



IQWiG-Berichte – Nr. 851

**Dapagliflozin/Metformin
(Diabetes mellitus Typ 2) –
Addendum zum Auftrag A19-52**

Auftrag: A19-93
Version: 1.0
Stand: 29.11.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dapagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A19-52

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.11.2019

Interne Auftragsnummer

A19-93

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sophie Thiemann
- Inga Overesch
- Cornelia Rüdig
- Anke Schulz
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Dapagliflozin, Metformin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT01730534

Keywords: Dapagliflozin, Metformin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT01730534

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Informationsbeschaffung zur gesamten Zulassungspopulation	2
2.2 Nachgereichte Daten zu Nebenwirkungen.....	4
2.2.1 Ergebnisse.....	4
2.2.2 Zusammenfassung	6
3 Literatur	7
Anhang A – Ergebnisse zu den häufigsten Nebenwirkungen	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin	2
Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn).....	5
Tabelle 3: Häufige SUEs ^a in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn).....	9
Tabelle 4: Häufige Abbrüche wegen UEs in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn).....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.11.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-52 (Dapagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) lediglich für eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets (Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) eine Informationsbeschaffung zu Studien durchgeführt. Anhand dieser Informationsbeschaffung hatte der pU die Studie DECLARE-TIMI 58 identifiziert und in seine Nutzenbewertung eingeschlossen. Zur Bewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin legte der pU eine Teilpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 vor: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn erhalten hatten. Für diese Teilpopulation lagen jedoch für mehrere Endpunkte keine oder keine verwertbaren Daten im Dossier des pU vor.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU zum einen eine Informationsbeschaffung zu Studien in der gesamten Zulassungspopulation von Dapagliflozin/Metformin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachgereicht. Zum anderen reichte der pU Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) – Gesamtraten und spezifische UEs – für die Teilpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 nach. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Recherche und dieser nachgereichten Daten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Informationsbeschaffung zur gesamten Zulassungspopulation

Für sein Dossier zur Nutzenbewertung zu Dapagliflozin/Metformin [2] hat der pU nur eine Informationsbeschaffung zu der von ihm definierten Fragestellung durchgeführt (Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko). Das Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Damit hatte der pU in seinem Dossier das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 nicht vollumfänglich bearbeitet. In seiner Stellungnahme hat der pU nun eine Informationsbeschaffung zur gesamten Zulassungspopulation nachgereicht.

Fragestellung

Im Rahmen seiner Stellungnahme teilt der pU das Anwendungsgebiet in 4 Fragestellungen ein, von denen 3 der Festlegung des G-BA entsprechen (siehe Tabelle 1). Zusätzlich betrachtet der pU wie bereits in seinem Dossier zur Nutzenbewertung zu Dapagliflozin/Metformin [2] separat Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Kombination mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c
2	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
3	Kombination mit Insulin (mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [4] bzw. Liraglutid [5]). G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Nachfolgend wird die Informationsbeschaffung zu den 3 Fragestellungen des G-BA bewertet. Die Informationsbeschaffung zu der vom pU zusätzlich definierten Fragestellung wird nicht separat bewertet, da die dort adressierte Patientenpopulation von den 3 Fragestellungen des G-BA, in denen Patientinnen und Patienten ohne und mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko berücksichtigt werden, umfasst ist.

Informationsbeschaffung des pU

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung zum direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) befinden sich in Anhang 3 seiner Stellungnahme [3].

Einschlusskriterien

Für die systematische Auswahl von Studien legt der pU Einschlusskriterien fest, die eine sachgerechte Informationsbeschaffung für die 3 vom G-BA definierten Fragestellungen ermöglichen. Zwar entspricht das Einschlusskriterium „Vergleichstherapie“ für die 3 Fragestellungen jeweils nicht genau der Festlegung des G-BA. Die Abweichungen führen jedoch jeweils zur Erweiterung und nicht zur Einschränkung gegenüber der Festlegung des G-BA, sodass dadurch keine Studien ausgeschlossen werden. Gleiches gilt für das Einschlusskriterium „Intervention“, bei dem der pU lediglich Dapagliflozin und nicht Dapagliflozin/Metformin benennt.

Studienliste zu Dapagliflozin/Metformin

Der pU legt im Rahmen seiner Stellungnahme keine Studienliste zu den 3 Fragestellungen des G-BA vor. Die Studienliste des pU in seinem Dossier zur Nutzenbewertung zu Dapagliflozin/Metformin [2] ist für das Addendum unvollständig, da diese auf Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschränkt war.

Bibliografische Recherche zu Dapagliflozin/Metformin (letzte Suche am 08.10.2019)

Der pU führte für die Stellungnahme die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin/Metformin (letzte Suche am 08.10.2019)

Der pU führte für die Stellungnahme die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregister sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist zwar nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen, da die Studienliste des pU fehlt. Die Überprüfung, ob direkt vergleichende RCTs zur den Fragestellungen vorliegen, wurde jedoch bereits im Rahmen der Dossierbewertung zu Dapagliflozin/Metformin [1] durchgeführt (letzte Suche am 16.07.2019) und im Rahmen dieser Überprüfung wurde keine geeignete Studie für die 3 Fragestellungen des G-BA identifiziert. Auch der pU hat mit der

nachgereichten Informationsbeschaffung keine relevanten Studien zu diesen Fragestellungen identifiziert und auch keine weiteren Studien zu seiner zusätzlichen Fragestellung.

2.2 Nachgereichte Daten zu Nebenwirkungen

In seinem Dossier zur Nutzenbewertung zu Dapagliflozin/Metformin [2] hatte der pU lediglich Auswertungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) vorgelegt, die bis 30 Tage nach Therapieabbruch nachbeobachtet wurden. Für nicht schwerwiegende und spezifische UEs (mit Ausnahme von Malignomen) hatte der pU Auswertungen vorgelegt, bei denen Ereignisse, die bis 7 Tage nach Therapieabbruch auftraten, berücksichtigt wurden. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden UEs jedoch bei einem Therapieabbruch bis zur letzten Studienvisite erhoben. Mit seiner Stellungnahme legt der pU nun Auswertungen vor, die die gesamte Beobachtungsdauer berücksichtigen.

Zudem hatte der pU in seinem Dossier zwar eine Auswertung der Gesamtrate der SUEs unter Ausschluss von Folgekomplikationen vorgelegt, hierbei jedoch renale Ereignisse und Nierenkomplikationen weiterhin erfasst. Mit seiner Stellungnahme hat der pU Auswertungen für die Gesamtrate zu SUEs unter Ausschluss von Folgekomplikationen einschließlich renalen Ereignissen und Retinopathien vorgelegt. Diese Auswertung stellt eine ausreichende Näherung der Gesamtrate zu SUEs unter Ausschluss von Folgekomplikationen dar.

2.2.1 Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Gesamtraten und spezifische UEs) unter Berücksichtigung der vom pU nachgereichten Daten. Die Ergebnisse zu häufigen SUEs und Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang A.

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + Metformin		Placebo + Metformin		Dapagliflozin + Metformin vs. Placebo + Metformin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
DECLARE-TIMI 58					
Nebenwirkungen^b					
UEs (ergänzend dargestellt)			keine verwertbaren Daten ^c		
SUEs (nicht tödlich, unter Ausschluss von Folgekomplikationen) ^d	4622	1263 (27,3)	4689	1455 (31,0)	0,88 [0,83; 0,94]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	4622	310 (6,7)	4689	301 (6,4)	1,04 [0,90; 1,22]; 0,575
Hypoglykämien (PT, SUEs)	4622	32 (0,7)	4689	48 (1,0)	0,68 [0,43; 1,06]; 0,084 ^e
Abbruch wegen Harnwegsinfektion ^{f, g} (UEs)	4622	27 (0,6)	4689	20 (0,4)	1,37 [0,77; 2,44]; 0,285
Abbruch wegen Genitalinfektion ^{f, g} (UEs)	4622	36 (0,8)	4689	3 (0,1)	12,17 [3,75; 39,50]; < 0,001
DKAs ^{f, h} (alle, UEs)			keine Auswertungen vorhanden		
definitive DKAs	4622	12 (0,3 ⁱ)	4689	6 (0,1 ⁱ)	2,03 [0,76; 5,40]; 0,153 ^e
wahrscheinliche DKAs	4622	3 (0,1 ⁱ)	4689	3 (0,1 ⁱ)	1,01 [0,20; 5,02]; > 0,999 ^e
mögliche DKAs			keine Auswertungen vorhanden		
Symptome eines Volumen- mangels ^f (UEs)	4622	125 (2,7)	4689	107 (2,3)	1,19 [0,92; 1,53]; 0,192
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	4622	97 (2,1)	4689	134 (2,9)	0,73 [0,57; 0,95]; 0,019 ^e
Leber- und Gallen- erkrankungen (SOC, SUEs)	4622	52 (1,1)	4689	77 (1,6)	0,69 [0,48; 0,97]; 0,033 ^e
a. p-Wert aus Wald-Test					
b. Nachbeobachtung bis zur letzten Visite					
c. In der Studie wurden nicht vollständig alle UEs dokumentiert (nur SUEs, Abbrüche wegen UEs und prädefinierte UEs von besonderem Interesse).					
d. unter Ausschluss von nachfolgenden Folgekomplikationen: Tod (einschließlich kardiovaskulärer Tod), Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina Pectoris, Revaskularisation, renale Ereignisse und Retinopathien					
e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])					
f. erhoben über eine prädefinierte PT-Sammlung des pU					
g. Da der Gesamtanteil des UEs nicht vom pU erhoben wurde, werden zu diesem UE die Abbrüche wegen dieses UEs herangezogen.					
h: adjudiziert durch einen Endpunktausschuss					
i. eigene Berechnung					

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) (mehreseitige Tabelle)

DKA: diabetische Ketoacidose; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2.2.2 Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-52 [1] und des vorliegenden Addendums zeigen sich überwiegend Vorteile für Dapagliflozin/Metformin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Änderungen, die sich durch die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ergeben haben, sind nachfolgend *kursiv* dargestellt. Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Dapagliflozin/Metformin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie:

- Herzinsuffizienz:
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - schwere Herzinsuffizienz (standardisierte Medical-Dictionary-for-Regulatory-Activities[MedDRA]-Abfragen [SMQ] Herzinsuffizienz)
- Nierenerkrankung
- Blasenkarzinom
- *SUEs (nicht tödlich, unter Ausschluss von Folgekomplikationen)*
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*
- *Leber- und Gallenerkrankungen*

Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Dapagliflozin/Metformin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie:

- *Abbruch wegen Genitalinfektion*

Für die anderen dargestellten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder lagen keine verwertbaren Daten vor.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A19-52 [online]. 27.09.2019 [Zugriff: 08.10.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 819). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-52_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Dapagliflozin/Metformin (Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten) (Xigduo 5 mg/1.000 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 18.06.2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/470/>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 819: Dapagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A19-52. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/470/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311-322.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse zu den häufigsten Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten SUEs Ereignisse für die Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffe (PTs) gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm zum Abbruch geführt haben.

Für die Gesamtrate UEs liegen keine verwertbaren Daten vor, da der pU nicht alle UEs vollständig dokumentiert hat (lediglich SUEs, Abbrüche wegen UEs und prädefinierte UEs vom besonderem Interesse). Daher wird in den folgenden Tabellen auf die Darstellung der Ereignisse für die Gesamtraten UEs auf Ebene der SOCs und PTs verzichtet.

Tabelle 3: Häufige SUEs^a in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + Metformin N = 4622	Placebo + Metformin N = 4689
DECLARE-TIMI 58		
Gesamtrate SUEs	1643 (35,5)	1818 (38,8)
Herzerkrankungen	628 (13,6)	668 (14,2)
Angina pectoris instabil	135 (2,9)	141 (3,0)
Akuter Myokardinfarkt	139 (3,0)	132 (2,8)
Herzinsuffizienz	79 (1,7)	114 (2,4)
Angina pectoris	87 (1,9)	82 (1,7)
Vorhofflimmern	60 (1,3)	74 (1,6)
Myokardinfarkt	57 (1,2)	62 (1,3)
Koronare Herzerkrankung	59 (1,3)	43 (0,9)
Stauungsinsuffizienz	40 (0,9)	59 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	340 (7,4)	422 (9,0)
Pneumonie	95 (2,1)	104 (2,2)
Zellulitis	44 (1,0)	53 (1,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	283 (6,1)	293 (6,2)
Erkrankungen des Nervensystems	252 (5,5)	252 (5,4)
apoplektischer Insult	59 (1,3)	49 (1,0)
ischaemischer Schlaganfall	54 (1,2)	38 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	172 (3,7)	175 (3,7)
Gefaesserkrankungen	156 (3,4)	161 (3,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	138 (3,0)	167 (3,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	48 (1,0)	60 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	135 (2,9)	157 (3,3)
Osteoarthrose	51 (1,1)	47 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	136 (2,9)	147 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	113 (2,4)	157 (3,3)
Hypoglykaemie	32 (0,7)	48 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	86 (1,9)	164 (3,5)
akute Nierenschädigung	42 (0,9)	77 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	97 (2,1)	134 (2,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	52 (1,1)	77 (1,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	47 (1,0)	45 (1,0)

Tabelle 3: Häufige SUEs^a in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn) (mehrsseitige Tabelle)

a. Angaben beziehen sich auf SUEs ohne Ausschluss von Folgekomplikationen
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4: Häufige Abbrüche wegen UEs in der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + Metformin N = 4622	Placebo + Metformin N = 4689
DECLARE-TIMI 58		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	310 (6,7)	301 (6,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	52 (1,1)	65 (1,4)
Blasenkrebs	2 (0)	12 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68 (1,5)	36 (0,8)
Harnwegsinfektion	16 (0,3)	12 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	48 (1,0)	50 (1,1)
akute Nierenschädigung	5 (0,1)	14 (0,3)
Nierenfunktions-beeinträchtigung	10 (0,2)	8 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (0,4)	25 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (0,3)	26 (0,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	33 (0,7)	5 (0,1)
Balanoposthitis	11 (0,2)	1 (0)
Herzerkrankungen	18 (0,4)	18 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (0,3)	21 (0,4)
Untersuchungen	14 (0,3)	12 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (0,1)	11 (0,2)
a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		