ein Beleg für eine spezifische (Teil-) Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß den ICH-Richtlinien vorliegt, die sonstigen für einen Beleg geforderten Bedingungen und weitere vom IQWiG definierte Anforderungen erfüllt sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017a). Diese sind u. a. das Vorliegen einer multizentrischen Studie mit ≥ 10 Zentren, mindestens 1.000 eingeschlossene Patienten in jedem Studienarm, die interne Konsistenz der Ergebnisse (homogene Effektschätzer in Teilpopulationen) sowie das Vorliegen von Auswertungen für alle relevanten Endpunkte für diese Teilpopulationen. Die Studie DECLARE-TIMI 58 kann als Einzelstudie zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Operationalisierung und Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Anlehnung an die AMNutzenv. Zur Klassifikation des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurden die in der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kategorisierungen verwendet (Verfahrensordnung G-BA, § 5 Absatz 7).

Mit der Studie DECLARE-TIMI 58 liegt ein direkter Vergleich zwischen Dapagliflozin+Metformin+SoC und der zVT Placebo+Metformin+SoC in der Therapie von erwachsenen Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko vor. Die DECLARE-TIMI 58 Studienpopulation umfasst Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. Für das vorliegende Dossier werden in beiden Behandlungsarmen nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Baseline mit einer

Metformin-Dosierung von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren. Diese Patienten werden im Folgenden als Studienpopulation bezeichnet.

Zusatznutzen von Dapagliflozin+Metformin (Xigduo®)+SoC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Placebo+Metformin+SoC)

Die Klassifikation des Zusatznutzens sowie die Beurteilung der Aussagesicherheit ist für jeden Endpunkt basierend auf den Ergebnissen der Studie DECLARE-TIMI 58 in Tabelle 4-112 zusammengefasst und wird im Folgenden diskutiert und begründet.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

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

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität		
Zeit bis zum ersten Erreichen des ko-primären kombinierten Endpunkts (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod)	HR: 0,78 [0,64; 0,94]; 0,0095	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,58 [0,44; 0,76]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure	HR: 0,68 [0,56; 0,82]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtfazit zur kardio-/zerebrovaskulären Morbidität		Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Renale Morbidität		
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts ^a	HR: 0,70 [0,58; 0,85]; 0,0002	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts ^a (ohne CV-Tod)	HR: 0,48 [0,36; 0,63]; <0,0001	
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 mL/min/1,73 m ²	HR: 0,49 [0,36; 0,65]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR \leq 45 mL/min/1,73 m ²	HR: 0,49 [0,36; 0,68]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden \geq 30%igen Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 mL/min/1,73 m ²	HR: 0,63 [0,52; 0,77]; <0,0001	Sensitivitätsanalysen, die die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zur renalen Morbidität bestätigen.
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR \geq 300 mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Baseline	HR: 0,48 [0,37; 0,61]; <0,0001	
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR \geq 30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline	HR: 0,80 [0,70; 0,91]; 0,0005	
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie	RR: 1,32 [1,17; 1,48]; <0,0001	
Anteil Patienten mit Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie	RR: 1,78 [1,46; 2,17]; <0,0001	
Anteil Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/ Normoalbuminurie	RR: 1,42 [1,29; 1,57]; <0,0001	
Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses in mg/g	MWD: -59,39 [-81,05; -37,73]; <0,0001	
Gesamtfazit zur renalen Morbidität		Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Hospitalisierung		
Hospitalisierung aus jeglichem Grund	RR: 0,91 [0,86; 0,96]; 0,0003	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gewichtsveränderung		
Veränderung des Körpergewichts in kg	MWD: -2,04 [-2,25; -1,83]; <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gewichtsreduktion von mindestens 5% nach 3 Jahren	RR: 1,80 [1,66; 1,94]; <0,0001	
Gewichtsreduktion von mindestens 10% nach 3 Jahren	RR: 1,71 [1,45; 2,02]; <0,0001	
Veränderung des Blutdrucks		
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg	MWD: -2,42 [-3,05; -1,78]; <0,0001 SMD ^b : -0,16 [-0,21; -0,11]	Vorteil, nicht klinisch relevant
Beginn einer Insulintherapie		
Beginn einer Insulintherapie	RR: 0,52 [0,47; 0,58]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien (FAS)		
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,53 [0,33; 0,84]; 0,0066	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte	RR: 0,52 [0,35; 0,79]; 0,0020	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^c)	RR: 0,94 [0,89; 0,99]; 0,0325	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,93 [0,88; 0,98]; 0,0082	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^c)	RR: 0,89 [0,83; 0,95]; 0,0006	
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse	RR: 0,89 [0,82; 0,97]; 0,0094	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,75 [0,59; 0,94]; 0,0149	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 0,74 [0,58; 0,94]; 0,0152	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
Blasenkarzinome	RR: 0,49 [0,24; 0,97]; 0,0401	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,57 [0,34; 0,95]; 0,0300	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Renale Ereignisse ^d	RR: 0,77 [0,65; 0,92]; 0,0030	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Schwerwiegende renale Ereignisse	RR: 0,41 [0,27; 0,62]; <0,0001	
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde, oder zum Abbruch der Studienmedikation führte	RR: 9,64 [3,44; 26,98]; <0,0001	Geringerer Nutzen (Ausmaß gering) ^e
Genitalinfektion, die als schwerwiegend eingestuft wurde	RR: 2,03 [0,18; 22,37]; 0,5634	
Genitalinfektion, die zum Abbruch der Studienmedikation führte	RR: 12,17 [3,75; 39,50]; <0,0001	
SUE nach SOC und PT		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,97 [0,87; 1,08]; 0,5308	Kein Zusatznutzen belegt
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,62 [0,46; 0,84]; 0,0024	
PT: Koronare Herzerkrankung	RR: 1,58 [1,03; 2,43]; 0,0362	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,85 [0,73; 0,98]; 0,0278	Kein Zusatznutzen belegt ^f
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 0,89 [0,76; 1,04]; 0,1360	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,64 [0,49; 0,84]; 0,0013	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,49 [0,37; 0,66]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin+Metformin+SoC vs. Placebo+Metformin+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Akute Nierenschädigung	RR: 0,47 [0,30; 0,73]; 0,0008	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,74 [0,55; 0,99]; 0,0407	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 1,92 [1,28; 2,86]; 0,0015	Kein Zusatznutzen belegt ^g
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 1,23 [0,61; 2,50]; 0,5627	
<p>a: Der kombinierte renale Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigt anhaltenden $\geq 40\%$igen Reduzierung der eGFR und/oder ESRD und/oder Nieren- oder kardiovaskulärer Tod.</p> <p>b: Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responder-Analysen vorlagen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen.</p> <p>c: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu den (primären, sekundären und explorativen) Endpunkten Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Revaskularisation adjudiziert, oder in die Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben und kardiovaskulärer Tod) erfasst wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.</p> <p>d: Renale Ereignisse, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen dargestellt wurden, wurden über Laborwerte vom Zentrallabor ermittelt oder waren Ereignisse, die zum renalen bzw. kardiovaskulären Tod geführt haben. Dagegen wurden renale Ereignisse innerhalb der unerwünschten Ereignisse im Rahmen des CRF durch den Prüfarzt erfasst.</p> <p>e: In den Behandlungsgruppen war keiner der Abbrüche der Studienmedikation auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurückzuführen. Auch bezüglich der schwerwiegenden Genitalinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 2,03 [0,18; 22,37]; 0,5634). Hierbei trat in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bei lediglich zwei Patienten und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe bei einem Patienten ein Ereignis auf.</p> <p>f: Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, da diese bereits innerhalb der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,76; 1,04]; p-Wert: 0,1360).</p> <p>g: Ein hoher Anteil an Ereignissen (52 von 69 Ereignissen (75,4%) im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 22 von 36 Ereignissen (61,1%) im Placebo+Metformin+SoC-Arm) wurden hierbei als Genital- (36,2% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 5,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) und Harnwegsinfektionen (39,1% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 55,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) identifiziert, die bereits innerhalb der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden. Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,61; 2,50]; p-Wert: 0,5627).</p> <p>CRF: Case Report Form; CV: Kardiovaskulär; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UACR: Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Mortalität

Für das **Gesamtüberleben** zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. In der Studie DECLARE-TIMI 58 verstarben 244 Patienten (5,3%) der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 276 Patienten (5,7%) der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,93 [0,78; 1,11]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,4098). Für die **Zeit bis zum kardiovaskulären Tod** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,77; 1,30]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,9940). Für die Endpunktkategorie Mortalität wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität

Die in der Studie DECLARE-TIMI 58 untersuchte Population umfasst Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und umfasst sowohl Patienten mit bestehender CV-Vorerkrankung (40,6%) als auch Patienten mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren (59,4%). Die NVL empfiehlt bei der Auswahl der Therapie neben Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität und Patientenpräferenz insbesondere das patientenindividuelle Risiko für die Entwicklung von Folgekomplikationen und (Ko-) Morbiditäten zu berücksichtigen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Laut aktuellen internationalen Leitlinien der ADA und der EASD stehen bei der Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die Therapie und Vermeidung der kardiovaskulären und renalen Folgekomplikationen im Vordergrund der Therapie (Davies et al., 2018). Zudem empfiehlt auch erstmals die American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) bei Patienten mit T2DM und kardiovaskulären Risikofaktoren den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren zur Reduktion kardiovaskulärer Folgekomplikationen (Arnett et al., 2019).

Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall (MACE-3) war der primäre Endpunkt der Studie DECLARE-TIMI 58 bezüglich Nichtunterlegenheit sowie einer der ko-primären Endpunkte bezüglich Überlegenheit. Zusätzlich werden die Einzelkomponenten separat betrachtet. Darüber hinaus wurde die kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität operationalisiert anhand kombinierten Endpunkts aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod, dem weiteren ko-primären Endpunkt auf Überlegenheit der Studie DECLARE-TIMI 58.

Als weitere Analysen wurden die Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz durch die SMQ Cardiac failure und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt) operationalisiert.

Die Analyse des einen ko-primären Endpunkts der Studie DECLARE-TIMI 58 „**Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärer Tod**“ ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,78 [0,64; 0,94]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0095). Insgesamt trat bei 4,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 5,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein solches Ereignis auf. Das Ergebnis bedeutet eine

patientenrelevante Vermeidung eines schwerwiegenden Symptoms unter Dapagliflozin+Metformin+SoC, es wird daher **ein beträchtlicher Zusatznutzen** für Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber der zVT Placebo+Metformin+SoC abgeleitet. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als **Beleg** eingestuft, begründet durch die Größe der Studie und die über die Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz des beobachteten Effekts.

Bezüglich des Endpunkts **Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich für Dapagliflozin+Metformin+SoC ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Insgesamt wurden 1,8% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 3,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Das Ergebnis entspricht einer 42%igen relativen Risikoreduktion für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Eine so deutliche Reduktion des Risikos einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz stellt die im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 untersuchten Patientenpopulation eine bisher nicht erreichte, erhebliche Risikoreduktion einer schwerwiegenden Folgekomplikation dar und ist in hohem Maße patientenrelevant. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Bei Betrachtung der **Zeit bis zum ersten Erreichen einer schweren Herzinsuffizienz**, operationalisiert durch die SMQ Cardiac Failure, trat bei 3,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 5,6% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich für Dapagliflozin+Metformin+SoC eine statistisch signifikante, 32%ige relative Risikoreduktion gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC) (HR [95%-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Das bedeutet eine patientenrelevante Verringerung von schwerwiegenden Folgekomplikationen und damit **einen erheblichen Zusatznutzen** für Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber der zVT Placebo+Metformin+SoC. Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als **Beleg** eingestuft.

Die Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts **MACE-3** stellte in der Studie DECLARE-TIMI 58 den anderen Teil des ko-primären Endpunkts dar. Bei 8,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 8,7% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,97 [0,84; 1,11]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,6229).

Hinsichtlich der **Zeit bis zum Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)** zeigt sich ein numerischer Vorteil für Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,83 [0,69; 1,00]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0507). Insgesamt trat bei 4,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 5,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Für die **tödlichen Myokardinfarkte, sowie die nicht tödlichen Myokardinfarkte** zeigen sich ebenfalls numerische Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte **kardiovaskulärer Tod oder ischämischer Schlaganfall (tödlich und/oder nicht tödlich)** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es wird daher kein Zusatznutzen bezüglich des kombinierten Endpunkts MACE-3 abgeleitet.

Für die **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation und nicht koronarer Revaskularisation** sowie dem Anteil an Patienten mit **jeglichem Schlaganfall** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die in der Studie DECLARE-TIMI 58 untersuchte Population umfasst Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Die NVL empfiehlt bei der Auswahl der Therapie neben Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität und Patientenpräferenz insbesondere das patientenindividuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen und (Ko-)Morbidity zu berücksichtigen. Laut aktuellen internationalen Leitlinien der ADA und der EASD stehen bei der Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die Therapie und Vermeidung der kardiovaskulären und renalen Folgekomplikationen im Vordergrund.

Für die **Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidity** ergibt sich aufgrund der deutlichen Risikoreduktion schwerwiegender Folgekomplikationen für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie für die Vermeidung der schweren Herzinsuffizienz, in der Gesamtschau ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC).

Renale Morbidity

Neben kardiovaskulären Komplikationen zählt auch die Nephropathie zu den bedeutsamsten Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. Die Vermeidung des Fortschreitens oder neuen Auftretens der diabetischen Nephropathie stellt laut aktuellen internationalen Leitlinien ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko dar (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019). Etwa 42% der T2DM-Patienten in Deutschland leiden an einer Nephropathie, die letztendlich zu einem Nierenversagen führen kann. Ein Großteil der T2DM-Patienten hat ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz.

Zur Bewertung der renalen Morbidity wird der kombinierte Endpunkt, bestehend aus der bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR und/oder ESRD und/oder Nieren-

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

oder kardiovaskulärer Tod, herangezogen. Für die Auswertung wird die Zeit bis zum ersten Auftreten einer dieser drei Komponenten betrachtet. Die Einzelkomponenten werden zudem auch separat betrachtet. Der dargestellte Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels, begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ “ wurde in der Vergangenheit bereits vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen und als schwerwiegendes Symptom eingestuft (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016e; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016d). Zusätzlich werden weitere Sensitivitätsanalysen zur renalen Morbidität, u. a. die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der $eGFR$ zu $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie ($UACR \geq 30 \text{ mg/g}$) und Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses, dargestellt. Die Albuminurie und der Nierenfunktionsverlust sind unabhängige Risikomarker für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Die Vermeidung eines neuen Auftretens oder der Verschlechterung einer existierenden Nephropathie stellt eine patientenrelevante Verbesserung des Gesundheitszustands dar. Folge einer Nephropathie können eine terminale Niereninsuffizienz (mit der Notwendigkeit einer Dialyse oder Transplantation) oder Tod aufgrund Nierenversagens sein. Chronische Nierenerkrankung und Albuminurie sind zudem unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015a; American Diabetes Association (ADA), 2018a).

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts** (Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der $eGFR$, und/oder ESRD und/oder Nieren- oder kardiovaskulärer Tod) trat bei 3,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 5,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0002). Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (ohne CV-Tod)** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,63]; p-Wert des Log-Rank-Tests: $< 0,0001$). Hierbei trat bei 1,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. bei 3,1% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein renales Ereignis auf. Die Ergebnisse der kombinierten renalen Endpunkte entsprechen einer 30%igen bzw. einer 52%igen (kombinierter Endpunkt ohne CV-Tod) relativen Risikoreduktion für die Verschlechterung oder neu auftretenden Nephropathie unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC). Das entspricht einer patientenrelevanten weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und damit **ein erheblicher Zusatznutzen** für Dapagliflozin+Metformin+SoC. Die Wahrscheinlichkeit für dieses Ergebnis wird als **Beleg** eingestuft.

Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten des kombinierten renalen Endpunkts zeigt sich für die **Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der $eGFR$ zu $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$** ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,65]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Insgesamt trat bei 1,5% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 3,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Das Ergebnis entspricht einer 51%igen relativen Risikoreduktion unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC). Basierend hierauf ergibt sich eine patientenrelevante Verringerung von schwerwiegenden Symptomen und damit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (1,2% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe vs. 2,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe; HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,68]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001). Das Ergebnis entspricht einer 51%igen relativen Risikoreduktion für das neue Auftreten oder die Verschlechterung einer bestehenden Nephropathie unter Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC). Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels, begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ “ wurde in der Vergangenheit bereits vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen und als schwerwiegendes Symptom eingestuft. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum Nierentod** (HR [95%-KI]: 0,25 [0,03; 2,24]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,1809) und **Zeit bis zur ersten ESRD (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende $eGFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)** (HR [95%-KI]: 0,17 [0,02; 1,42]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0628) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe verstarb ein Patient (0,0%) und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe vier Patienten (0,1%) aufgrund eines renalen Ereignisses.

Die Ergebnisse werden ergänzt durch **Sensitivitätsanalysen** zur renalen Morbidität, unter anderem durch Analysen zur Albuminurie, um den Einfluss der Behandlung auf das Ausmaß bzw. die Reversibilität eines möglicherweise bereits vorhandenen Nierenschadens zu untersuchen. Diese Analysen zeigen durchgehend statistisch signifikante, gleichgerichtete Ergebnisse, die den Zusatznutzen von Dapagliflozin im Hinblick auf den Endpunkt renale Morbidität bestätigen:

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der $eGFR$ zu $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,52; 0,77]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001).

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie ($UACR \geq 300 \text{ mg/g}$) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu**

Baseline zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (2,1% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe mit Ereignis vs. 4,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe; HR [95%-KI]: 0,48 [0,37; 0,61]; p-Wert des Log-Rank-Tests: <0,0001).

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden Albuminurie (UACR \geq 30 mg/g) bei Patienten ohne Albuminurie zu Baseline** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (HR [95%-KI]: 0,80 [0,70; 0,91]; p-Wert des Log-Rank-Tests: 0,0005). Bei 13,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf bzw. bei 17,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe.

Hinsichtlich des **Anteils an Patienten mit Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC mit einer Verbesserung bei 38,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 28,9% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe (RR [95%-KI]: 1,32 [1,17; 1,48]; p-Wert: <0,0001).

Signifikant mehr Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe (53,9%) zeigten eine **Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie** im Vergleich zu Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe (30,4%; RR [95%-KI]: 1,78 [1,46; 2,17]; p-Wert: <0,0001).

Auch bezüglich des Anteils an Patienten mit **Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie oder Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie/Normoalbuminurie** (RR [95%-KI]: 1,42 [1,29; 1,57]; p-Wert: <0,0001) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber Placebo+Metformin+SoC (41,5% vs. 29,2%).

Hinsichtlich des Endpunkts **Veränderung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses** veränderte sich das Verhältnis bis Monat 48 um 43,77 mg/g im Mittel zu Studienbeginn innerhalb der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und um 103,16 mg/g innerhalb der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -59,3 [-81,05; -37,73]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf.

Insgesamt zeigen sich für Dapagliflozin+Metformin+SoC konsistente Behandlungsvorteile bei allen betrachteten renalen Endpunkten. Im Rahmen der DECLARE-TIMI 58-Studie konnte gezeigt werden, dass Dapagliflozin+Metformin gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC) das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und das Nierenversagen deutlich reduzieren kann. Dementsprechend empfehlen ADA/EASD den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren, insbesondere zur Vermeidung kardialer und renaler Erkrankungen, welche zu den häufigsten Folgekomplikationen bei Patienten mit T2DM gehören (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019). Die Aussagesicherheit für dieses Ergebnis wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie sowie die hohe Ergebnissicherheit und die über Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte

Konsistenz des beobachteten Effekts. Für die einzelnen renalen Endpunkte und auch in der Gesamtschau ergibt sich daraus ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hospitalisierung

Bezüglich des Anteils an Patienten mit **Hospitalisierung aus jeglichem Grund** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,91 [0,86; 0,96]; p-Wert: 0,0003). Innerhalb der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurden 35,5% der Patienten stationär behandelt, während es in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe 39,1% waren. Es ergibt sich für die relevante Verringerung einer schwerwiegenden Folgekomplikation ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gewichtsveränderung

Bei den Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurde von Studienbeginn zu Monat 48 im Mittel eine Gewichtsreduktion um 3,65 kg und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe eine **Gewichtsreduktion** um -1,61 kg erreicht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -2,04 [-2,25; -1,83]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf.

Eine Gewichtsreduktion von etwa 5% wird bei einem BMI von 27-35 kg/m² empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.2.2). Bezüglich des **Anteils der Patienten mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5%**, zeigten 35,4% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und 19,7% der Patienten in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe nach drei Jahren eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,80 [1,66; 1,94]; p-Wert: <0,0001).

Für die **Gewichtsreduktion von mindestens 10%** nach drei Jahren zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,71 [1,45; 2,02]; p-Wert: <0,0001). 9,0% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. 5,3% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe zeigten eine Gewichtsreduktion von mindestens 10%.

Hinsichtlich der Gewichtsveränderung ergibt sich aufgrund der Vermeidung einer schwerwiegenden Folgekomplikation und der hohen Aussagesicherheit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Veränderung des Blutdrucks

Hinsichtlich des systolischen Blutdrucks in mmHg zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -2,42 [-3,05; -1,78]; p-Wert: <0,0001; SMD [95%-KI]: -0,16 [-0,21; -0,11]). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf. Für die Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,35 [-0,72; 0,02]; p-Wert: 0,0632).

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität

Als gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität wurde in der Studie DECLARE-TIMI 58 der Anteil an Patienten mit einer chirurgischen Amputation oder ähnlichem Ereignis, einer peripheren Revaskularisation/Extremitätenischämie sowie der Anteil an Patienten mit einer Laserbehandlung und/oder intraokularen Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie operationalisiert. Hinsichtlich folgender Endpunkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen:

- Chirurgische Amputation oder ähnliches Ereignis
- Periphere Revaskularisation/Extremitätenischämie
- Erblindung/Visusverschlechterung: Laserbehandlung und/oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie

Daher wird für diese Endpunkte kein Zusatznutzen abgeleitet.

Beginn einer Insulintherapie

In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe begannen von den Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin verwendet hatten, 14,7% eine Insulintherapie im Vergleich zu 28,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,52 [0,47; 0,58]; p-Wert: <0,0001).

Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine erhöhte Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Darüber hinaus gehen mit einer Insulintherapie potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen einher. Zum einen kann das Risiko für Hypoglykämien erhöht werden, die für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensbedrohlich sein können (Frier et al., 2011; Erpeldinger et al., 2016). Zum anderen hat eine Insulinbehandlung oft auch eine Gewichtszunahme zur Folge, was wiederum die Entwicklung des metabolischen Syndroms begünstigt, die Insulinresistenz erhöht und somit den Therapiezielen zur Verringerung des Risikos für kardiale Folgekomplikationen und einer Gewichtsreduktion entgegensteht (Erpeldinger et al., 2016; Davies et al., 2018). Zu berücksichtigen ist auch, dass die Anwendung von Insulin bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz problematisch sein kann (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019).

Die aktuellen Therapieempfehlungen von ADA und EASD geben bei den meisten Patienten, denen eine orale Antidiabetes-Therapie nicht ausreicht, GLP-1-Rezeptoragonisten den Vorzug vor Insulin (Davies et al., 2018), sodass letztendlich der Beginn einer Insulintherapie einen Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Diabetes-Erkrankung bedeutet.

Der Beginn einer Insulintherapie wird daher als schwerwiegend betrachtet. Die Aussagesicherheit des Ergebnisses für diesen Endpunkt wird als hoch eingestuft. Aufgrund des deutlich geringeren Anteils der Patienten, die unter Dapagliflozin+Metformin+SoC eine Insulintherapie beginnen, ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Schwere Hypoglykämien (FAS)

Symptomatische Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien wurden bereits in früheren Nutzenbewertungen als patientenrelevant eingestuft, da diese Ereignisse für den Patienten belastend sind und mit potenziellen schwerwiegenden Folgekomplikationen einhergehen. Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien ist jede Hypoglykämie für den Patienten und sein Umfeld potenziell lebensgefährlich, sodass als wichtiges Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von schweren Hypoglykämien gilt.

Signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC zeigen sich in folgenden im Rahmen der DECLARE-TIMI 58-Studie betrachteten Endpunkten zu Hypoglykämien:

- **Schwere Hypoglykämien** traten bei 0,6% der mit Dapagliflozin+Metformin+SoC behandelten Patienten auf und bei 1,1% der mit Placebo+Metformin+SoC behandelten Patienten (RR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,84]; p-Wert: 0,0066).
- Konsistent damit traten **schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung** führten, nur bei 0,7% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe auf im Vergleich zu 1,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe (RR [95%-KI]: 0,52 [0,35; 0,79]; p-Wert: 0,0020).

Bezüglich der Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,32; 1,01]; p-Wert: 0,0560).

In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wurde der HbA1c-Wert, ein Maß für den langfristigen Blutzuckerspiegel, um durchschnittlich 0,42% von Studienbeginn zu Monat 48 gesenkt und um 0,17% in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (MWD [95%-KI]: -0,25 [-0,31; -0,20]; p-Wert: <0,0001). Der Effekt zeigt sich über den gesamten Studienverlauf. Bei langfristig anhaltenden, statistisch signifikant niedrigeren HbA1c-Werten über den Studienverlauf konnten unter Dapagliflozin+Metformin+SoC schwere Hypoglykämien signifikant reduziert werden. In der Gesamtschau ergibt sich somit für die **Vermeidung von schweren Hypoglykämien ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber Placebo+Metformin+SoC.

Unerwünschte Ereignisse

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurde der Zusatznutzen von Dapagliflozin+Metformin+SoC anhand der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund

unerwünschter Ereignisse sowie einzelner unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesses untersucht.

Hinsichtlich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** trat bei 39,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 41,2% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,92; 1,01]; p-Wert: 0,1289). Hinsichtlich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]; p-Wert: 0,0325) bei präziserer Effektschätzung. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Bei der **Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** trat bei 32,9% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 35,5% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,93 [0,88; 0,98]; p-Wert: 0,0082). Bei Betrachtung der **Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)** zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,83; 0,95]; p-Wert: 0,0006). Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu den (primären, sekundären und explorativen) Endpunkten Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina und Revaskularisation adjudiziert, oder in die Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben und kardiovaskulärer Tod) der Studie DECLARE-TIMI 58 erfasst wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der **schweren unerwünschten Ereignisse** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,97]; p-Wert: 0,0094). Bei 17,2% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe bzw. bei 19,3% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 6,7% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 6,4% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,04 [0,90; 1,22]; p-Wert: 0,5750). Unter **Ausschluss der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse, die als Genital- und Harnwegsinfektionen identifiziert wurden**, die bereits für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden, zeigt sich für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,77; 1,07]; p-Wert: 0,2395). Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,94]; p-Wert: 0,0149). Im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm waren 117 der 310 Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurückzuführen, im Placebo+Metformin+SoC-Arm waren es 159 der 301 Ereignisse. Bezüglich der **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,94]; p-Wert: 0,0152). In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe brachen insgesamt unabhängig von der Ursache 18,4% der Patienten die Studienmedikation ab, in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe waren es 23,9% der Patienten. Es ergibt sich daraus ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, traten bei 4,1% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe auf und bei 4,0% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,85; 1,26]; p-Wert: 0,7639).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Malignome sind Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse. Blasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatakrebs werden aufgrund der expliziten Erwähnung innerhalb der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin vom 06.06.2013 dargestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

Hinsichtlich **Brustkrebs** (RR [95%-KI]: 0,75 [0,40; 1,40]; p-Wert: 0,3671) und **Prostatakrebs** (RR [95%-KI]: 1,14 [0,71; 1,84]; p-Wert: 0,5890) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für **Blasenkarzinome** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe (RR [95%-KI]: 0,49 [0,24; 0,97]; p-Wert: 0,0401). Insgesamt trat bei 12 (0,3%) der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 25 (0,5%) der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Blasenkarzinom ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **schweren Hypoglykämien** (OT-SAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe (RR [95%-KI]: 0,57 [0,34; 0,95]; p-Wert: 0,0300). In der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe wiesen 23 (0,5%) der Patienten und in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe 41 (0,9%) der Patienten eine schwere Hypoglykämie auf. Bezüglich der **schweren Hypoglykämien mit einem Blutzucker**

<54 mg/dL (RR [95%-KI]: 0,64 [0,35; 1,17]; p-Wert: 0,1468) und der **schweren Hypoglykämien mit einem Blutzucker <54 mg/dL, die intravenös behandelt wurden** (RR [95%-KI]: 0,70 [0,32; 1,50]; p-Wert: 0,3570), zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich der Reduktion schwerer Hypoglykämien ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **renalen Ereignisse**, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,77 [0,65; 0,92]; p-Wert: 0,0030). Hierbei trat bei 4,8% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe ein Ereignis auf und bei 6,2% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe. Dieser beobachtete Vorteil zeigt sich insbesondere bei den schwerwiegenden renalen Ereignissen (RR [95%-KI]: 0,41 [0,27; 0,62]; p-Wert: <0,0001). In der Gesamtschau ergibt sich somit für die Reduktion renaler Ereignisse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber der zVT Placebo+Metformin+SoC.

Bezüglich der **Harnwegsinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden oder zum Abbruch der Studienmedikation führten**, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,65; 1,28]; p-Wert: 0,6013). Hinsichtlich **der schwerwiegenden Harnwegsinfektionen** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p-Wert: 0,1831). Bei den Harnwegsinfektionen von maximal schwerer Intensität gab es insgesamt weniger Patienten mit Ereignis unter Dapagliflozin+Metformin+SoC. Bei den **Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von Harnwegsinfektionen** zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,37 [0,77; 2,44]; p-Wert: 0,2852). Bei genauerer Betrachtung der Abbrüche der Studienmedikation zeigt sich, dass 5 der 27 Abbrüche der Studienmedikation in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe, und 6 der 20 Abbrüche der Studienmedikation in der Placebo+Metformin+SoC-Behandlungsgruppe auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen waren. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Bezüglich der **Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft worden sind oder zum Abbruch der Studienmedikation führten**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 9,64 [3,44; 26,98]; p-Wert: <0,0001). Bei alleiniger Betrachtung der **schwerwiegenden Genitalinfektionen** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,03 [0,18; 22,37]; p-Wert: 0,5634). Hierbei trat lediglich bei zwei Patienten in der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei einem Patienten in der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Hinsichtlich der **Genitalinfektionen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 12,17 [3,75; 39,50]; p-Wert: <0,0001). Insgesamt war hierbei jedoch keiner der

Abbrüche der Studienmedikation auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückzuführen. In der Gesamtschau ergibt sich **ein geringerer Nutzen (Ausmaß gering)**.

Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (hepatische Ereignisse, Knochenbrüche, Volumendepletion, Überempfindlichkeitsreaktion und Amputation) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der diabetischen Ketoazidosen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,74 [0,69; 4,41]; p-Wert: 0,2441).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Hinsichtlich der **unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT** zeigen sich bezüglich den folgenden **SOC** statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC:

- **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** (RR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,86]; p-Wert: 0,0001); 5,1% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 7,0% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** (RR [95%-KI]: 0,66 [0,53; 0,83]; p-Wert: 0,0003); 2,6% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 4,0% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (RR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,96]; p-Wert: 0,0246); 1,7% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,3% (Placebo+Metformin+SoC).

Lediglich für die **SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** (RR [95%-KI]: 1,90 [1,29; 2,80]; p-Wert: 0,0011) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC. Insgesamt trat bei 1,6% der Patienten der Dapagliflozin+Metformin+SoC-Gruppe und bei 0,8% der Patienten der Placebo+Metformin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Für die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in einem der beiden Studienarme zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf **PT-Ebene** zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC hinsichtlich:

- **Herzinsuffizienz** (RR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,84]; p-Wert: 0,0024); 1,4% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,3% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Akute Nierenschädigung** (RR [95%-KI]: 0,64 [0,47; 0,88]; p-Wert: 0,0053); 1,4% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,2% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Chronische Nierenerkrankung** (RR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,80]; p-Wert: 0,0041); 0,5% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 1,1% (Placebo+Metformin+SoC),

- **Hypoglykämie** (RR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,98]; p-Wert: 0,0397); 0,7% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 1,2% (Placebo+Metformin+SoC).

Lediglich für den **PT koronare Herzerkrankung** (RR [95%-KI]: 1,58 [1,03; 2,43]; p-Wert: 0,0362) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Bezüglich der **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT** ergeben sich für die folgenden PT statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber Placebo+Metformin+SoC:

- **Herzinsuffizienz** (RR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,84]; p-Wert: 0,0024); 1,4% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,3% (Placebo+Metformin+SoC),
- **Akute Nierenschädigung** (RR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,73]; p-Wert: 0,0008); 0,6% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 1,3% (Placebo+Metformin+SoC).

Lediglich für den **PT koronare Herzerkrankung** (RR [95%-KI]: 1,58 [1,03; 2,43]; p-Wert: 0,0362) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Weiter zeigen sich bezüglich der folgenden SOC statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC:

- **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** (RR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,84]; p-Wert: 0,0013; 1,8% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,9% (Placebo+Metformin+SoC); **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**),
- **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** (RR [95%-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; p-Wert: <0,0001; 1,4% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,9% (Placebo+Metformin+SoC); **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**),
- **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (RR [95%-KI]: 0,74 [0,55; 0,99]; p-Wert: 0,0407; 1,7% (Dapagliflozin+Metformin+SoC) vs. 2,3% (Placebo+Metformin+SoC); **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**).

Für die **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,98]; p-Wert: 0,0278). Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,76; 1,04]; p-Wert: 0,1360).

Hinsichtlich der **unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT** zeigt sich hinsichtlich der **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC (RR [95%-KI]: 1,92 [1,28; 2,86]; p-Wert: 0,0015). Ein hoher Anteil an Ereignissen (52 von 69 Ereignissen (75,4%) im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm, bzw. 22 von 36 Ereignissen (61,1%) im Placebo+Metformin+SoC-Arm) wurden hierbei als Genital- (36,2% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm bzw. 5,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) und Harnwegsinfektionen (39,1% im Dapagliflozin+Metformin+SoC-Arm bzw. 55,6% im Placebo+Metformin+SoC-Arm) identifiziert, die bereits innerhalb der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden. Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als Genital- oder Harnwegsinfektionen identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,61; 2,50]; p-Wert: 0,5627). Es ist **kein Zusatznutzen belegt**.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Die Studie DECLARE-TIMI 58 liefert umfassende Evidenz zum Sicherheitsprofil von Dapagliflozin und zeigt, dass die Anwendung von Dapagliflozin+Metformin auch über einen langfristigen Behandlungszeitraum von über fünf Jahren gut verträglich ist.

Insgesamt zeigten sich für Dapagliflozin+Metformin statistisch signifikante Vorteile, insbesondere in Bezug auf die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer unerwünschter Ereignisse sowie für schwere Hypoglykämien und schwerwiegende renale Ereignisse. Zudem zeigte sich kein erhöhtes Tumorrisiko in Zusammenhang mit Dapagliflozin. Für das Auftreten von Blasenkarzinomen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin gezeigt.

Subgruppenanalysen

Es wurden insgesamt 2.160 Subgruppenanalysen durchgeführt, von denen 83 Analysen einen Interaktions-p-Wert <0,05 aufwiesen. Dies entspricht eine deutlich geringere Anzahl als die rein zufällig erwarteten Interaktionen. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale waren keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten. Insbesondere bezüglich der kardiovaskulären Morbidität sowie der renalen Morbidität zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen und konsistente Ergebnisse über alle relevanten Subgruppen hinweg, im Speziellen gleichermaßen für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Daher sind die für die gesamte Studienpopulation beobachteten Ergebnisse auch für alle Subgruppen gültig.

Gesamtfazit des Zusatznutzens von Dapagliflozin+Metformin+SoC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Placebo+Metformin+SoC)

Die im vorliegenden Modul herangezogene Studie DECLARE-TIMI 58 weist eine hohe methodische Qualität auf. Sie entspricht der Evidenzstufe 1b und ermöglicht einen Vergleich von Dapagliflozin+Metformin+SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Metformin+Placebo. Für die Studie DECLARE-TIMI 58 ist insgesamt von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen. Für alle diskutierten Endpunkte können deswegen, im Falle statistisch signifikanter und deutlich gleichgerichteter Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die je nach Ergebnis als Hinweis oder Beleg gewertet werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017a). In der Gesamtschau kann aufgrund der Ergebnisse ein Beleg abgeleitet werden.

Die Studie DECLARE-TIMI 58 stellt neue Evidenz für das zugelassene Anwendungsgebiet von Dapagliflozin dar. Die nun vorliegende Studie DECLARE-TIMI 58 liefert wichtige neue Evidenz zur Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zur Vermeidung kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen mit Dapagliflozin+Metformin+SoC im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+Metformin+SoC), die über die bisher verfügbare Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Analoga bei T2DM-Patienten hinausgeht. Neben Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankung wurden im Rahmen der Studie auch Patienten mit zwei kardiovaskulären Risikofaktoren (fortgeschrittenes Alter plus Dyslipidämie, Hypertonie und/oder aktuelles Rauchen) untersucht. Die lange Beobachtungsdauer der Studie DECLARE-TIMI 58 (>4 Jahre) ermöglicht es nicht nur die unmittelbaren Auswirkungen des Arzneimittels zu erfassen, sondern auch die langfristige Sicherheit nachzuweisen.

Bei Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko kann die Therapie nicht nur auf die Kontrolle des Diabetes mellitus ausgerichtet werden. Vielmehr sollte über einen glukozentrischen Therapieansatz hinaus nach kardiovaskulärem Risiko differenziert und ein multimodaler, patientenindividueller Therapieansatz zur Behandlung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, sowie die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen angestrebt werden. Bei der indizierten multimodalen und vor allen Dingen patientenindividuellen Therapie, je nach Vortherapie, Begleiterkrankung und Allgemeinzustand des Patienten, stellt die langfristige glykämische Kontrolle nur eine von mehreren Therapiezielen dar. Laut ADA/EASD-Therapieempfehlungen sollte die Prävention kardiovaskulärer und renaler Komplikationen bei der Auswahl der geeigneten antihyperglykämischen Therapie im Vordergrund stehen. Für Patienten mit T2DM und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko besteht weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf für Therapieoptionen, die das Risiko für mikro- und makroangiopathische Folgekomplikationen senken und eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen.

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmdoubletten)**(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmdoubletten)*

Der Zusatznutzen für Dapagliflozin+Metformin+SoC im Vergleich zur zVT, einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Metformin+Placebo, begründet sich insbesondere auf der in der Studie gezeigten bedeutsamen Risikoreduktion bezüglich der Endpunkte zur Herzinsuffizienz und Nephropathie. Diese Risikoreduktion zeigte sich im gesamten Patientenkollektiv der Studie.

Auch die Rate schwerer Hypoglykämien ist unter Dapagliflozin+Metformin+SoC signifikant niedriger.

Bezüglich der Endpunkte zur Gewichtsreduktion zeigen sich ebenfalls insgesamt nur positive Effekte für eine Therapie mit Dapagliflozin+Metformin+SoC.

Zudem zeigt die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin+Metformin zur patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) im Hinblick auf die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einen signifikanten Behandlungsvorteil. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, sowie die renalen Ereignisse, die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse erfasst wurden, bestätigen den deutlichen Behandlungsvorteil in Bezug auf kardiale und renale Folgekomplikationen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich lediglich in Bezug auf Genitalinfektionen, die als schwerwiegend eingestuft worden sind oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin. Bei den Abbrüchen aufgrund von Genitalinfektionen konnte jedoch keiner der Abbrüche der Studienmedikation auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zurückgeführt werden.

Insgesamt konnte unter Dapagliflozin+Metformin+SoC die Vermeidung schwerwiegender kardialer (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie schwere Herzinsuffizienz) und renaler Folgekomplikationen sowie die Reduktion schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer Hypoglykämien, und somit eine deutliche Risikoreduktion und eine spürbare Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Nebenwirkungen gezeigt werden. Gleichzeitig konnten in der Vergangenheit diskutierten Bedenken hinsichtlich möglicher Sicherheitsrisiken wie Brust- und Prostatakrebs, Blasenkarzinome, Amputationen oder Frakturen ausgeräumt werden. Für das Auftreten von Blasenkarzinomen wurde sogar ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+Metformin+SoC gezeigt.

Langzeitdaten bezüglich des kardiovaskulären Sicherheitsprofils sind aufgrund der Chronizität der Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten mit T2DM von besonderem Interesse. Durch das Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Komplikationen (Kellerer & Häring, 2011), die sich auf Mortalität und Morbidität auswirken. Bei der Forderung nach ergänzenden versorgungsrelevanten Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden nennt der G-BA als zu erhebende Endpunkte neben der kardiovaskulären Mortalität u. a. Myokardinfarkte (nicht fatal, symptomatisch) und Schlaganfälle (nicht fatal, ischämisch) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012). Zu den in Studien zu einer

antihyperglykämischen Therapie erfassten und in Meta-Analysen ausgewerteten makrovaskulären Folgekomplikationen zählen neben der kardiovaskulären Mortalität kardiale Ereignisse wie nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und zerebrale Ereignisse wie Schlaganfälle (Kelly et al., 2009; Ray et al., 2009). Diese sind in den im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse nach SOC ausgewiesenen kardialen Ereignissen bzw. Erkrankungen des Nervensystems enthalten, die zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts verwendet wurden. Durch die Studie DECLARE-TIMI 58 liegen erstmals Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit zu patientenrelevanten Endpunkten wie beispielsweise zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Auftreten und Risikoreduzierung von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und Nephropathien in Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko vor.

In der Gesamtbewertung ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Dapagliflozin+Metformin+SoC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo+Metformin+SoC**. Durch die bedeutsame Reduktion kardialer Ereignisse (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie schwere Herzinsuffizienz) sowie die deutliche renale Risikoreduktion im Hinblick auf die Rate neuer oder sich verschlechternder Nephropathien zeigt sich für T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eine deutliche Risikoreduktion und eine spürbare Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Die nun vorliegende Studie DECLARE-TIMI 58 liefert im Hinblick auf die eingeschlossene Studienpopulation, Studiengröße und Dauer wichtige neue neue Evidenz zur Behandlung von Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zur Reduktion kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen mit Dapagliflozin+Metformin+SoC im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Metformin+SoC)+Placebo, die über die bisher verfügbare Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten hinausgeht. Die DECLARE-TIMI 58 Studie ist die bisher größte kardiovaskuläre Outcome-Studie für SGLT-2-Inhibitoren mit über 17.000 Patienten aus 33 Ländern, die über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren behandelt wurden.

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

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

Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^a	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. Für das vorliegende Dossier werden in beiden Behandlungsarmen nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Baseline mit einer Metformin-Dosierung von mindestens 1.700 mg vorbehandelt waren.</p> <p>T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>	

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, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend, da keine nicht-randomisierten Studien oder hier relevanten weiteren Untersuchungen vorliegen.

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, da valide Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

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)

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.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

HbA1c

Angaben zum HbA1c-Wert gelten als Maß für die langfristige Blutzuckerkontrolle. Der HbA1c-Wert wird ausschließlich zur Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien herangezogen.

Weitere Surrogatparameter fanden keine Berücksichtigung.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Studienregistereintrag	Publikation
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	(AstraZeneca, 2018a)	ClinicalTrials.gov [NCT01730534] (ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR [2013-000239-28] (EU-Clinical Trial Register (EU-CTR), 2019) WHO-ICTRP [CTRI/2014/08/004872] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2019) [NCT01730534](International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2018)	Raz et al. (2018) Wiviott et al. (2018)

4.7 Referenzliste

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

1. American Diabetes Association (ADA) 2018a. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl 1), S86-S104.
2. American Diabetes Association (ADA) 2018b. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl 1), S105-S118.
3. American Diabetes Association (ADA) 2019. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(Suppl 1), S103-23.
4. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., et al 2019. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*, CIR00000000000000678.
5. AstraZeneca. 2018a. Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events (DECLARE) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, or Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes - Clinical Study Report.
6. AstraZeneca. 2018b. Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events (DECLARE) - Appendix 12.1.13. Committee Information.
7. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Xigduo® (Metformin+Dapagliflozin), Stand Februar 2019.
8. Bello, A. K., Levin, A., Tonelli, M., Okpechi, I. G., Feehally, J., Harris, D., et al. 2017. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. Verfügbar unter:
https://www.theisn.org/images/ISN_advocacy/GKHAAtlas_Linked_Compressed1.pdf
[Zugriff am: 06.03.2019]
9. Berthold, H. K., Gouni-Berthold, I., Bestehorn, K., Böhm, M. & Krone, W. 2007. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadox. *Deutsches Ärzteblatt*, 104(13), 861-7.
10. Birkeland, K. I., Bodegard, J., Norhammar, A., Kuiper, J. G., Georgiade, E., Beekman-Hendriks, W. L., et al 2018. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab*, 21, 968-74.
11. Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., Krekler, M., Plate, T., Deeg, E., et al 2010. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovasc Diabetol*, 9(53).
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes., Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf> [Zugriff am: 15.04.2019]
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2015a. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. . Langfassung. 1. Auflage. Version 6. September 2010. Zuletzt geändert: September 2015. Verfügbar unter:

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

- <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf> [Zugriff am: 05.04.2019]
14. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2015b. Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes., Langfassung. 2. Auflage. Version 2, Dezember 2016. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/dm-netzhautkomplikationen-2aufl-vers1-lang.pdf> [Zugriff am: 30.04.2019]
 15. Campbell, R. K. 2009. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc* (2003), 49 Suppl 1, S3-9.
 16. Cavender, M. A., Steg, P. G., Smith, S. C., Jr., Eagle, K., Ohman, E. M., Goto, S., et al 2015. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*, 132(10), 923-31.
 17. ClinicalTrials.gov. 2018. NCT01730534: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534> [Zugriff am: 20.05.2019]
 18. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., et al 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, Published online.
 19. Dekkers, C. C. J., Gansevoort, R. T. & Heerspink, H. J. L. 2018. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. *Curr Diab Rep*, 18(5), 27.
 20. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) & Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM). 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0. April 2014. Verfügbar unter: http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf [Zugriff am: 21.05.2019]
 21. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). 2010. NVL Typ-2-Diabetes: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. Langfassung Version 2.6 Februar 2010. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_T2D_M_Netzhaut-lang-ddg-2.6_100215.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
 22. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). 2019. Deutscher Gesundheitsbericht: Diabetes 2019 - Die Bestandsaufnahme. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf [Zugriff am: 05.04.2019]
 23. Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) - Gesellschaft für Gefäßmedizin & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2015. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). AWMF-Register Nr. 065/003 Entwicklungsstufe 3. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-

- 0031_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf [Zugriff am: 05.04.2019]
24. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. & Deutsche Hochdruck Liga e.V. DHL®. 2013. ESC Pocket Guidelines - Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie. Verfügbar unter: https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
25. Erpeldinger, S., Rehman, M. B., Berkhout, C., Pigache, C., Zerbib, Y., Regnault, F., et al 2016. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord*, 16(1), 39.
26. EU-Clinical Trial Register (EU-CTR). 2019. 2013-000239-28 - Titel: 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28 [Zugriff am: 04.04.2019]
27. European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
28. Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, S132-7.
29. Furtado, R. H. M., Bonaca, M. P., Raz, I., Zelniker, T. A., Mosenzon, O., Cahn, A., et al 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Prior Myocardial Infarction: A Sub-analysis From DECLARE TIMI-58 Trial. *Circulation*, Manuscript.
30. GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390(10100), 1211-59.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid). Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1615/2012-12-11_AM-RL-SN-Studie%C2%A792-Glinide.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin. 6. Juni 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf [Zugriff am: 03.02.2017]
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/Metformin. 7. August 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2910/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097_TrG.pdf [Zugriff am: 21.05.2019]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid) vom 23. Januar 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1899/2014-01-23_AM-RL-III_Studie%20%C2%A792-Glinide_BAnz.pdf [Zugriff am: 21.05.2019]
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin. 15. Dezember 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf [Zugriff am: 30.04.2019]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. 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 – Empagliflozin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin. 01. September 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf [Zugriff am: 30.04.2019]
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016d. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) - Servicedokument zum Beschluss vom 21. Januar 2016 (Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3805/DMP-A-RL_2016-01-21_Servicedokument_Aenderungen-Anlagen-2und8.pdf [Zugriff am: 30.04.2019]
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016e. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 15. Dezember 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Inotuzumab Ozogamicin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1999/2017-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Brentuximab Vedotin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 15. März 2019). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf [Zugriff am: 21.05.2019]
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019b. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V; ANR: 2019-A14-002 (mit Bezug auf die Beschlüsse von Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin vom 21.06.2018).
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019c. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V; ANR: 2019-A14-002 (mit Bezug auf den Beschluss von Dapagliflozin vom 06.06.2013 und auf den Beschluss von Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014).
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019d. Antwort auf das Schreiben vom 26. März 2019 - Bescheide des G-BA über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga) und Dapagliflozin/Metformin (Xigduo) (ANR: 2019-A14-002), Datum: 05.04.2019.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019e. 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 - Semaglutid. 02. Mai 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5724/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf [Zugriff am: 06.05.2019]
48. Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., Kretschmann, J. & Weber, A. 2011. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein. Verfügbar unter: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp10.pdf [Zugriff am: 05.04.2019]
49. Hauner, H., Köster, I. & Schubert, I. 2007. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt*, 104:A, 2799-805.
50. Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: Diabetes De (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
51. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., et al 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(7), e0158765.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2009. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C. Version 1.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Zugriff am: 04.04.2017]
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 144: Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. Stand: 29.11.2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-

- 11 Linagliptin Erneute Nutzenbewertung C2 A7 2035a Absatz 205 b 20 SGB V.pdf [Zugriff am: 31.03.2017]
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2014. IQWiG-Berichte – Nr. 268: Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
 55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2016. IQWiG-Berichte – Nr. 442: Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf der Befristung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1575/2016-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Saxagliptin_D-243.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
 56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2017a. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Zugriff am: 02.05.2019]
 57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2017b. IQWiG-Berichte – Nr. 530: Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid – Rapid Report. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid-Rapid-Report-V1-0.pdf [Zugriff am: 30.04.2019]
 58. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2018. NCT01730534 - Titel: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730534> [Zugriff am: 20.05.2019]
 59. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2019. CTRI/2014/08/004872 - Titel: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58) in Type II diabetes patients. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004872> [Zugriff am: 20.05.2019]
 60. International Conference on Harmonisation (ICH). 1996. Guideline for Good Clinical Practice - E6(R1). Verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf [Zugriff am: 04.04.2017]
 61. Kato, E. T., Silverman, M. G., Mosenzon, O., Zelniker, T. A., Cahn, A., Furtado, R. H. M., et al 2019. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*.
 62. Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring Hu, G. B., Müller-Wieland D, Usadel Kh, Mehnert H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme.
 63. Kelly, T. N., Bazzano, L. A., Fonseca, V. A., Thethi, T. K., Reynolds, K. & He, J. 2009. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann.Intern Med*, 151(6), 394-403.
 64. Nichols, G. A., Gullion, C. M., Koro, C. E., Ephross, S. A. & Brown, J. B. 2004. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*, 27(8), 1879-84.
 65. Parikh, S. J., Ingelgard, A., Langkilde, A. M., Sugg, J. & Grandy, S. 2013. Weight loss related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetologia*, 56 (Suppl. 1), S376-S7 (Abstract 941).

66. Porzsolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M. & Hippler, H. J. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 125.
67. Ray, K. K., Seshasai, S. R., Wijesuriya, S., Sivakumaran, R., Nethercott, S., Preiss, D., et al 2009. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 373(9677), 1765-72.
68. Raz, I., Mosenzon, O., Bonaca, M. P., Cahn, A., Kato, E. T., Silverman, M. G., et al 2018. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*, 20(5), 1102-10.
69. Robert Koch Institut (RKI). 2011. GBE Kompakt: Diabetes mellitus in Deutschland. 3/2011 2. Jahrgang. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 02.05.2019]
70. Savarese, G. & Lund, L. H. 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, 3(1), 7-11.
71. Shah, A. D., Langenberg, C., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., Pujades-Rodriguez, M., Gale, C. P., et al 2015. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(2), 105-13.
72. Strain, W. D. & Paldanius, P. M. 2018. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*, 17(1), 57.
73. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., et al 2018. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39(33), 3021-104.
74. Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T. & Klotsche, J. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. Verfügbar unter: <http://www.detect-studie.de> [Zugriff am: 05.04.2019]
75. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., et al 2018. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*, 200, 83-9.
76. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., et al 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-57.
77. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4), 451-5.

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):

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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.04.2019
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials März 2019
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	26.668
2	diabet*.mp.	82.449
3	NIDDM.mp.	1.074
4	T2DM.mp.	5.322
5	1 or 2 or 3 or 4	82.837
6	Dapagliflozin*.mp.	742
7	Forxiga*.mp.	54
8	Farxiga*.mp.	2
9	Xigduo*.mp	3
10	BMS-512148.mp.	29
11	BMS 512148.mp.	29
12	BMS512148.mp.	1
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	745
14	5 and 13	694

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.04.2019
Zeitsegment	1947 bis 03.04.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	917.478
2	diabet*.mp.	1.087.190
3	NIDDM.mp.	8.190
4	T2DM.mp.	31.491
5	1 or 2 or 3 or 4	1.093.090
6	exp dapagliflozin/	2.544
7	Dapagliflozin*.mp.	2.712
8	Forxiga*.mp.	82
9	Farxiga*.mp.	82
10	Xigduo*.mp.	26
11	BMS-512148.mp.	38
12	BMS 512148.mp.	38
13	BMS512148.mp.	2
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2.720
15	5 and 14	2.525
16	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.661.222
17	15 and 16	1067

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.04.2019
Zeitsegment	1946 bis 03.04.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Diabetes Mellitus/	398.953
2	diabet*.mp.	639.558
3	NIDDM.mp.	6.923
4	T2DM.mp.	1.6391
5	1 or 2 or 3 or 4	641.695
6	Dapagliflozin*.mp.	788
7	Forxiga*.mp.	17
8	Farxiga*.mp.	19
9	Xigduo*.mp.	7
10	BMS-512148.mp.	7
11	BMS 512148.mp.	7
12	BMS512148.mp.	2
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	793
14	5 and 13	727
15	randomi#ed controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	839.651
16	14 and 15	281

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:

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	04.04.2019
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	139

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	04.04.2019
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo) [Intervention] AND ALL [Recruitment status] AND ALL [Phases]
Treffer	298

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.04.2019
Suchstrategie	Diabetes AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	78

Studienregister	PharmNet.Bund																																																										
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm																																																										
Datum der Suche	04.04.2019																																																										
Suchstrategie	<table border="1"> <tr> <td></td><td>?BMS-512148?</td><td>Active substance</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?BMS-512148?</td><td>Product name/code</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?BMS-512148?</td><td>Textfelder</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Dapagliflozin?</td><td>Active substance</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Dapagliflozin?</td><td>Product name/code</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Dapagliflozin?</td><td>Textfelder</td></tr> <tr> <td>AND</td><td colspan="2">(Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]</td></tr> <tr> <td>Treffer</td><td colspan="2">22</td></tr> </table> <table border="1"> <tr> <td></td><td>?Forxiga?</td><td>Active substance</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Farxiga?</td><td>Active substance</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Xigduo?</td><td>Active substance</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Forxiga?</td><td>Product name/code</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Farxiga?</td><td>Product name/code</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Xigduo?</td><td>Product name/code</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Forxiga?</td><td>Textfelder</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Farxiga?</td><td>Textfelder</td></tr> <tr> <td>ODER</td><td>?Xigduo?</td><td>Textfelder</td></tr> <tr> <td>AND</td><td colspan="2">(Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]</td></tr> <tr> <td>Treffer</td><td colspan="2">9</td></tr> </table>			?BMS-512148?	Active substance	ODER	?BMS-512148?	Product name/code	ODER	?BMS-512148?	Textfelder	ODER	?Dapagliflozin?	Active substance	ODER	?Dapagliflozin?	Product name/code	ODER	?Dapagliflozin?	Textfelder	AND	(Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]		Treffer	22			?Forxiga?	Active substance	ODER	?Farxiga?	Active substance	ODER	?Xigduo?	Active substance	ODER	?Forxiga?	Product name/code	ODER	?Farxiga?	Product name/code	ODER	?Xigduo?	Product name/code	ODER	?Forxiga?	Textfelder	ODER	?Farxiga?	Textfelder	ODER	?Xigduo?	Textfelder	AND	(Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]		Treffer	9	
	?BMS-512148?	Active substance																																																									
ODER	?BMS-512148?	Product name/code																																																									
ODER	?BMS-512148?	Textfelder																																																									
ODER	?Dapagliflozin?	Active substance																																																									
ODER	?Dapagliflozin?	Product name/code																																																									
ODER	?Dapagliflozin?	Textfelder																																																									
AND	(Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]																																																										
Treffer	22																																																										
	?Forxiga?	Active substance																																																									
ODER	?Farxiga?	Active substance																																																									
ODER	?Xigduo?	Active substance																																																									
ODER	?Forxiga?	Product name/code																																																									
ODER	?Farxiga?	Product name/code																																																									
ODER	?Xigduo?	Product name/code																																																									
ODER	?Forxiga?	Textfelder																																																									
ODER	?Farxiga?	Textfelder																																																									
ODER	?Xigduo?	Textfelder																																																									
AND	(Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]																																																										
Treffer	9																																																										
Treffer	31, ohne Duplikate 22 (Suche 2 ergab keine zusätzlichen Treffer)																																																										

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Cefalu, W. T.; Leiter, L. A.; Debruin, T. W.; Gausenilsson, I.; Sugg, J.Parikh, S. J.. 2012. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes mellitus patients with comorbid cardiovascular disease and hypertension. Diabetes, 61	A6 Keine Vollpublikation
2	Cefalu, W. T.; Leiter, L. A.; de Bruin, T. W.; Gause-Nilsson, I.; Sugg, J.Parikh, S. J.. 2015. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. Diabetes Care, 38(7): 1218-27	A3 Falsche Vergleichstherapie
3	Chakinala, R. C.; Chang, A. P.; Solanki, S.; Haq, K. F.Cho, R.. 2018. Dapagliflozin-Associated Diabetic Ketoacidosis. American journal of therapeutics, 25(6): e765-e766	A6 Keine Vollpublikation
4	Kellerer, M.. 2018. Proof of safety for dapagliflozin: Endpoint study shows positive effects for heart and kidneys. [German]. Deutsche Apotheker Zeitung, 158(51)	A6 Keine Vollpublikation
5	Leiter, L. A.; Cefalu, W. T.; de Bruin, T. W.; Gause-Nilsson, I.; Sugg, J.Parikh, S. J.. 2014. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. Journal of the American Geriatrics Society, 62(7): 1252-62	A3 Falsche Vergleichstherapie
6	Leiter, L. A.; Cefalu, W. T.; de Bruin, T. W.; Xu, J.; Parikh, S.; Johnson, E.Gause-Nilsson, I.. 2016. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Diabetes, Obesity & Metabolism, 18(8): 766-74	A3 Falsche Vergleichstherapie

7	Sato, T.; Aizawa, Y.; Yuasa, S.; Kishi, S.; Fuse, K.; Fujita, S.; Ikeda, Y.; Kitazawa, H.; Takahashi, M.; Sato, M. Okabe, M.. 2018. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovascular Diabetology, 17 (1) (no pagination)(6)	A3 Falsche Vergleichstherapie
8	Weber, M. A.; Mansfield, T. A.; Alessi, F. Ptaszynska, A.. 2013. Effects of dapagliflozin on blood pressure in diabetic patients with hypertension inadequately controlled by a renin-angiotensin system blocker. Circulation, 128(22 Suppl 1)	A6 Keine Vollpublikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-A1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-6
clinicaltrials.gov	139	138 (Position 1-138)	1
EU-CTR	78	77 (Position 139-215)	1
ICTRP	298	296 (Position 216-511)	2
PharmNet.Bund	22	22 (Position 512--533)	0
Summe	$\Sigma=537$	$\Sigma=533$	$\Sigma=4$

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00162305	A Phase IIA Study of BMS-512148 to Assess Safety, Exposure, and Biological Effects in Stable Type 2 Diabetic Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162305	A1 Falsche Patientenpopulation
(2)	NCT00263276	A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263276	A1 Falsche Patientenpopulation
(3)	NCT00357370	A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370	A1 Falsche Patientenpopulation
(4)	NCT00528372	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528372	A1 Falsche Patientenpopulation

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(5)	NCT00528879	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528879	A1 Falsche Patientenpopulation
(6)	NCT00643851	An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643851	A2 Falsche Intervention
(7)	NCT00660907	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660907	A3 Falsche Vergleichstherapie
(8)	NCT00663260	Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663260	A1 Falsche Patientenpopulation
(9)	NCT00673231	Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673231	A1 Falsche Patientenpopulation
(10)	NCT00680745	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680745	A1 Falsche Patientenpopulation
(11)	NCT00683878	Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683878	A1 Falsche Patientenpopulation
(12)	NCT00736879	Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736879	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(13)	NCT00831779	Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831779	A1 Falsche Patientenpopulation
(14)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	A1 Falsche Patientenpopulation
(15)	NCT00859898	Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859898	A1 Falsche Patientenpopulation
(16)	NCT00972244	Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972244	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(17)	NCT00976495	Effects of Dapagliflozin on Kidney Function (Glomerular Filtration Rate) in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976495	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(18)	NCT00984867	Dapagliflozin DPP4 Inhibitor add-on Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	A1 Falsche Patientenpopulation
(19)	NCT01031680	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031680	A3 Falsche Vergleichstherapie
(20)	NCT01042977	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042977	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(21)	NCT01095653	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095653	A1 Falsche Patientenpopulation
(22)	NCT01095666	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095666	A1 Falsche Patientenpopulation
(23)	NCT01137474	A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequately Controlled Hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137474	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(24)	NCT01195662	A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequately Controlled Hypertension on an ACEI or ARB and an Additional Antihypertensive Medication. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195662	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(25)	NCT01217892	Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217892	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(26)	NCT01257412	Evaluation of Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control With Diet and Exercise Alone. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257412	A2 Falsche Intervention
(27)	NCT01294423	Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294423	A2 Falsche Intervention
(28)	NCT01294436	Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294436	A4 Keine RCT

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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(29)	NCT01392677	Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonyleurea. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392677	A1 Falsche Patientenpopulation
(30)	NCT01498185	BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498185	A1 Falsche Patientenpopulation
(31)	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007	A1 Falsche Patientenpopulation
(32)	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059	A1 Falsche Patientenpopulation
(33)	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320	A1 Falsche Patientenpopulation
(34)	NCT02096705	Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096705	A1 Falsche Patientenpopulation
(35)	NCT02157298	Phase IV Study With a 36-week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin Therapy When Added to the Therapy of Japanese Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157298	A1 Falsche Patientenpopulation
(36)	NCT02211742	Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211742	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(37)	NCT02229396	Phase 3 28-Week Study With 24-Week and 52-week Extension Phases to Evaluate Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly and Dapagliflozin Versus Exenatide and Dapagliflozin Matching Placebo. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229396	A3 Falsche Vergleichstherapie
(38)	NCT02235298	Dapagliflozin Effects on Epicardial Fat. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02235298	A3 Falsche Vergleichstherapie
(39)	NCT02268214	Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268214	A1 Falsche Patientenpopulation
(40)	NCT02279407	A Study to Investigate Effects of Omega-3 Carboxylic Acids and Dapagliflozin on Liver Fat Content in Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279407	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(41)	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	A1 Falsche Patientenpopulation
(42)	NCT02304081	Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(43)	NCT02313220	Exploratory Study to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Exenatide Combined on Body Weight. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313220	A1 Falsche Patientenpopulation
(44)	NCT02327039	The Effects of Dapagliflozin on HDL Particles Subtypes and Reverse Cholesterol Transport in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327039	A5 Behandlungsdauer zu kurz

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(45)	NCT02338193	Dapagliflozin and Metformin Alone and in Combination, in Overweight/Obese Prior GDM Women. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338193	A1 Falsche Patientenpopulation
(46)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	A3 Falsche Vergleichstherapie
(47)	NCT02372955	Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372955	A3 Falsche Vergleichstherapie
(48)	NCT02383238	Effect of Dapagliflozin on Microvascular and Macrovascular Circulation and Total Body Sodium Content. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383238	A1 Falsche Patientenpopulation
(49)	NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397421	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(50)	NCT02413398	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413398	A1 Falsche Patientenpopulation
(51)	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long - Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(52)	NCT02426541	Effects of Dapagliflozin 10 mg on Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426541	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(53)	NCT02429258	Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429258	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(54)	NCT02433678	An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433678	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(55)	NCT02459353	Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02459353	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(56)	NCT02460978	Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460978	A1 Falsche Patientenpopulation
(57)	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404	A1 Falsche Patientenpopulation
(58)	NCT02475070	Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475070	A3 Falsche Vergleichstherapie
(59)	NCT02501616	Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501616	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(60)	NCT02518945	Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518945	A1 Falsche Patientenpopulation
(61)	NCT02528019	Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	A3 Falsche Vergleichstherapie
(62)	NCT02532855	A Study to Assess the Addition of Sitagliptin to Metformin Compared With the Addition of Dapagliflozin to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Mild Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin With or Without a Sulfonylurea (MK-0431-838). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	A1 Falsche Patientenpopulation
(63)	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935	A1 Falsche Patientenpopulation
(64)	NCT02551874	A 24-week Open-Label, Phase 3b Trial With a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Glycemic Control on Metformin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874	A1 Falsche Patientenpopulation
(65)	NCT02558270	Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558270	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(66)	NCT02561130	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561130	A3 Falsche Vergleichstherapie

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(67)	NCT02564926	Foxiga Korea Local Phase 4 Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564926	A3 Falsche Vergleichstherapie
(68)	NCT02577159	Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577159	A4 Keine RCT
(69)	NCT02582814	The Safety and Efficacy of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582814	A1 Falsche Patientenpopulation
(70)	NCT02592421	SGLT2 Inhibition and Stimulation of Endogenous Glucose Production: Protocol 2. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592421	A1 Falsche Patientenpopulation
(71)	NCT02597049	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049	A2 Falsche Intervention
(72)	NCT02608905	Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608905	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(73)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088	A1 Falsche Patientenpopulation
(74)	NCT02616666	A Pragmatic Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness Between Dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes Patients (DECIDE Study). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616666	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(75)	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094	A3 Falsche Vergleichstherapie
(76)	NCT02682563	Renoprotective Effects of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682563	A1 Falsche Patientenpopulation
(77)	NCT02695810	The PRE-D Trial: Effect of Dapagliflozin, Metformin and Physical Activity in Pre-diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695810	A1 Falsche Patientenpopulation
(78)	NCT02700334	Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700334	A1 Falsche Patientenpopulation
(79)	NCT02719132	Effect of Dapagliflozin on Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes in a Real Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719132	A3 Falsche Vergleichstherapie
(80)	NCT02719756	Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719756	A1 Falsche Patientenpopulation
(81)	NCT02725593	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725593	A1 Falsche Patientenpopulation
(82)	NCT02751398	Impact of Dapagliflozin on Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751398	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(83)	NCT02765204	A Single-dose Cross-over Study to Assess Direct and Indirect Effects of Dapagliflozin on Pancreatic Alpha and Beta Cells in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765204	A2 Falsche Intervention
(84)	NCT02777073	Effects of Single Doses of Liraglutide and Dapagliflozin on Hyperglycemia and Ketogenesis in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777073	A1 Falsche Patientenpopulation
(85)	NCT02796170	Inhibition of Urinary Angiotensinogen and the Reduction of Blood Pressure by SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796170	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(86)	NCT02798757	Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using ¹ HNMR Spectroscopy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798757	A4 Keine RCT
(87)	NCT02811484	Efficacy of Exenatide-LAR and Dapagliflozin in Overweight/Obese, Insulin Treated Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811484	A3 Falsche Vergleichstherapie
(88)	NCT02887677	Effects of Dapagliflozin on Central Hemodynamics and Urine Albumin Excretion in Patients With Type 2 Diabetes.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887677	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(89)	NCT02911792	Effect of Farxiga on Renal Function and Size in Type 2 Diabetic Patients With Hyperfiltration. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911792	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(90)	NCT02914691	Effects of Dapagliflozin Treatment on Urinary Proteomic Patterns in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914691	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(91)	NCT02919059	Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919059	A1 Falsche Patientenpopulation
(92)	NCT02919345	Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919345	A3 Falsche Vergleichstherapie
(93)	NCT02925559	Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925559	A1 Falsche Patientenpopulation
(94)	NCT02946632	Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	A1 Falsche Patientenpopulation
(95)	NCT02956811	Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes? ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956811	A1 Falsche Patientenpopulation
(96)	NCT02962492	An Investigation Into the Effect of Dapagliflozin on Ketogenesis in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962492	A1 Falsche Patientenpopulation
(97)	NCT02965443	Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965443	A2 Falsche Intervention
(98)	NCT02973477	Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973477	A1 Falsche Patientenpopulation
(99)	NCT02981069	Effect of GLP-1 Receptor Agonist, Exenatide on Glucosuria Induced Elevation in ENDOGENOUS GLUCOSE PRODUCTION (EGP). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981069	A1 Falsche Patientenpopulation

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(100)	NCT02981966	Effect of Dapagliflozin on Hepatic and Renal Glucose Metabolism Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981966	A1 Falsche Patientenpopulation
(101)	NCT02984644	Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984644	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(102)	NCT03006471	Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006471	A1 Falsche Patientenpopulation
(103)	NCT03007329	Effects of Combined Dapagliflozin and Exenatide Versus Dapagliflozin and Placebo on Ectopic Lipids in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007329	A1 Falsche Patientenpopulation
(104)	NCT03074630	Dapagliflozin and Cholesterol Metabolism in Type 2 Diabetes (DM2). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074630	A4 Keine RCT
(105)	NCT03089333	Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089333	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(106)	NCT03152084	The Study Will Evaluate Average 24-hr Sodium Excretion During Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Preserved or Impaired Renal Function or Non-diabetics With Impaired Renal Function. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152084	A4 Keine RCT
(107)	NCT03168295	PROTOCOL 3: Role of the Renal Nerves in the Increase in EGP in Response to Glucosuria. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168295	A1 Falsche Patientenpopulation
(108)	NCT03178591	Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178591	A3 Falsche Vergleichstherapie

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(109)	NCT03199053	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin and Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10 to Below 18 Years Old. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199053	A1 Falsche Patientenpopulation
(110)	NCT03202563	Trial to Evaluate the Efficacy on Glycemic Variability and Safety of Gemigliptin Compared With Dapagliflozin Added on Metformin Alone or Diabetes Medication Naïve Patient in Type 2 Diabetes Mellitus (Stable II Study). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202563	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(111)	NCT03269058	Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269058	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(112)	NCT03313752	Effects of SGLT2 Inhibition on Myocardial Insulin Sensitivity. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313752	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(113)	NCT03331289	Can Exenatide Prevent the Increase in EGP in Response to Dapagliflozin-induced Increase in Glucosuria. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331289	A1 Falsche Patientenpopulation
(114)	NCT03338855	Effects of 5 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients on How the Hormone Insulin Acts on Sugar Uptake in Muscles. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338855	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(115)	NCT03344341	A Phase IV Study in Drug-Naïve Patients With T2DM in China. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344341	A1 Falsche Patientenpopulation
(116)	NCT03361098	DECREASE: Dapagliflozin Plus Exenatide on Central REgulation of Appetite in diabeteS type 2. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361098	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(117)	NCT03377335	Dapagliflozin, Cardio-Metabolic Risk Factors and Type-2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377335	A3 Falsche Vergleichstherapie
(118)	NCT03387683	A Clinical Study to Investigate the Effects of Dapagliflozin on Heart Work, Heart Nutrient Uptake, and Heart Muscle Efficiency in Type 2 Diabetes Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387683	A1 Falsche Patientenpopulation
(119)	NCT03398577	Effects of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398577	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(120)	NCT03419624	The Potential of Dapagliflozin Plus Exenatide in Obese Insulin-resistant Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419624	A3 Falsche Vergleichstherapie
(121)	NCT03423355	Dapagliflozin Effect on Erythropoiesis and Physical Fitness. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423355	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(122)	NCT03444584	Study of MEDI0382 in Combination With Dapagliflozin and Metformin in Overweight/Obese Subject With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444584	A1 Falsche Patientenpopulation
(123)	NCT03537131	Dapagliflozin During Exercise for the PrevenTion of Hypoglycaemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537131	A1 Falsche Patientenpopulation
(124)	NCT03556033	Effect of Dapagliflozin on IAH in T1DM. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556033	A1 Falsche Patientenpopulation
(125)	NCT03592667	Dapagliflozin on Blood Pressure Variability and Ambulatory Arterial Stiffness Index in Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03592667	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(126)	NCT03608358	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Asian T2DM Subjects With Inadequate Glycemic Control on Metformin/Saxagliptin. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608358	A1 Falsche Patientenpopulation
(127)	NCT03658031	Effect of Dapagliflozin on the Progression From Prediabetes to T2DM in Subjects With Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658031	A1 Falsche Patientenpopulation
(128)	NCT03660683	Effect of Saxagliptin and Dapagliflozin on Endothelial Progenitor Cell in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660683	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(129)	NCT03700801	Study of Efficacy, Weight Control, and Safety in Newly-diagnosed Type 2 Diabetes With Different Antidiabetic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700801	A4 Keine RCT
(130)	NCT03714594	Effects of Dapagliflozin+Saxagliptin in Addition to Metformin v/s Saxagliptin or Dapagliflozin in Patients With DM2.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714594	A2 Falsche Intervention
(131)	NCT03721874	Effects of 2 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Subjects With an Impaired Glucose Homeostasis on Nocturnal Substrate Oxidation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721874	A1 Falsche Patientenpopulation
(132)	NCT03782259	Effects of SGLT-2 Inhibition on Myocardial Fibrosis and Inflammation as Assessed by Cardiac MRI in Patients With DM2. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782259	A2 Falsche Intervention
(133)	NCT03804411	Prognostic Predictors of Response to Hypoglycemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804411	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(134)	NCT03842267	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Gemigliptin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Dapagliflozin and Metformin. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842267	A2 Falsche Intervention
(135)	NCT03871621	Left Ventricular Functional Changes of Uncontrolled Diabetes by Dapagliflozin Treatment Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871621	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(136)	NCT03878459	Dapagliflozin Plus Pioglitazone in T1DM. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878459	A1 Falsche Patientenpopulation
(137)	NCT03887416	Effect of Dapagliflozin on Nighttime Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887416	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(138)	NCT03899402	Triple Therapy in T1DM. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899402	A1 Falsche Patientenpopulation
EUCTR			
(139)	2007-005220-33	A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapaglif... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33	A1 Falsche Patientenpopulation
(140)	2007-005931-27	A 24-Week Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphony.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(141)	2007-007540-10	A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy wh.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10	A1 Falsche Patientenpopulation
(142)	2008-001921-33	A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001921-33	A1 Falsche Patientenpopulation
(143)	2008-004913-93	A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Comb.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93	A1 Falsche Patientenpopulation
(144)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metform.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	A1 Falsche Patientenpopulation
(145)	2009-010221-39	An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(146)	2009-012806-37	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(147)	2009-016791-71	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71	A3 Falsche Vergleichstherapie
(148)	2009-017061-28	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	A3 Falsche Vergleichstherapie
(149)	2010-019511-37	A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patient.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(150)	2010-019797-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with inadequately c.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019797-32	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(151)	2010-019798-13	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with Inadequately Co.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019798-13	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(152)	2011-002231-26	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once da.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(153)	2011-006323-37	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Saxagliptin added to Dapagliflozin in Combinati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37	A1 Falsche Patientenpopulation
(154)	2011-006324-20	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20	A1 Falsche Patientenpopulation
(155)	2012-000679-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy with Saxagliptin and Dapagliflozin added to Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18	A1 Falsche Patientenpopulation
(156)	2013-003171-35	A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35	A2 Falsche Intervention
(157)	2013-004042-42	A study to investigate the potential renoprotective role of sodium-glucose transporter-2 (SGLT-2) antagonist Dapagliflozin in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004042-42	A1 Falsche Patientenpopulation
(158)	2013-004169-14	Randomized, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation and total body sodium content. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004169-14	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(159)	2013-004674-97	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004674-97	A1 Falsche Patientenpopulation
(160)	2014-000157-37	A study to assess the anti-albuminuric effects and variability in response to dapagliflozin in subjects with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000157-37	A1 Falsche Patientenpopulation
(161)	2014-001102-17	A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 26-week Long -term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	A1 Falsche Patientenpopulation
(162)	2014-001441-24	Short-term effect of SGLT 2-inhibitor dapagliflozin on postprandial glucose excursion and insulin sensitivity in type 1 diabetic patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001441-24	A1 Falsche Patientenpopulation
(163)	2014-002370-36	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effectiveness and safety of dapagliflozin on blood glucose control during glucocorticoid treatment for acute exacerbation COPD. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002370-36	A1 Falsche Patientenpopulation
(164)	2014-002742-42	Research into the Effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular Remodelling in patients with heart failure and diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42	A6 Keine Ergebnisse verfügbar

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(165)	2014-003432-39	A 24-week, single centre, randomized, parallel-group, double-blind, placebo controlled Phase II study to evaluate the efficacy on body weight of dapagliflozin 10 mg once daily in combination with e.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003432-39	A1 Falsche Patientenpopulation
(166)	2014-003503-29	A 28-week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study with a 24-week Extension Phase Followed by a 52-week Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Simult.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003503-29	A1 Falsche Patientenpopulation
(167)	2014-003638-26	A double-blind randomized placebo-controlled, parallel-group 12 week study to investigate the effects of Epanova® and dapagliflozin on liver Fat content in type 2 diabetic patients;. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003638-26	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(168)	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 104-week Long-term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18	A1 Falsche Patientenpopulation
(169)	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39	A2 Falsche Intervention
(170)	2014-004599-49	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004599-49	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(171)	2014-005377-36	An 8-week, single centre, randomized, parallel-group, double-blind, placebo controlled phase IV study to evaluate Dapagliflozin 10 mg once daily effects on insulin resistance in subjects with type EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005377-36	A1 Falsche Patientenpopulation
(172)	2014-005525-13	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Dapagli.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	A1 Falsche Patientenpopulation
(173)	2015-000335-32	Effects of dapagliflozin treatment on urinary proteomic patterns in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000335-32	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(174)	2015-000804-24	A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase III study to Evaluate the Glycemic Efficacy and Renal Safety of dapagliflozin in patients with Type 2 Diabetes Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000804-24	A1 Falsche Patientenpopulation
(175)	2015-001334-21	Study of the Effect of Vildagliptin versus Dapagliflozin on Glucagon Response to Mixed Meal in Metformin-treated Subjects with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001334-21	A1 Falsche Patientenpopulation
(176)	2015-001552-30	Effect of dapagliflozin, metformin and physical activity on glucose variability, body composition and cardiovascular risk in pre-diabetes (The PRE-D Trial) - A randomised, parallel, open-label, int.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001552-30	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(177)	2015-001596-48	A clinical trial comparing glycaemic control and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine (IGlar) as add-on therapy to SGLT2i in subjects with type 2 diabetes mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001596-48	A2 Falsche Intervention
(178)	2015-001702-33	A 24-week International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-admini.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33	A2 Falsche Intervention
(179)	2015-001873-42	Pragmatic Randomised 104 Week Multicentre Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness of dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes. The DECIDE Study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001873-42	A1 Falsche Patientenpopulation
(180)	2015-002094-38	The Effect of an SGLT2 inhibitor on Glucose Flux, Lipolysis and Ketogenesis following insulin withdrawal in people with absolute or relative endogenous insulin deficiency. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002094-38	A1 Falsche Patientenpopulation
(181)	2015-002376-24	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24	A1 Falsche Patientenpopulation
(182)	2015-002417-29	Efficacy in controlling glycaemia with Victoza® (liraglutide) as add-on to metformin vs. OADs as add-on to metformin after up to 104 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(183)	2015-002676-24	An exploratory Phase II/III, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel design study to evaluate the efficacy, safety and pharmacodynamics of dapagliflozin and dapagliflozin in combinat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002676-24	A1 Falsche Patientenpopulation
(184)	2015-002963-40	Impact of treatment with Dapagliflozin (SGLT2 inhibitor) in metabolic control and glycemc pattern in type 1 diabetic patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002963-40	A1 Falsche Patientenpopulation
(185)	2015-003818-24	A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 12-week treatment with the sodium-glucose linked trans.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(186)	2015-003873-13	Evaluation of the tubular effects of dapagliflozin using 1HNMR spectroscopy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003873-13	A4 Keine RCT
(187)	2015-004164-11	Effect of dapagliflozin on flow-mediated dilation and blood pressure (DAPA-BP): a phase III, randomized, open-label, parallel group study in hypertensive patients with controlled type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004164-11	A1 Falsche Patientenpopulation
(188)	2015-004637-27	A randomized, double-blind, three arm, three treatment period, cross-over trial to investi-gate the effect of a SGLT-2 inhibitor, a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on gluca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(189)	2015-004825-14	A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Investigate the Effects of Saxagliptin, Saxagliptin Combined with Dapagliflozin, and Sitagliptin in Pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	A3 Falsche Vergleichstherapie
(190)	2015-005034-21	. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005034-21	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(191)	2015-005041-31	A 24 Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 28 Week Long Term Safety Extension Period Evaluating the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in T2DM Pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005041-31	A1 Falsche Patientenpopulation
(192)	2015-005042-66	A 26 Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 26 Week Safety Extension Period Evaluating the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 5 and EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66	A1 Falsche Patientenpopulation
(193)	2015-005242-60	RESILIENT: RandomisEd, controlled, double blind Study to assess mechanistic effects of combination therapy of dapagliflozin with Exenatide QW versus dapagliflozin alone in obese (BMI>30 kg/m2) pati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005242-60	A1 Falsche Patientenpopulation
(194)	2015-005288-17	A study of the effects of dapagliflozin on ambulatory aortic pressure, arterial stiffness and urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005288-17	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(195)	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5mg Co-administered with Dapagliflozin 5mg compared t.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005406-11	A2 Falsche Intervention
(196)	2015-005549-30	A single-dose cross-over study to assess direct and indirect effects of dapagliflozin on pancreatic alpha and beta cells in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005549-30	A1 Falsche Patientenpopulation
(197)	2015-005740-34	Effectiveness of Dapagliflozin + Saxagliptin to revert from a standard basalbolus insulin treatment (BBIT) regimen to a basal supported oral therapy (BOT) in patients with Type 2 Diabetes – a rando.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005740-34	A1 Falsche Patientenpopulation
(198)	2016-000574-38	A 24 week monocentric prospective randomized, placebo-controlled trial to evaluate Efficacy of combination of Exenatide and Dapagliflozin compared to Dapagliflozin and Placebo and its effects on.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000574-38	A1 Falsche Patientenpopulation
(199)	2016-001237-27	A randomized, unicenter, parallel study of the effect of dapagliflozin on central blood pressure reduction compared to glimepiride in adult subjects with type 2 Diabetes Mellitus and inadequate gly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001237-27	A1 Falsche Patientenpopulation
(200)	2016-001417-24	POSTPRANDIAL LIPEMIA, INFLAMMATION, AND VASCULAR FUNCTION IN DIABETES MODULATED BY SGLT2 INHIBITION. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001417-24	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(201)	2016-002961-79	DAPASALT: An Open Label, Phase IV, Mechanistic, Three-Arm Study to Evaluate the Natriuretic Effect of 2-Week Dapagliflozin treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Either Preserved or Im.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002961-79	A1 Falsche Patientenpopulation
(202)	2016-003614-27	Study on the effect of dapagliflozin on myocardial insulin sensitivity and perfusion (DapaHeart). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003614-27	A3 Falsche Vergleichstherapie
(203)	2016-003738-25	A 28-week, multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the potential of Dapagliflozin plus Exenatide in combination with high-dose intensive insulin therapy compared.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003738-25	A2 Falsche Intervention
(204)	2016-003991-27	MAAST: A Double-blind, Randomized, Phase IV, Mechanistic, Placebo-controlled, Cross-over, Single-center Study to Evaluate the Effects of 5 Weeks Dapagliflozin Treatment on Insulin Sensitivity in Sk.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003991-27	A1 Falsche Patientenpopulation
(205)	2017-000841-28	Combined effects of SGLT2 inhibition and GLP-1 receptor agonism on food intake, body weight and central satiety and reward circuits in obese T2DM patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000841-28	A1 Falsche Patientenpopulation
(206)	2017-001090-16	A Study to Assess the Renoprotective Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Non-Diabetic Patients With Proteinuria: a Randomized Double Blind 6-Weeks Cross-Over Trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001090-16	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(207)	2017-001454-33	A randomized, non-blinded, 24-week pilot study to evaluate the effect of dapagliflozin (10 mg once daily) plus exenatide (2.0 mg once weekly) on type 2 diabetic patients awaiting for bariatric surg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001454-33	A1 Falsche Patientenpopulation
(208)	2017-002125-38	Effect of dapagliflozin on nighttime blood pressure in type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002125-38	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(209)	2017-002817-78	An Exploratory Phase 2a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI0382 versus Placebo in Overweight/Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002817-78	A2 Falsche Intervention
(210)	2017-003820-58	A double-blind, randomized, parallel group, phase IV study to investigate the effects of DAPAgliflozin on CARDiac substrate uptake, myocardial efficiency and myocardial contractile work in type 2 d.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003820-58	A1 Falsche Patientenpopulation
(211)	2017-003911-21	Dapagliflozin during exercise for the prevention of hypoglycaemia in Type 1 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003911-21	A1 Falsche Patientenpopulation
(212)	2017-004709-42	An open-label randomised cross-over study to evaluate the albuminuria lowering effect of dapagliflozin, exenatide and their combination in patients with type 2 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004709-42	A1 Falsche Patientenpopulation
(213)	2017-005136-41	SGLT-2 Inhibition and Cardiovascular Disease. Metabolomics Study of Potential Factors Involved in Cardioprotection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005136-41	A1 Falsche Patientenpopulation

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(214)	2018-001569-17	Effect of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001569-17	A1 Falsche Patientenpopulation
(215)	2018-002614-12	Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO2 in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002614-12	A5 Behandlungsdauer zu kurz
ICTRP			
(216)	ACTRN12616000833460	Real life assessment of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000833460	A4 Keine RCT
(217)	ACTRN12617000789369	Triple therapy for new onset Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000789369	A1 Falsche Patientenpopulation
(218)	ACTRN12618001981213	Exercise effects of Dapagliflozin in type II diabetes and heart failure. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001981213	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(219)	ChiCTR1800014499	The observation of clinical changes in refractory patients with type 2 diabetes before and after using dapagliflozin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014499	A4 Keine RCT
(220)	ChiCTR1800015072	Clinical effect of Andatong on uric acid metabolism and renal tubular function in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015072	A4 Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(221)	ChiCTR1800015822	Effects of dapagliflozin combined with intensive insulin therapy on beta cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015822	A1 Falsche Patientenpopulation
(222)	ChiCTR1800015830	The effect of dapagliflozin on blood uric acid in diabetic patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015830	A1 Falsche Patientenpopulation
(223)	ChiCTR1800016123	Effect of metformin combined with dapagliflozin or saxagliptin on short-term insulin intensive in patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016123	A1 Falsche Patientenpopulation
(224)	ChiCTR1800016902	A randomized controlled study of metformin combined with insulin add different mechanismsoral hypoglycemic drugs in type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016902	A1 Falsche Patientenpopulation
(225)	ChiCTR1800017885	Multicenter prospective cohort study of efficacy, weight control, and safety in newly-diagnosed type 2 diabetes: Triple Combination Therapy using Metformin, Saxagliptin plus Dapagliflozin Versus Premixed Insulin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017885	A4 Keine RCT
(226)	ChiCTR1800018292	Study for the effect of dapagliflozin combined with insulin pump in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018292	A1 Falsche Patientenpopulation
(227)	ChiCTR1800019332	Effects of Dapagliflozin on blood glucose and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019332	A4 Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(228)	ChiCTR1800019724	Efficacy and safety of dapagliflozin and acarbose in type 1 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019724	A1 Falsche Patientenpopulation
(229)	ChiCTR1800019864	Efficacy of dapagliflozin versus liraglutide in overweight and obese patients with inadequately controlled type 2 diabetes with insulin therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019864	A1 Falsche Patientenpopulation
(230)	ChiCTR1900020955	A randomized controlled study for dapagliflozin reversed left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020955	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(231)	ChiCTR1900021490	The effect of one-week sequential treatment of dapagliflozin combined with long acting insulin after one-week intensive insulin therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021490	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(232)	CTRI/2008/091/000186	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Thiazolidinedione Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000186	A1 Falsche Patientenpopulation
(233)	CTRI/2009/091/000100	A Multicenter, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in Combination with Metformin as Initial Therapy as Compared with Dapagliflozin 10 mg and Metformin Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000100	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(234)	CTRI/2009/091/000174	A Multicenter, Randomized, Placebo Controlled, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000174	A1 Falsche Patientenpopulation
(235)	CTRI/2010/091/000429	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000429	A1 Falsche Patientenpopulation
(236)	CTRI/2010/091/000430	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. The purpose of this clinical research study is to learn if BMS-512148 (Dapagliflozin) can help reduce the blood sugar levels in Asian patients with Type 2 Diabetes who are not well controlled on metformin alone. The safety of this treatment will also be studied. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000430	A1 Falsche Patientenpopulation
(237)	CTRI/2010/091/002828	A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequately Controlled Hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002828	A1 Falsche Patientenpopulation
(238)	CTRI/2011/09/001983	The purpose of this study is to learn if BMS-512148 (dapagliflozin), after 12 wks, can improve (decrease) blood pressure in patients with Type 2 diabetes mellitus with uncontrolled hypertension who are on an Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or an Angiotensin Receptor Blocker (ARB). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/001983	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(239)	CTRI/2015/07/005987	Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who have Inadequate Glycaemic Control with Diet and Exercise alone. The Efficacy and safety of Dapagliflozin will be evaluated. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005987	A1 Falsche Patientenpopulation
(240)	CTRI/2017/07/009121	A clinical trial to study effect of a remogliflozin etabonate in the treatment of diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009121	A1 Falsche Patientenpopulation
(241)	CTRI/2018/03/012561	Effect of Oral Hypoglycemics in Combination. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012561	A1 Falsche Patientenpopulation
(242)	DRKS00009949	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin Plus Saxagliptin Compared With Sulphonylurea All Given as Add-on Therapy to Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009949	A1 Falsche Patientenpopulation
(243)	DRKS00009951	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009951	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(244)	EUCTR2007-005220-33-GB	A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005220-33-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(245)	EUCTR2007-005931-27-HU	A 24-Week Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005931-27-HU	A1 Falsche Patientenpopulation
(246)	EUCTR2007-007540-10-FI	A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007540-10-FI	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(247)	EUCTR2008-001921-33-ES	<p>A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control.</p> <p>“Ensayo de fase 2, multicéntrico, en doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y aleatorizado, para evaluar la eficacia hipoglucemiante, la seguridad renal, la farmacocinética y la farmacodinámica de dapagliflozin en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada con un inadecuado control glucémico”</p> <p>Revised Protocol 01, incorporating Protocol Amendment 02 (Version 1.0, Date 10-Apr-2008). And Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site specific (Version 2.0, Date 10-Mar-2008). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001921-33-ES</p>	A1 Falsche Patientenpopulation
(248)	EUCTR2008-004913-93-SE	<p>A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Combination with Metformin on Body Weight in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Alone. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004913-93-SE</p>	A1 Falsche Patientenpopulation
(249)	EUCTR2008-004916-12-SK	<p>A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK</p>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(250)	EUCTR2009-010221-39-NL	An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (v1.0, dated 24-Jul-2009). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010221-39-NL	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(251)	EUCTR2009-012806-37-DE	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(252)	EUCTR2010-019511-37-SK	A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Who Are Inadequately Controlled on Metformin-IR Monotherapy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019511-37-SK	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(253)	EUCTR2011-002231-26-DE	Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on background combination of Metformin and Sulfonyleurea. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002231-26-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(254)	EUCTR2013-004042-42-GB	This study aims to investigate the potential beneficial effects on the kidney of a new medication called Dapagliflozin in type 2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004042-42-GB	A1 Falsche Patientenpopulation

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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(255)	EUCTR2013-004169-14-DE	Randomized, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation and total body sodium content. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004169-14-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(256)	EUCTR2014-000157-37-NL	A study to examine whether the glucose lowering medicine dapagliflozin decreases urinary protein excretion and to determine the variation in response to dapagliflozin in plasma glucose / urinary protein excretion / blood pressure between and within patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000157-37-NL	A1 Falsche Patientenpopulation
(257)	EUCTR2014-003552-31-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Single-center Phase 1 Pilot Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of a Single-Dose of DAPAgliflozin as Add-on to Intravenous Insulin-Infusion in Adolescent and Adult Subjects with Type 1 Diabetes mellitus. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003552-31-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(258)	EUCTR2014-003638-26-SE	A double-blind randomized placebo-controlled, parallel-group study during 12 weeks to investigate whether the drugs Epanova® and dapagliflozin can diminish the liver fat content in patients with diabetes type 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003638-26-SE	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(259)	EUCTR2014-003721-18-CZ	A 52-week International, Phase 3b Trial with a Blinded 104-week Long - term Extension Period to Evaluate Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003721-18-CZ	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(260)	EUCTR2014-003788-39-DE	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003788-39-DE	A2 Falsche Intervention
(261)	EUCTR2014-005377-36-FI	A clinical trial investigating the effects of dapagliflozin 10 mg on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005377-36-FI	A1 Falsche Patientenpopulation
(262)	EUCTR2014-005525-13-LT	Sitagliptin vs. Dapagliflozin As Add-on to Metformin in Subjects with Mild Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT	A1 Falsche Patientenpopulation
(263)	EUCTR2015-000335-32-DK	Effects of dapagliflozin treatment on urinary proteomic patterns in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000335-32-DK	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(264)	EUCTR2015-001334-21-SE	Study of the Effect of Vildagliptin versus Dapagliflozin on Glucagon Response to Mixed Meal in Metformin-treated Subjects with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001334-21-SE	A1 Falsche Patientenpopulation
(265)	EUCTR2015-001552-30-DK	Effects of glucose-lowering interventions in pre-diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001552-30-DK	A1 Falsche Patientenpopulation
(266)	EUCTR2015-001873-42-GB	104 Week Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness of dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes. The DECIDE Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001873-42-GB	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(267)	EUCTR2015-002094-38-GB	The Effect of a SGLT2 inhibitor on glucose and ketone production following insulin withdrawal. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002094-38-GB	A1 Falsche Patientenpopulation
(268)	EUCTR2015-002376-24-CZ	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-CZ	A1 Falsche Patientenpopulation
(269)	EUCTR2015-002376-24-DE	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(270)	EUCTR2015-002417-29-LV	Efficacy of blood sugar control with Victoza® (liraglutide) vs. oral antidiabetic drugs as add-on to metformin treatment in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin treatment alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	A1 Falsche Patientenpopulation
(271)	EUCTR2015-002676-24-ES	A study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin and dapagliflozin in combination with saxagliptin in type 2 diabetes with kidney disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002676-24-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(272)	EUCTR2015-002963-40-ES	Impact of treatment with Dapagliflozin in type 1 diabetic patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002963-40-ES	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(273)	EUCTR2015-003818-24-NL	The renal effects of the new glucose lowering drug dapagliflozin with another glucose lowering drug gliclazide in type 2 diabetes mellitus patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003818-24-NL	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(274)	EUCTR2015-003873-13-GR	Investigation of the renal effects of dapagliflozin regarding potential protective effects on renal function, by analysis of urine samples utilizing a method called nuclear magnetic resonance spectroscopy, used to identify molecules. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003873-13-GR	A4 Keine RCT
(275)	EUCTR2015-004637-27-AT	A trial to investigate the effect of a SGLT-2 inhibitor a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on glucagon levels, endogenous glucose production and lipolysis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004637-27-AT	A1 Falsche Patientenpopulation
(276)	EUCTR2015-004825-14-ES	A 24-Week study to investigate the effects of saxagliptin, saxagliptin combined with dapagliflozin, sitagliptin and placebo in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	A3 Falsche Vergleichstherapie
(277)	EUCTR2015-005034-21-FR	N/A. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005034-21-FR	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(278)	EUCTR2015-005042-66-FI	Study to evaluate safety and efficacy of Dapagliflozin and Saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus aged 10 to below 18 years old. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005042-66-FI	A1 Falsche Patientenpopulation
(279)	EUCTR2015-005242-60-GB	RESILIENT. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005242-60-GB	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(280)	EUCTR2015-005288-17-GR	This study is designed to test the hypothesis that the treatment-induced reductions in the ambulatory aortic pressure are more pronounced in the group of dapagliflozin than in the group of placebo (benefit/risk and ethical assessment) and its effects on arterial stiffness and urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005288-17-GR	A1 Falsche Patientenpopulation
(281)	EUCTR2015-005549-30-SE	A study to assess direct and indirect effects of the drug dapagliflozin on pancreatic cells in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE	A1 Falsche Patientenpopulation
(282)	EUCTR2015-005740-34-DE	Effectiveness of Dapagliflozin + Saxagliptin to revert from a standard basalbolus insulin treatment (BBIT) regimen to a basal supported oral therapy (BOT) in patients with Type 2 Diabetes – a randomised double-blinded study – a randomised double-blinded study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005740-34-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(283)	EUCTR2016-000574-38-AT	Effects of Dapagliflozin and Exenatide versus Dapagliflozin and Placebo on liver, heart and pancreatic fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000574-38-AT	A1 Falsche Patientenpopulation
(284)	EUCTR2016-001237-27-ES	A study of the effect of dapagliflozin on central blood pressure reduction compared in adult subjects with type 2 Diabetes Mellitus and inadequate glycemic control. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001237-27-ES	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(285)	EUCTR2016-002961-79-NL	The study will evaluate average 24-hr sodium excretion during dapagliflozin treatment in patients with Type 2 Diabetes Mellitus with preserved or impaired renal function or non-diabetics with impaired renal function. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002961-79-NL	A1 Falsche Patientenpopulation
(286)	EUCTR2016-003738-25-DE	A 28-week, multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the potential of Dapagliflozin plus Exenatide in combination with high-dose intensive insulin therapy compared to Placebo in obese insulin-resistant patients with Type 2 Diabetes mellitus (Proof-of-concept study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003738-25-DE	A2 Falsche Intervention
(287)	EUCTR2016-003991-27-NL	Effects of 5 weeks treatment with dapagliflozin in type 2 diabetes patients on how the hormone insulin acts on sugar uptake in muscles. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003991-27-NL	A1 Falsche Patientenpopulation
(288)	EUCTR2017-000841-28-NL	De effects of the bloodglucose lowering drugs exenatide (GLP-1 receptor agonist) and dapagliflozine (a SGLT2 inhibitor) on the brain, food intake and bodyweight. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000841-28-NL	A1 Falsche Patientenpopulation
(289)	EUCTR2017-001454-33-ES	A 24-week study to evaluate the effect of dapagliflozin (10 mg once daily) plus exenatide (2.0 mg once weekly) on type 2 diabetic patients awaiting for bariatric surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001454-33-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(290)	EUCTR2017-002125-38-ES	Effect of dapagliflozin on nighttime blood pressure in type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002125-38-ES	A6 Keine Ergebnisse verfügbar

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(291)	EUCTR2017-002817-78-HU	A study to look at how safe, well tolerated, and what effect on the body and on blood glucose, different doses of study drug MEDI0382 has in patients who are obese and overweight and have high blood sugar (type 2 diabetes) currently treated with dapagliflozin and metformin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002817-78-HU	A2 Falsche Intervention
(292)	EUCTR2017-004709-42-NL	Study to evaluate the effect of dapagliflozin, exenatide and their combination on the loss of protein in urine in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004709-42-NL	A1 Falsche Patientenpopulation
(293)	EUCTR2018-001569-17-NL	To investigate whether treatment with the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin improves the perception of hypoglycemia in people with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001569-17-NL	A1 Falsche Patientenpopulation
(294)	ISRCTN14818531	Dapagliflozin energy balance in type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14818531	A1 Falsche Patientenpopulation
(295)	ISRCTN52028580	RESILIENT. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52028580	A1 Falsche Patientenpopulation
(296)	JPRN-JapicCTI-090911	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 2 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090911	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(297)	JPRN-JapicCTI-101033	An Open-label, Multi-centre, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Voglibose (0.2mg Tid) on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single Oral Administration of Dapagliflozin (10mg) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101033	A1 Falsche Patientenpopulation
(298)	JPRN-JapicCTI-111471	A 24-week Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111471	A1 Falsche Patientenpopulation
(299)	JPRN-JapicCTI-111475	A Long Term Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy or Combination Therapies With Anti-diabetic Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111475	A1 Falsche Patientenpopulation
(300)	JPRN-JapicCTI-142588	A 16-week Multicenter, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Phase IV Study With a 36-week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin Therapy When Added to the Therapy of Japanese Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142588	A1 Falsche Patientenpopulation
(301)	JPRN-JapicCTI-163130	DELIGHT. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163130	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(302)	JPRN-JapicCTI-163161	A Clinical Pharmacology and Long Term Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163161	A1 Falsche Patientenpopulation
(303)	JPRN-JapicCTI-163162	A Clinical Pharmacology and Long Term Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163162	A1 Falsche Patientenpopulation
(304)	JPRN-UMIN000014922	Effect of Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014922	A1 Falsche Patientenpopulation
(305)	JPRN-UMIN000015033	Comparison of DPP-4 Inhibitors versus Dapagliflozin in combination with insulin using continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus - prospective randomized controlled trial-. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	A1 Falsche Patientenpopulation
(306)	JPRN-UMIN000015203	Effect of dapagliflozin on blood pressure, cardiac function, visceral fat in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015203	A4 Keine RCT
(307)	JPRN-UMIN000015369	The study of dapagliflozin (sodium glucose cotransporter 2 inhibitor) to verify the efficacy of combination therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015369	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(308)	JPRN-UMIN000015876	Open prospective randomized controlled trials on efficacy of dapagliflozin and low carbohydrate diet on glycemic and lipid control. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015876	A1 Falsche Patientenpopulation
(309)	JPRN-UMIN000016306	The efficacy and safety of SGLT2 inhibitor for non alcoholic fatty liver disease in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016306	A1 Falsche Patientenpopulation
(310)	JPRN-UMIN000016921	Efficacy of SGLT2 inhibitors on bone mineral density in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016921	A1 Falsche Patientenpopulation
(311)	JPRN-UMIN000017974	The open-label study of the impact of dapagliflozin to the visceral fat for diabetes patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017974	A1 Falsche Patientenpopulation
(312)	JPRN-UMIN000018592	The investigation of the effectiveness by dapagliflozin on severity of sleep disorder breathing (SDB) among the Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018592	A1 Falsche Patientenpopulation
(313)	JPRN-UMIN000018754	Dapagliflozin effectiveness on the vascular endothelial function and glycemic control in T2D with moderately inadequate glycemic control. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018754	A1 Falsche Patientenpopulation
(314)	JPRN-UMIN000018871	Effects of Dapagliflozin on Hyperlipidemia, Glycemic Control and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018871	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(315)	JPRN-UMIN000018930	Yokohama Add-on Inhibitory efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018930	A1 Falsche Patientenpopulation
(316)	JPRN-UMIN000018997	The Sodium glucose transporter 2 inhibitor with acute insulin treatment for controlling severe hyperglycemia in patients with type 2 Diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018997	A1 Falsche Patientenpopulation
(317)	JPRN-UMIN000019192	Investigation of the Effect of Dapagliflozin on Body Composition and Diet in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019192	A1 Falsche Patientenpopulation
(318)	JPRN-UMIN000019457	Effects of Dapagliflozin on 24-h Glycemic Changes in Japanese Patients with type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), who Receives Basal supported Oral Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019457	A1 Falsche Patientenpopulation
(319)	JPRN-UMIN000020141	Defining a novel law of glucose homeostasis under SGLT-2 inhibitor usage by mathematical model approach. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020141	A1 Falsche Patientenpopulation
(320)	JPRN-UMIN000020185	Effects of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes [Diamond study-4]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020185	A1 Falsche Patientenpopulation
(321)	JPRN-UMIN000020239	Effects of Dapagliflozin on Body Weight in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. SUMS-ADDIT-2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020239	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(322)	JPRN-UMIN000020263	Combination Therapy of SGLT2 Inhibitor and intensive Physical Exercises, focusing on the Prevention of Muscle Mass Reduction in Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020263	A1 Falsche Patientenpopulation
(323)	JPRN-UMIN000020984	The clinical study to explore the effects of SGLT2-inhibitors or DPP-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020984	A1 Falsche Patientenpopulation
(324)	JPRN-UMIN000021177	Renin Observed with Added Dapagliflozin - an Evaluation under Unexceptional RAS Inhibitor Administration. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021177	A2 Falsche Intervention
(325)	JPRN-UMIN000021262	A Multicenter Parallel-group Study for Effect of Dapagliflozin on Dietary Behavior of Patients with Type 2 Diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021262	A1 Falsche Patientenpopulation
(326)	JPRN-UMIN000021291	The effectiveness of oral hypoglycemic agents in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. -Multiple comparison, Dapagliflozin, Pioglitazone vs Glimepiride-. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021291	A1 Falsche Patientenpopulation
(327)	JPRN-UMIN000021479	Effect of dapagliflozin, the sodium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor, on fibroblast growth factor 21 (FGF21), a novel hepatokine and myokine, in Japanese patients of type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021479	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(328)	JPRN-UMIN000021584	Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor on metabolic parameters in patients with diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021584	A2 Falsche Intervention
(329)	JPRN-UMIN000021954	Examination of the efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021954	A1 Falsche Patientenpopulation
(330)	JPRN-UMIN000022561	Investigation of the visceral fat and adipocytokine by SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022561	A1 Falsche Patientenpopulation
(331)	JPRN-UMIN000022661	The influence of sulfonylurea or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor on glucose control and the secretion of glucagon and insulin induced by sodium glucose transporter-2 inhibitor in type2 diabetic patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022661	A1 Falsche Patientenpopulation
(332)	JPRN-UMIN000022804	The efficacy of SGLT2 inhibitor switching from thiazolidine about body weight and metabolic-related factors in type 2 diabetes patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022804	A2 Falsche Intervention
(333)	JPRN-UMIN000024427	Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427	A1 Falsche Patientenpopulation
(334)	JPRN-UMIN000024580	Effect of concomitant use of formula diet with dapagliflozin on body compositions, metabolic improvement, and its safety in type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024580	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(335)	JPRN-UMIN000024821	Acute effects of the sodium glucose transporter (SGLT) - 2 inhibitors, Dapagliflozin, on Hemorheology, Leukocyte Activation and Oxidative Stress in type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024821	A1 Falsche Patientenpopulation
(336)	JPRN-UMIN000024822	Effect of SGLT2 inhibitor on energy metabolism in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024822	A1 Falsche Patientenpopulation
(337)	JPRN-UMIN000025102	An exploratory study of dapagliflozin for the attenuation of albuminuria in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025102	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(338)	JPRN-UMIN000025536	Evaluation of appropriate nutrient intake for patients treated with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitor. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025536	A1 Falsche Patientenpopulation
(339)	JPRN-UMIN000025771	Effects of Long-term Dapagliflozin Treatment on Hemorheology, Leukocyte Activation and Oxidative Stress. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025771	A1 Falsche Patientenpopulation
(340)	JPRN-UMIN000026335	Investigation about the relationship between systemic sympathetic nerve activity and use of SGLT2 inhibitor in patients with type2 diabetes mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026335	A1 Falsche Patientenpopulation
(341)	JPRN-UMIN000026442	Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(342)	JPRN-UMIN000028014	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (DIVERSITY-CVR study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028014	A1 Falsche Patientenpopulation
(343)	JPRN-UMIN000028153	Clinical data over 24 months with dapagliflozin treatment for type 2 diabetes patients in our hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028153	A1 Falsche Patientenpopulation
(344)	JPRN-UMIN000028438	Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438	A1 Falsche Patientenpopulation
(345)	JPRN-UMIN000029205	Effects of Dapagliflozin, a SGLT2 inhibitor, on Body Composition in Japanese Type 2 Diabetes Patients without severe Obesity. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029205	A1 Falsche Patientenpopulation
(346)	JPRN-UMIN000029550	The mechanism of the preventive effect on nocturnal hypoglycemia by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029550	A1 Falsche Patientenpopulation
(347)	JPRN-UMIN000029640	The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (sub study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029640	A1 Falsche Patientenpopulation
(348)	JPRN-UMIN000030498	Effect of Dapagliflozin (Forxiga) on hepatic lipid content and microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030498	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(349)	JPRN-UMIN000030514	The Japanese T2D study for evaluating Benefits Of a New first-line therapy with Dapagliflozin in consideration of improving QOL (J-BOND study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030514	A1 Falsche Patientenpopulation
(350)	JPRN-UMIN000030548	Comparison of Dapagliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Active-Controlled Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030548	A2 Falsche Intervention
(351)	JPRN-UMIN000032220	Effect of dapagliflozin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032220	A1 Falsche Patientenpopulation
(352)	JPRN-UMIN000032705	Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of dapagliflozin and sitagliptin on glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032705	A1 Falsche Patientenpopulation
(353)	NCT00162305	A Phase IIA Study of BMS-512148 to Assess Safety, Exposure, and Biological Effects in Stable Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162305	A1 Falsche Patientenpopulation
(354)	NCT00263276	A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00263276	A1 Falsche Patientenpopulation
(355)	NCT00357370	A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357370	A1 Falsche Patientenpopulation

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(356)	NCT00528372	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528372	A1 Falsche Patientenpopulation
(357)	NCT00528879	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528879	A1 Falsche Patientenpopulation
(358)	NCT00538174	Phase I Multiple-Ascending Dose (Japan). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00538174	A1 Falsche Patientenpopulation
(359)	NCT00554450	Renal Impairment in Type 2 Diabetic Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00554450	A1 Falsche Patientenpopulation
(360)	NCT00562250	Pharmacokinetic Drug Interaction Study With Dapagliflozin and Glimepiride in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562250	A1 Falsche Patientenpopulation
(361)	NCT00643851	An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643851	A2 Falsche Intervention
(362)	NCT00660907	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660907	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(363)	NCT00663260	Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663260	A1 Falsche Patientenpopulation
(364)	NCT00673231	Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673231	A1 Falsche Patientenpopulation
(365)	NCT00680745	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00680745	A1 Falsche Patientenpopulation
(366)	NCT00683878	Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683878	A1 Falsche Patientenpopulation
(367)	NCT00726505	Renal Mechanism of Action/Splay vs. TmG. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726505	A1 Falsche Patientenpopulation
(368)	NCT00736879	Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736879	A1 Falsche Patientenpopulation
(369)	NCT00831779	Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00831779	A1 Falsche Patientenpopulation
(370)	NCT00839683	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Valsartan or Simvastatin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00839683	A1 Falsche Patientenpopulation

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(371)	NCT00842556	Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	A1 Falsche Patientenpopulation
(372)	NCT00855166	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	A1 Falsche Patientenpopulation
(373)	NCT00859898	Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00859898	A1 Falsche Patientenpopulation
(374)	NCT00904176	Study of the Effect of Dapagliflozin on the Pharmacokinetics of Warfarin or Digoxin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00904176	A1 Falsche Patientenpopulation
(375)	NCT00908271	Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00908271	A1 Falsche Patientenpopulation
(376)	NCT00930865	Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction and Pharmacodynamic Effects on Renal Parameters of Bumetanide (1mg) and Dapagliflozin (10 mg) When Co-administered in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00930865	A1 Falsche Patientenpopulation
(377)	NCT00972244	Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972244	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(378)	NCT00984867	Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	A1 Falsche Patientenpopulation
(379)	NCT01002807	Bioavailability Study of Fixed Dose Combination (FDC) Formulations of Dapagliflozin and Metformin XR Versus Individual Component Coadministered to Healthy Subjects in a Fasted State. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01002807	A1 Falsche Patientenpopulation
(380)	NCT01031680	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01031680	A3 Falsche Vergleichstherapie
(381)	NCT01042977	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042977	A3 Falsche Vergleichstherapie
(382)	NCT01055652	Drug-drug Interaction Study of Dapagliflozin With Voglibose in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055652	A1 Falsche Patientenpopulation
(383)	NCT01068756	Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068756	A1 Falsche Patientenpopulation
(384)	NCT01095653	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095653	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(385)	NCT01095666	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095666	A1 Falsche Patientenpopulation
(386)	NCT01135446	Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Ultra Low Doses of Dapagliflozin in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135446	A1 Falsche Patientenpopulation
(387)	NCT01137474	A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequately Controlled Hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137474	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(388)	NCT01165268	Characterization of the Kinetics of Renal Glucose Reabsorption in Response to Dapagliflozin in Healthy Subjects and in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165268	A1 Falsche Patientenpopulation
(389)	NCT01195662	A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequately Controlled Hypertension on an ACEI or ARB and an Additional Antihypertensive Medication. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195662	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(390)	NCT01217892	Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217892	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(391)	NCT01257412	Evaluation of Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control With Diet and Exercise Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257412	A2 Falsche Intervention
(392)	NCT01294423	Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294423	A2 Falsche Intervention
(393)	NCT01294436	Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294436	A4 Keine RCT
(394)	NCT01392677	Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonyleurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392677	A1 Falsche Patientenpopulation
(395)	NCT01498185	BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498185	A1 Falsche Patientenpopulation
(396)	NCT01525238	PK Study of Dapagliflozin in Pediatric Subjects With T2DM. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525238	A1 Falsche Patientenpopulation
(397)	NCT01535677	To Compare the Similarity of a Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet With the Two Drugs Administered Separately. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535677	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(398)	NCT01606007	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606007	A1 Falsche Patientenpopulation
(399)	NCT01619059	Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619059	A1 Falsche Patientenpopulation
(400)	NCT01646320	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646320	A1 Falsche Patientenpopulation
(401)	NCT01662999	Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662999	A1 Falsche Patientenpopulation
(402)	NCT01944618	For REAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01944618	A1 Falsche Patientenpopulation
(403)	NCT02060201	Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060201	A1 Falsche Patientenpopulation
(404)	NCT02096705	Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096705	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(405)	NCT02157298	Phase IV Study With a 36-week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin Therapy When Added to the Therapy of Japanese Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157298	A1 Falsche Patientenpopulation
(406)	NCT02223065	Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223065	A1 Falsche Patientenpopulation
(407)	NCT02229396	Phase 3 28-Week Study With 24-Week and 52-week Extension Phases to Evaluate Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly and Dapagliflozin Versus Exenatide and Dapagliflozin Matching Placebo. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229396	A3 Falsche Vergleichstherapie
(408)	NCT02235298	Dapagliflozin Effects on Epicardial Fat. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235298	A3 Falsche Vergleichstherapie
(409)	NCT02268214	Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268214	A1 Falsche Patientenpopulation
(410)	NCT02279407	A Study to Investigate Effects of Omega-3 Carboxylic Acids and Dapagliflozin on Liver Fat Content in Diabetic Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02279407	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(411)	NCT02284893	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Sitagliptin in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	A1 Falsche Patientenpopulation
(412)	NCT02325206	Phase 1 Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of DAPAgliflozin in Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02325206	A1 Falsche Patientenpopulation
(413)	NCT02327039	The Effects of Dapagliflozin on HDL Particles Subtypes and Reverse Cholesterol Transport in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327039	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(414)	NCT02338921	Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	A3 Falsche Vergleichstherapie
(415)	NCT02372955	Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372955	A3 Falsche Vergleichstherapie
(416)	NCT02383238	Effect of Dapagliflozin on Microvascular and Macrovascular Circulation and Total Body Sodium Content. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02383238	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(417)	NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397421	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(418)	NCT02413398	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413398	A1 Falsche Patientenpopulation
(419)	NCT02419612	A 52-week International, Multicenter Trial With a Long - Term Extension to Evaluate Saxagliptin With Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419612	A1 Falsche Patientenpopulation
(420)	NCT02420392	Effects of Dapagliflozin on the Incretin Sensitivity of the Pancreatic Beta Cell. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420392	A1 Falsche Patientenpopulation
(421)	NCT02429258	Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429258	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(422)	NCT02433678	An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02433678	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(423)	NCT02459353	Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02459353	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(424)	NCT02460978	Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460978	A1 Falsche Patientenpopulation
(425)	NCT02471404	Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471404	A1 Falsche Patientenpopulation
(426)	NCT02475070	Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475070	A3 Falsche Vergleichstherapie
(427)	NCT02501616	Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501616	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(428)	NCT02518945	Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02518945	A1 Falsche Patientenpopulation
(429)	NCT02547935	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	A1 Falsche Patientenpopulation
(430)	NCT02551874	A 24-week Open-Label, Phase 3b Trial With a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Glycemic Control on Metformin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(431)	NCT02558270	Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558270	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(432)	NCT02561130	Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561130	A3 Falsche Vergleichstherapie
(433)	NCT02564926	Forxiga Korea Local Phase 4 Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564926	A3 Falsche Vergleichstherapie
(434)	NCT02577159	Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577159	A4 Keine RCT
(435)	NCT02582814	The Safety and Efficacy of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582814	A1 Falsche Patientenpopulation
(436)	NCT02582840	The PK and PD of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582840	A1 Falsche Patientenpopulation
(437)	NCT02592421	SGLT2 Inhibition and Stimulation of Endogenous Glucose Production: Protocol 2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592421	A1 Falsche Patientenpopulation
(438)	NCT02608905	Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608905	A5 Behandlungsdauer zu kurz

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(439)	NCT02610088	Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610088	A1 Falsche Patientenpopulation
(440)	NCT02613897	ESR-15-11293 - Saxa/Dapa, Safety and Efficacy Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613897	A1 Falsche Patientenpopulation
(441)	NCT02616666	A Pragmatic Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness Between Dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes Patients (DECIDE Study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616666	A3 Falsche Vergleichstherapie
(442)	NCT02681094	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Saxagliptin or Dapagliflozin All Given as add-on Therapy to Metformin in Subject With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681094	A3 Falsche Vergleichstherapie
(443)	NCT02700334	Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700334	A1 Falsche Patientenpopulation
(444)	NCT02719132	Effect of Dapagliflozin on Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes in a Real Clinical Practice. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719132	A3 Falsche Vergleichstherapie
(445)	NCT02719756	Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719756	A1 Falsche Patientenpopulation

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(446)	NCT02722239	An Open-label, Randomized, Crossover Study of Comparative Pharmacokinetics and Bioequivalence of Dapagliflozin + Metformin, 10 mg + 1000 mg Versus the Combined Use of Forxiga™, 10 mg and Two Glucophage® Long, ER Tablets, 500 mg Co-administered to Healthy Volunteers Under Standard Fed Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722239	A1 Falsche Patientenpopulation
(447)	NCT02725593	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725593	A1 Falsche Patientenpopulation
(448)	NCT02751398	Impact of Dapagliflozin on DIAstolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751398	A1 Falsche Patientenpopulation
(449)	NCT02777073	Effects of Single Doses of Liraglutide and Dapagliflozin on Hyperglycemia and Ketogenesis in Type 1 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777073	A1 Falsche Patientenpopulation
(450)	NCT02796170	Inhibition of Urinary Angiotensinogen and the Reduction of Blood Pressure by SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02796170	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(451)	NCT02798757	Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using 1HNMR Spectroscopy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798757	A4 Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(452)	NCT02811484	Efficacy of Exenatide-LAR and Dapagliflozin in Overweight/Obese, Insulin Treated Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811484	A3 Falsche Vergleichstherapie
(453)	NCT02879409	HbA1c Variability in Type II Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879409	A1 Falsche Patientenpopulation
(454)	NCT02887677	Effects of Dapagliflozin on Central Hemodynamics and Urine Albumin Excretion in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887677	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(455)	NCT02911792	Effect of Farxiga on Renal Function and Size in Type 2 Diabetic Patients With Hyperfiltration. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02911792	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(456)	NCT02914691	Effects of Dapagliflozin Treatment on Urinary Proteomic Patterns in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914691	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(457)	NCT02919059	Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919059	A1 Falsche Patientenpopulation
(458)	NCT02919345	Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919345	A3 Falsche Vergleichstherapie
(459)	NCT02925559	Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925559	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(460)	NCT02956811	Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956811	A1 Falsche Patientenpopulation
(461)	NCT02965443	Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965443	A2 Falsche Intervention
(462)	NCT02969798	Pre-diabetes in Subject With Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969798	A1 Falsche Patientenpopulation
(463)	NCT02973477	Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973477	A1 Falsche Patientenpopulation
(464)	NCT02981069	Effect of GLP-1 Receptor Agonist, Exenatide on Glucosuria Induced Elevation in ENDOGENOUS GLUCOSE PRODUCTION (EGP). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981069	A1 Falsche Patientenpopulation
(465)	NCT02981966	Effect of Dapagliflozin on Hepatic and Renal Glucose Metabolism Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981966	A1 Falsche Patientenpopulation
(466)	NCT02984644	Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984644	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(467)	NCT02987738	Pilot Study to Explore the Efficacy of DAPAgliflozin as add-on to Closed-loop Control in Patients With Type 1 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987738	A1 Falsche Patientenpopulation
(468)	NCT03006471	Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006471	A1 Falsche Patientenpopulation
(469)	NCT03074630	Dapagliflozin and Cholesterol Metabolism in Type 2 Diabetes (DM2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074630	A4 Keine RCT
(470)	NCT03089333	Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089333	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(471)	NCT03138356	Bioequivalence Study of Combination Tablets of Saxagliptin / Dapagliflozin / Metformin XR (Extended-release) and Dapagliflozin / Metformin XR Relative to Individual Components in Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138356	A1 Falsche Patientenpopulation
(472)	NCT03152084	The Study Will Evaluate Average 24-hr Sodium Excretion During Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Preserved or Impaired Renal Function or Non-diabetics With Impaired Renal Function. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152084	A4 Keine RCT
(473)	NCT03168295	PROTOCOL 3: Role of the Renal Nerves in the Increase in EGP in Response to Glucosuria. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03168295	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(474)	NCT03169959	A Study to Evaluate the Food Effect on Drug Availability, Pharmacokinetic (PK) Properties, Safety and Tolerability of Two Different Dose Combination Therapy of Saxagliptin/Dapagliflozin/Metformin Extended-release (XR) Against Individual Component Co-administration. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169959	A1 Falsche Patientenpopulation
(475)	NCT03178591	Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178591	A3 Falsche Vergleichstherapie
(476)	NCT03199053	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin and Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10 to Below 18 Years Old. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199053	A1 Falsche Patientenpopulation
(477)	NCT03202563	Trial to Evaluate the Efficacy on Glycemic Variability and Safety of Gemigliptin Compared With Dapagliflozin Added on Metformin Alone or Diabetes Medication Naïve Patient in Type 2 Diabetes Mellitus (Stable II Study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202563	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(478)	NCT03249506	Cardiovascular Outcomes in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249506	A4 Keine RCT
(479)	NCT03269058	Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269058	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(480)	NCT03313752	Effects of SGLT2 Inhibition on Myocardial Insulin Sensitivity. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313752	A5 Behandlungsdauer zu kurz

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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(481)	NCT03331289	Can Exenatide Prevent the Increase in EGP in Response to Dapagliflozin-induced Increase in Glucosuria. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331289	A1 Falsche Patientenpopulation
(482)	NCT03338855	Effects of 5 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients on How the Hormone Insulin Acts on Sugar Uptake in Muscles. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338855	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(483)	NCT03344341	A Phase IV Study in Drug-Naive Patients With T2DM in China. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344341	A1 Falsche Patientenpopulation
(484)	NCT03361098	DECREASE: Dapagliflozin Plus Exenatide on Central REGulation of Appetite in diabeteS typE 2. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361098	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(485)	NCT03377335	Dapagliflozin, Cardio-Metabolic Risk Factors and Type-2 Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377335	A3 Falsche Vergleichstherapie
(486)	NCT03387683	A Clinical Study to Investigate the Effects of Dapagliflozin on Heart Work, Heart Nutrient Uptake, and Heart Muscle Efficiency in Type 2 Diabetes Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387683	A1 Falsche Patientenpopulation
(487)	NCT03398577	Effects of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398577	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(488)	NCT03407196	Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients, a Retrospective Cohort Study From Turkey. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407196	A4 Keine RCT
(489)	NCT03419624	The Potential of Dapagliflozin Plus Exenatide in Obese Insulin-resistant Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419624	A3 Falsche Vergleichstherapie
(490)	NCT03423355	Dapagliflozin Effect on Erythropoiesis and Physical Fitness. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03423355	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(491)	NCT03492580	A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492580	A4 Keine RCT
(492)	NCT03537131	Dapagliflozin During Exercise for the Prevention of Hypoglycaemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03537131	A1 Falsche Patientenpopulation
(493)	NCT03556033	Effect of Dapagliflozin on IAH in T1DM. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556033	A1 Falsche Patientenpopulation
(494)	NCT03565458	Gemigliptin, Dapagliflozin, Empagliflozin DDI Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565458	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(495)	NCT03608358	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Asian T2DM Subjects With Inadequate Glycemic Control on Metformin/Saxagliptin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608358	A1 Falsche Patientenpopulation
(496)	NCT03658031	Effect of Dapagliflozin on the Progression From Prediabetes to T2DM in Subjects With Myocardial Infarction. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03658031	A1 Falsche Patientenpopulation
(497)	NCT03660683	Effect of Saxagliptin and Dapagliflozin on Endothelial Progenitor Cell in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660683	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(498)	NCT03704818	Dapagliflozin Effects on Hypoglycemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704818	A1 Falsche Patientenpopulation
(499)	NCT03714594	Effects of Dapagliflozin+Saxagliptin in Addition to Metformin v/s Saxagliptin or Dapagliflozin in Patients With DM2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03714594	A2 Falsche Intervention
(500)	NCT03748810	Head-to-head Comparison of Empagliflozin and Dapagliflozin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748810	A4 Keine RCT
(501)	NCT03766724	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug-Drug Interaction of Evogliptin and Empagliflozin or Dapagliflozin in Healthy Male Adults. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766724	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(502)	NCT03782259	Effects of SGLT-2 Inhibition on Myocardial Fibrosis and Inflammation as Assessed by Cardiac MRI in Patients With DM2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782259	A2 Falsche Intervention
(503)	NCT03871621	Left Ventricular Functional Changes of Uncontrolled Diabetes by Dapagliflozin Treatment Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871621	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(504)	NCT03887416	Effect of Dapagliflozin on Nighttime Blood Pressure in Type 2 Diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03887416	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(505)	NTR4439	IMPROVE. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4439	A1 Falsche Patientenpopulation
(506)	NTR6066	Dapagliflozin on cholesterol metabolism in DM2: dissecting its effect on dyslipidemia by using stable isotope based cholesterol and glucose fluxes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6066	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(507)	NTR6651	Postprandial effects of dapagliflozin on lipemia and inflammation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6651	A1 Falsche Patientenpopulation
(508)	NTR6839	An open-label randomised cross-over study to evaluate the albuminuria lowering effect of dapagliflozin, exenatide and their combination in patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6839	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(509)	PER-051-15	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-COMPARATOR CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO STUDY THE SAFETY AND EFFICACY OF THE ADDITION OF SITAGLIPTIN COMPARED WITH THE ADDITION OF DAPAGLIFLOZIN IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND MILD RENAL IMPAIRMENT WHO HAVE INADEQUATE GLYCEMIC CONTROL ON METFORMIN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15	A1 Falsche Patientenpopulation
(510)	TCTR20170511001	Effect of Dapagliflozin on hepatic fat, visceral fat and hepatic inflammatory makers in non alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170511001	A1 Falsche Patientenpopulation
(511)	TCTR20180713001	Effect of SGLT-2 inhibitor to Proximal Tubular Function and Injury in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180713001	A1 Falsche Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
(512)	2007-005220-33	Full title of the trial:A 52-Week International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Doubleblind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(513)	2007-007540-10	A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(514)	2008-004916-12	A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(515)	2009-012806-37	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(516)	2009-016791-71	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(517)	2009-017061-28	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Falsche Vergleichstherapie
(518)	2010-019511-37	A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Who Are Inadequately Controlled on Metformin-IR Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(519)	2010-019797-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with inadequately controlled hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
(520)	2010-019798-13	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with Inadequately Controlled Hypertension treated with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) and an Additional Antihypertensive Medication. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Behandlungsdauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(521)	2011-002231-26	A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a background combination of Metformin and Sulfonylurea. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(522)	2013-003171-35	A bicentric open-label, randomized, two-parallel-group study investigating the impact of combined Lantus®(insulin glargine) and Lyxumia ®(lixisenatide) on insulin secretion and gastric emptying in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus not adequately controlled on diet and oral antidiabetic medication. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(523)	2013-004169-14	Randomized, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation and total body sodium content - Randomisierte, placebokontrollierte, klinische Crossover Studie um den Effekt von Dapagliflozin auf die mikrovaskuläre und makrovaskuläre Zirkulation und den Natriumgehalt des Körpers zu analysieren.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(524)	2013-004674-97	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(525)	2014-003721-18	A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a Blinded 104-week Long-term Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin in combination with Metformin Compared to Glimepiride in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(526)	2014-003788-39	Effect of Saxagliptin in Addition to Dapagliflozin and Metformin on Insulin Resistance, Islet Cell Dysfunction, and Metabolic Control in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Previous Metformin Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(527)	2014-004599-49	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus - Study Two. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(528)	2015-001702-33	A 24-week International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3b Trial with a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered with Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin with or without Sulfonylurea Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(529)	2015-002376-24	A 52-Week, Multi-Centre, Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Active Controlled, Phase IV Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin or Dapagliflozin plus Saxagliptin compared with Sulphonylurea all given as Add-on Therapy to Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Monotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(530)	2015-005406-11	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin 5mg Co-administered with Dapagliflozin 5mg compared to Saxagliptin 5mg or Dapagliflozin 5mg all given as Add-on therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Alone. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(531)	2016-003738-25	A 28-week, multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the potential of Dapagliflozin plus Exenatide in combination with high-dose intensive insulin therapy compared to Placebo in obese insulin-resistant patients with Type 2 Diabetes mellitus (Proof-of-concept study) - Eine 28-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit von Dapagliflozin und Exenatid in Kombination mit einer hoch-dosierten intensivierten Insulintherapie im Vergleich zu Placebo bei adipösen insulin-resistenten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(532)	2016-003897-41	Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(533)	2017-002817-78	An Exploratory Phase 2a Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI0382 versus Placebo in Overweight/Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Dapagliflozin and Metformin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.04.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung, ob eine Behandlung mit Dapagliflozin kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit T2DM und mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder mindestens zwei Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zusätzlich zu T2DM, reduziert. Zusätzlich strebt die Studie an, nicht akzeptable kardiovaskuläre Risiken auszuschließen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte Phase-III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendments und andere wesentliche Veränderungen der Studiendurchführung: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einem HbA1c zwischen >6,5% bis <7,0% ist auf 5% zu begrenzen, um eine breite Streuung von Patienten mit unterschiedlichen Niveaus der glykämischen Kontrolle zu ermöglichen. Zusätzliche Anweisung zur genauen Überwachung von Patienten, die aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion das Studienmedikament eingestellt haben, um eine genauere Überwachung von Patienten mit einer

		<p>Verschlechterung der Nierenfunktion zu gewährleisten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Anzahl an registrierten Patienten wird auf 27000 erhöht, um eine ausreichende Anzahl an randomisierten Patienten sicherzustellen, da die Screening-Failure Rate höher war als erwartet (geschätzt auf 35% statt 22%). Anteil der Patienten mit etablierter CV-Erkrankung gegenüber den CV-Risikofaktoren soll insgesamt und nach Regionen überwacht werden, um sicherzustellen, dass bei mindestens etwa 33% der randomisierten Patienten eine CV-Erkrankung festgestellt wird, und um große Unterschiede zwischen den Regionen zu vermeiden. Definierte die folgenden Ereignisse als UESI: Verdächtiges Neoplasma, hepatische Ereignisse, hypoglykämische Ereignisse, die schwerwiegend sind, Frakturen, Nierenereignisse und Symptome der Volumenerschöpfung. Von Beginn der Studie an sollten diese Ereignisse laut Studienprotokoll gesammelt werden, aber bis zu diesem Amendment waren sie nicht als UESI definiert worden. Folgendes wurde als Sicherheitsereignis hinzugefügt, für welches Daten gesammelt werden sollen: Herzinsuffizienzen, die keine Hospitalisierung erforderten, potenzielle DKA, alle Amputationen. Beurteilung aller potenziellen DKA wurde hinzugefügt, zur weiteren Bewertung einer möglichen Assoziation zwischen DKA und SGLT2-Behandlung. <p>Amendments bezüglich Änderungen der geplanten Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Festlegung, dass das Taillen-Hüft-Verhältnis berechnet werden soll, um weitere Informationen zu Baseline zu erhalten. Überarbeitete α-Level bzgl. der sekundären Zielvariablen, die auf dem Signifikanzniveau der primären Variable basiert, aufgrund einer Empfehlung der FDA. Überarbeitete Methode der Interim-Analyse, um das Gesamtüberleben als zweite zu testende Variable nach der
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>primären Variable aufzunehmen; sollte die Studie nach einer Interimanalyse beendet werden, bleibt das Gesamtüberleben als zweite Variable des hierarchischen Testens erhalten und wird vor der Splittung von α in zwei Hierarchien getestet. Das Vorgehen begründet sich auf einer Empfehlung der FDA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition des FAS wurde geändert, um alle randomisierten Patienten einzubeziehen, unabhängig davon, ob zwischen ihrer ersten randomisierten Dosis und dem Ende der Studie Daten gesammelt wurden. • Der primäre kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod (Zeit bis zum ersten Ereignis) wurde hinzugefügt, um neue externe wissenschaftliche Informationen zu berücksichtigen. • Hospitalisierung aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz wurde aus den sekundären Variablen entfernt, da Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienzen nun Teil des primären kombinierten Endpunkts ist. • Der kombinierte renale Endpunkt wurde zu den sekundären Variablen hinzugefügt, um die Wirkung von Dapagliflozin auf die Ergebnisse im Zusammenhang mit der Nierenfunktion bewerten zu können. • MMRM-Analysen geändert, um Messungen bis zu 4 Jahren nach Studienbeginn zu ermöglichen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer Einverständniserklärung vor Studienaktivitäten 2. Männlich oder weiblich, ≥ 40 Jahre 3. Dokumentierte T2DM-Diagnose 4. Hohes Risiko auf ein kardiovaskuläres Ereignis definiert als eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung und/oder

		<p>mindestens zwei Risikofaktoren zusätzlich zu T2DM definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 55 Jahren bei Männern und ≥ 60 Jahren bei Frauen <p>Und zudem mindestens einer der folgenden Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dyslipidämie - Hypertonie - Aktueller Raucher <p>5. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht schwanger sind und einen negativen Urin-Schwangerschafts-Test aufweisen. Die Verwendung von geeigneten Verhütungsmethoden während der Studie und für mindestens vier Wochen nach Einnahme der letzten Studienmedikation muss gegeben sein.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verwendung einer der folgenden ausgeschlossenen Medikationen: <ul style="list-style-type: none"> - Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten 24 Monate) Behandlung mit Pioglitazon und/oder Gebrauch von Pioglitazon - Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten 12 Monate) Behandlung mit Rosiglitazon - Vorherige Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor - Jeglicher Patient, der aktuell eine chronische (>30 aufeinander folgenden Tage) Behandlung mit einem oralen Steroid mit einer Dosis äquivalent zu oralem Prednisolon ≥ 10 mg pro Tag 2. Akutes kardiovaskuläres Ereignis <8 Wochen vor Randomisierung 3. Systolischer Blutdruck >180 oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg bei Randomisierung 4. Diagnose der T1DM, MODY oder sekundärer Diabetes mellitus 5. Vorhergehender Blasenkrebs oder Strahlungstherapie der unteren Abdomen oder Becken 6. Vorgeschichte eines beliebigen bösartigen Tumors innerhalb der letzten 5 Jahre (mit der Ausnahme eines
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfolgreich behandelten weißen Hautkrebses)</p> <p>7. Chronische Zyste und/oder wiederkehrende Harnwegsinfektionen (drei oder mehr innerhalb des letzten Jahres)</p> <p>8. Jegliche Kondition, die nach Meinung des Prüfarztes dazu führen könnte, dass der Patient die Studie nicht beenden kann</p> <p>9. Schwangere oder stillende Patientinnen</p> <p>10. Beteiligung in der Planung der Studie oder anderen Dapagliflozin-Studien</p> <p>11. Vorheriger Einschluss oder Randomisierung in der laufenden Studie</p> <p>12. Aktive Teilnahme in anderen klinischen Studien mit einer Prüfmedikation</p> <p>13. Patienten mit Risiko auf ein schlechtes Protokoll- oder Medikation-Compliance während der Run-In-Periode. Falls der Prüfarzt glaubt, dass der Patient die Prüfmedikation nicht verträgt, sollte der Patient nicht randomisiert werden und als Run-in-Failure gewertet werden</p> <p>Patienten werden ausgeschlossen, während der Run-In-Periode und sollten nicht randomisiert werden, falls einer der folgenden Laborwerte vorliegt:</p> <p>14. HbA1c $\geq 12\%$ oder HbA1c $\leq 6,5\%$ basierend auf den Ergebnissen des Zentrallabors</p> <p>15. AST oder ALT $> 3 \cdot \text{ULN}$ oder Total Bilirubin $> 2,5 \cdot \text{ULN}$</p> <p>16. CrCl $< 60 \text{ mL/min}$ (basierend auf der Cockcroft-Gault Gleichung)</p> <p>17. Hämaturie (bestätigt mittels Mikroskopie bei der ersten Visite) mit keiner Erklärung beurteilt durch den Prüfarzt bei der Randomisierung. Falls Blasenkrebs festgestellt wird, darf der Patient nicht an der Studie teilnehmen</p> <p>18. Jeglicher Grund, laut Meinung des Prüfarztes, dass der Patient wahrscheinlich nicht verträglich ist mit der Medikation und Protokoll</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 882 Zentren in 33 Ländern.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC 2. Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC <p>Vier bis acht Wochen Placebo-run-in-Phase (zusätzlich zu Vorbehandlung) für alle Patienten</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Die primären Endpunkte sind der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder ischämischem Schlaganfall (Zeit bis zum ersten Ereignis) und der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod (Zeit bis zum ersten Ereignis).</p> <p>Das primäre Ziel wird in zwei Schritten bewertet. Im ersten Schritt wird bestimmt, ob Dapagliflozin bezüglich des kombinierten Endpunkts MACE-3 nicht unterlegen gegenüber Placebo ist. Falls der erste Schritt erfüllt ist, wird im zweiten Schritt bestimmt, ob Dapagliflozin bei den ko-primären Endpunkten MACE-3 und dem kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod gegenüber Placebo überlegen ist.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes renaler Endpunkt: Bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ige Reduzierung der eGFR zu $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (mittels CKD-EPI-Gleichung) und/oder ESRD (Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation, bestätigt anhaltende $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) und/oder Nierentod oder kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum ersten Ereignis) • Mortalität (Zeit bis zum Ereignis) <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die individuellen Komponenten der primären Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer

		<p>Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der zusammengefasste Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, oder Hospitalisierung aufgrund von koronarer oder nicht koronarer Revaskularisation und zusätzlich die individuellen Komponenten der Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, und der Hospitalisierung aufgrund von koronarer oder nicht koronarer Revaskularisation (Zeit bis zum ersten Ereignis). • HbA1c • Beginn der Insulintherapie bei Patienten, die zu Beginn der Studie keine Insulintherapie hatten • Notwendigkeit eines der folgenden: eine Erhöhung der Dosis einer oralen Diabetes-Medikation, eine $\geq 25\%$ige Erhöhung einer Insulindosis oder eine zusätzliche neue Anti-Diabetes Medikation ≥ 3 Monate • Schwere Hypoglykämie und/oder Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämie • Bildung einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie ($UACR \geq 300$ mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Studienbeginn • Bildung einer bestätigten anhaltenden Albuminurie bei Patienten ohne Albuminurie zu Studienbeginn • Rückbildung einer bestätigten anhaltenden Albuminurie definiert in drei Arten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Baseline Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie ○ Baseline Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie ○ Die vorherigen zwei Punkte kombiniert • eGFR (bestätigte anhaltende Reduzierung $\geq 30\%$ zu bestätigter anhaltender eGFR < 60 mL/min/1,73 m² mittels der CKD-EPI Gleichung; Zeit bis zum ersten Ereignis)
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> eGFR (bestätigte anhaltende Reduzierung $\geq 40\%$ zu bestätigter anhaltender eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ mittels der CKD-EPI Gleichung; Zeit bis zum ersten Ereignis) Albumin/Kreatinin-Verhältnis (adjustierte mittlere prozentuelle Veränderung nach zwei und nach drei Jahren) Veränderung des Körpergewichts nach zwei und nach drei Jahren Anteil an Patienten mit 5% Gewichtsreduktion und 10% Gewichtsreduktion nach zwei und nach drei Jahren Netzhautlaser und/oder intraokulare Behandlung aufgrund einer Entwicklung und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie Blutdruckveränderung ab Studienbeginn Periphere Revaskularisierung/Glied ischämisches Ereignis Chirurgische Amputationen und ähnliche Ereignisse Jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt) <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	1.390 MACE-Ereignisse werden benötigt für eine Power von 85%, um eine Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo zu zeigen, falls das wahre HR 0,85 ist, z. B. eine 15%ige Reduzierung des relativen Risikos, mit einem einseitigem Alpha von 0,05. Um diese Anzahl an MACE-Ereignissen zu erreichen wurden folgende Konditionen festgelegt. 17.150 Patienten werden benötigt für die Studie, falls sowohl Patienten aus der primären Präventionspopulation als auch aus der sekundären Präventionspopulation eingeschlossen werden, mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		geschätzten Ereignisrate von 2,1% im Jahr innerhalb der Placebo-Gruppe und einer jährlichen Rücktrittsquote von 1,0%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde ein Gruppensequentielles Design mit zwei Interimanalysen geplant, um den MACE und das Gesamtüberleben zu beurteilen. Die Analysen finden statt, sobald 1/3 und 2/3 der primären Ereignisse stattgefunden haben mittels der O'Brien-Fleming-alpha-Spending-Regel. Mittels der Interimanalysen soll die Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo für den Endpunkt MACE beurteilt werden, weil eine vorzeitige Beendigung der Studie lediglich erwogen wird, falls die Überlegenheit gezeigt werden konnte. Das Gesamtüberleben ist als zusätzlicher Endpunkt in den Interimanalysen enthalten für eine zusätzliche Beurteilung des Nutzens.</p> <p>Die erste Interimanalyse hat ein einseitiges alpha-Level von 0,00095. Die zweite Interimanalyse hat ein einseitiges alpha-Level von 0,00614. Laut der O'Brien-Fleming-alpha-Spending-Regel ergibt sich ein einseitiges alpha-Level von 0,023095 für die finale Analyse. Zu jeder Interimanalyse wird zunächst der Endpunkt MACE auf die spezifischen einseitigen alpha-Level getestet und falls dieser statistisch signifikant ist, wird das Gesamtüberleben mittels der gleichen alpha-Level getestet. Falls eine Überlegenheit für beide Endpunkte gezeigt werden konnte, begutachtet das Data Monitoring Komitee die Daten bezüglich der Sicherheit und entscheidet, ob der Nutzen eindeutig und überwältigend ist, sodass das Komitee empfiehlt, die Studie zu beenden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem Unterschreiben der Patienteninformation und Einwilligungserklärung</p> <p>Computergenerierte Randomisierungssequenz; Zuteilung über IVRS/IWRS</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den zwei Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach kardiovaskulärem Risiko und Hämaturie-Status zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch IWRS/ IVRS durchgeführt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungs-codes werden computergeneriert durch AstraZeneca R&D erstellt unter Verwendung des Global randomisation system (GRand). Die Randomisierung wird zur 2. Visiten mit Hilfe eines IVRS/IWRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde, single-dummy Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Tabletten/Kapseln mit aktiver Substanz und Tabletten/Kapseln mit Placebo sind identisch in ihrer Größe, Farbe, Geruch und Geschmack.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Stetige Variablen werden mittels Mittelwert, Median, 25% Perzentil, 75% Perzentil, Standardabweichung, Minimum, Maximum und die Anzahl an nicht fehlenden Werten dargestellt. Kategoriale Daten werden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten für jede Kategorie dargestellt, inklusive der Anzahl an fehlenden Werten. Die Anzahl fehlender Werte wird nicht in die Berechnung des Nenners der relativen Häufigkeiten mit einbezogen. <u>Full Analysis Set (FAS):</u> Das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Patienten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, zu der sie zugeteilt wurden. <u>Safety Analysis Set (SAS):</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden gemäß der Behandlung

		<p>ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunkts</u></p> <p>Das primäre Ziel wird in zwei Schritten bewertet. Im ersten Schritt wird bestimmt, ob Dapagliflozin bezüglich des kombinierten Endpunkts MACE-3 nicht unterlegen gegenüber Placebo ist:</p> <p>Nullhypothese H_0: $HR [Dapagliflozin:Placebo] \geq 1,30$</p> <p>Alternativhypothese H_A: $HR [Dapagliflozin:Placebo] < 1,30$</p> <p>mit einem einseitigen $\alpha=0,0231$.</p> <p>Falls der erste Schritt erfüllt ist, wird im zweiten Schritt bestimmt, ob Dapagliflozin bei den ko-primären Endpunkten MACE-3 und dem kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod gegenüber Placebo überlegen ist.</p> <p>Das HR und das dazugehörige Konfidenzintervall werden mittels eines Cox-proportional-Hazards-Modells mit einem Faktor für Behandlungsgruppe, stratifiziert nach kardiovaskulärer Risikokategorie und Hämaturie zu Studienbeginn, berechnet.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u></p> <p>Die Analysen bezüglich der sekundären Endpunkte werden analog zu den Analysen der primären Endpunkte berechnet.</p> <p>Für die Zeit bis zu der Reduzierung um $\geq 40\%$ der eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder einem eGFR-Wert von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, wird eine Bestätigung benötigt, insofern dass die Beobachtung in zwei Zentrallabormessungen mindestens vier Wochen voneinander getrennt vorliegt.</p> <p><u>Analyse der exploratorischen Endpunkte:</u></p> <p>Die Veränderung von Studienbeginn bis zu den Visiten wird für stetige Endpunkte anhand eines MMRM berechnet. Das Modell beinhaltet einen Term für Behandlungsgruppe, kardiovaskuläre Risikogruppe, Hämaturie zu Studienbeginn, Visite, $Visite \cdot \text{Behandlungsgruppe}$ und Baseline als Kovariate. Das Modell wird verwendet um einen kleinsten Quadrat Schätzer des Behandlungsunterschiedes</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>abzuleiten mit einem 95%-Konfidenzintervall und einem dazugehörigem zweiseitigem p-Wert. Fehlende Daten werden nicht imputiert.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen:</u> Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen (die zum Therapieabbruch führen), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse werden anhand SOC und PT nach MedDRA für die Behandlungsgruppen zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre, ≥65Jahre) • Alter (<75 Jahre, ≥75Jahre) • Geschlecht • Ethnie • Ethnizität • Taille-Hüft-Verhältnis • BMI • T2DM-Dauer (≤5 Jahre, >5 Jahre) • T2DM-Dauer (≤10 Jahre, >10 Jahre) • T2DM-Dauer (≤20 Jahre, >20 Jahre) • Diastolischer Blutdruck • Systolischer Blutdruck • Kombination aus diastolischem und systolischem Blutdruck • Blutdruck • HbA1c • FPG • eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1,73 m²) • eGFR (MDRD) (mL/min/1,73 m²) • Harnalbumin/Kreatinin-Verhältnis • CrCl • Region • Land • Insulingebrauch zu Baseline • Diabetische Medikation zu Baseline zusätzlich zu Insulin • Diabetische Medikation zu Baseline (bei Patienten ohne Insulin)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Diabetische Medikation zu Baseline (unabhängig vom Insulingebrauch) • Kardiovaskuläre Behandlung zu Baseline • Hämaturie-Status • Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline • MRF • Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren • Bestehende kardiovaskuläre Erkrankung • Anzahl an dokumentierten kardiovaskulären Erkrankungen • Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz • LVEF zu Baseline
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	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC a) 8.582 vs. 8.578 b) 8.574 vs. 8.569 c) 8.582 vs. 8.578
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 25. April 2013 Letzte Visite des letzten Patienten: 11. September 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CrCl: Kreatinin-Clearance; CV: Kardiovaskulär; DKA: Diabetische Ketoazidose; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; LVEF: Left ventricular ejection fraction (Ejektionsfraktion der linken Herzkammer); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Repeated-Measurements-Modell; MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young; MRF: Multiple-risk Factors; PT: Preferred Term; SAS: Safety Analysis Set; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UACR: Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: Upper Limit of Normal		

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

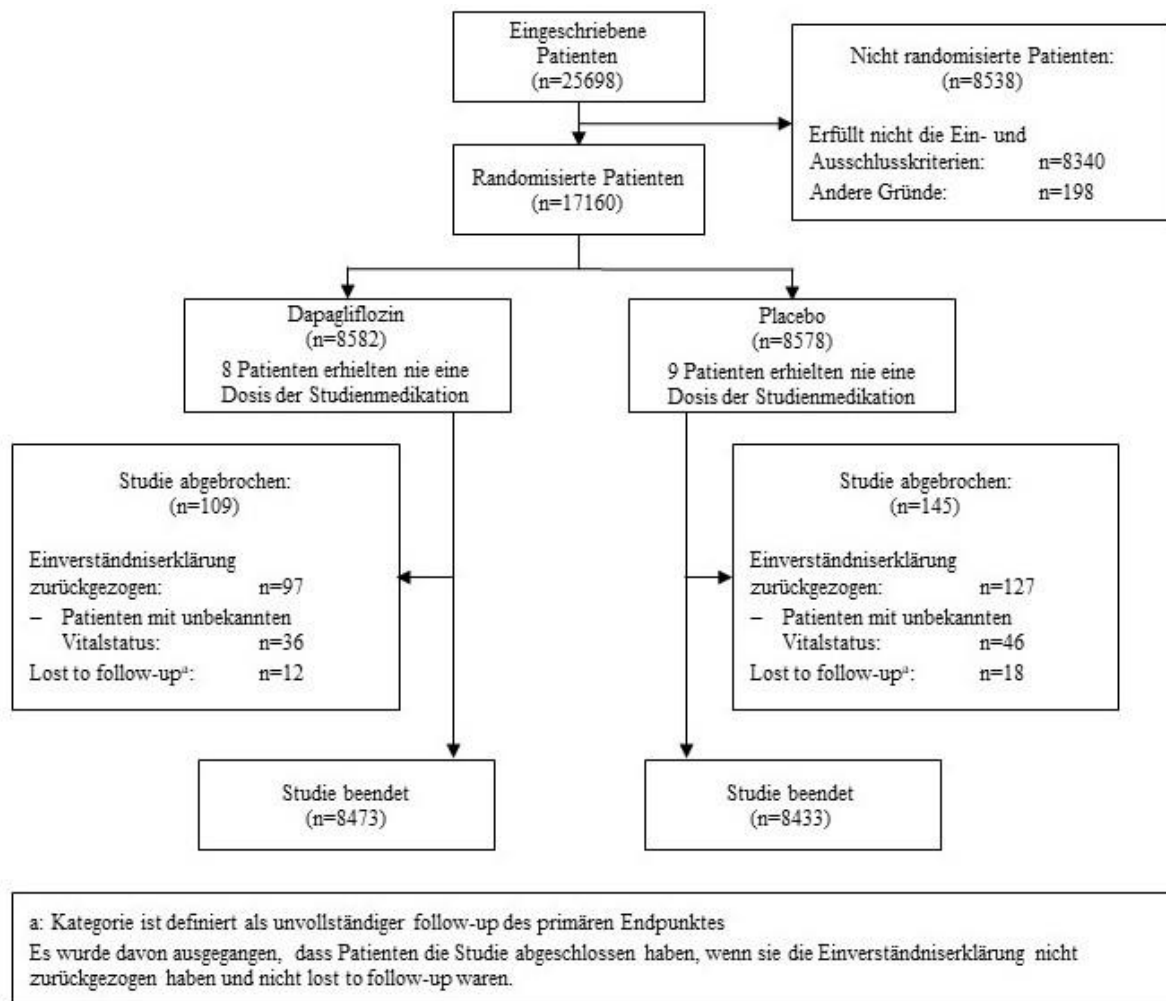


Abbildung 26: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DECLARE-TIMI 58

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. Quellspezifische 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 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DECLARE-TIMI 58

Studie: DECLARE-TIMI 58**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht, SAP und Studienprotokoll der Studie DECLARE-TIMI 58	CSR_D1

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer Single-dummy-Technik.

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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Renale Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gewichtsveränderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Veränderung des Blutdrucks**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gefäßbedingte nicht kardiale und nicht zerebrale Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Beginn einer Insulintherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ 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:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Beurteilung des Endpunkts erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; 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:

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

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.

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

☐ **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:

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
