

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

*Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup> 5 mg/10 mg Filmtabletten)*

AstraZeneca GmbH

**Modul 4 A**

*Behandlung erwachsener Patienten mit einer  
chronischen Niereninsuffizienz (CKD)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>22</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>48</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>56</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	57
4.2 Methodik .....	86
4.2.1 Fragestellung .....	86
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	88
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	92
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	92
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	92
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	94
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	95
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	96
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	97
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	99
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	99
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	100
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	116
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	120
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	120
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	124
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	126
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	126
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	129
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	131
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	132
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Charakteristika der Zulassungsstudie DAPA-CKD .....	138
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	138
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	159
Charakteristika der supportiven Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF und deren CKD-Subpopulationen .....	160

4.3.1.2.3	Studiendesign und Studienpopulationen .....	160
4.3.1.2.4	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	190
	Charakteristika der supportiven Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 ....	191
4.3.1.2.5	Studiendesign und Studienpopulationen .....	191
4.3.1.2.6	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	237
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	239
	Ergebnisse der DAPA-CKD .....	239
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT (DAPA-CKD) .....	240
4.3.1.3.1.1	Mortalität .....	243
4.3.1.3.1.1.1	Veränderung der Mortalität .....	243
4.3.1.3.1.2	Morbidität .....	248
4.3.1.3.1.2.1	Veränderung der renalen Morbidität .....	248
4.3.1.3.1.2.2	Veränderung der kardiovaskulären Morbidität.....	273
4.3.1.3.1.2.3	Gesamthospitalisierungen.....	280
4.3.1.3.1.2.4	Neudiagnose von T2DM .....	283
4.3.1.3.1.2.5	Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum .....	286
4.3.1.3.1.2.6	Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS .....	292
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsspezifische Lebensqualität .....	299
4.3.1.3.1.3.1	Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0.....	299
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen.....	312
4.3.1.3.1.4.1	Auftreten von unerwünschten Ereignissen .....	312
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT (DAPA-CKD) .....	341
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen Mortalität.....	356
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen Morbidität.....	361
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	410
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen Nebenwirkungen .....	420
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen Zusammenfassung.....	441
	Ergebnisse für die CKD-Subpopulationen der supportiven Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF .....	442
4.3.1.3.3	Endpunkte – RCT (CKD-Subpopulation DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF) .....	444
4.3.1.3.3.1	Mortalität .....	447
4.3.1.3.3.1.1	Veränderung der Mortalität .....	447
4.3.1.3.3.2	Morbidität .....	459
4.3.1.3.3.2.1	Veränderung der renalen Morbidität .....	459
4.3.1.3.3.2.2	Veränderung der kardiovaskulären Morbidität.....	498
4.3.1.3.3.2.3	Gesamthospitalisierungen.....	511
4.3.1.3.3.3	Nebenwirkungen.....	515
4.3.1.3.3.3.1	Auftreten von unerwünschten Ereignissen .....	515
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT (CKD-Subpopulation DECLARE- TIMI 58 und DAPA-HF) .....	614
4.3.1.3.4.1	Subgruppenanalysen Mortalität.....	635
4.3.1.3.4.2	Subgruppenanalysen Morbidität.....	641
4.3.1.3.4.3	Subgruppenanalysen Nebenwirkungen .....	697
4.3.1.3.4.4	Subgruppenanalysen Zusammenfassung.....	770
	Ergebnisse für die supportiven Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029	771

4.3.1.3.5	Endpunkte – RCT (DELIGHT, DERIVE und MB102029).....	773
4.3.1.3.5.1	Morbidität .....	776
4.3.1.3.5.1.1	Veränderung der renalen Morbidität .....	776
4.3.1.3.5.2	Nebenwirkungen.....	786
4.3.1.3.5.2.1	Auftreten von unerwünschten Ereignissen .....	786
4.3.1.3.6	Subgruppenanalysen – RCT (DELIGHT, DERIVE und MB102029)..	854
4.3.1.3.6.1	Subgruppenanalysen Morbidität.....	863
4.3.1.3.6.2	Subgruppenanalysen Nebenwirkungen .....	864
4.3.1.3.6.3	Subgruppenanalysen Zusammenfassung .....	894
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	895
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	897
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	897
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	897
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	897
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	898
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	898
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	900
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	901
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	901
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	901
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	901
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	902
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	902
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	904
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	904
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	904
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	904
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	905
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	905
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	905
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	906
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	906
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	907
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	907
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	910
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	936
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	937
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	937
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	937
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	937

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	937
4.6	Referenzliste.....	939
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>955</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>964</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>967</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>969</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>1086</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>1164</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie DAPA-CKD .....	61
Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der IPD Metaanalyse (Gesamtpopulation aus DAPA-CKD und CKD-Subpopulationen aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF).....	66
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung .....	91
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Tabelle 4-12: Krankheitsbezogene Vorerkrankungen – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-13: Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen - Studie DAPA-CKD .....	150
Tabelle 4-14: Diabetes-Behandlung vor Randomisierung bei Patienten mit einem T2DM bei Studienbeginn - Studie DAPA-CKD.....	151
Tabelle 4-15: Veränderung des Blutzuckerspiegels über den Studienverlauf gemessen anhand des HbA1c-Wertes bei Patienten mit T2DM zu Studienbeginn – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-16: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-17: Veränderung des systolischen Blutdrucks – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-21: Charakterisierung der CKD-Subpopulation – Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Tabelle 4-22: Krankheitsbezogene Vorerkrankungen der CKD-Subpopulation – Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-23: Vorbehandlungen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes – Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-24: Charakterisierung der CKD-Subpopulation – Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	176
Tabelle 4-25: Krankheitsbezogene Vorerkrankungen der CKD-Subpopulation – Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	179
Tabelle 4-26: Vorbehandlung bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes der CKD-Subpopulation – Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	192
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-31: Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen - Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-32: Veränderung des Blutzuckerspiegels über den Studienverlauf gemessen anhand des HbA1c-Wertes – Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-33: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-34: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Tabelle 4-36: Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen - Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	214
Tabelle 4-37: Veränderung des Blutzuckerspiegels über den Studienverlauf gemessen anhand des HbA1c-Wertes – Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	217
Tabelle 4-38: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Tabelle 4-39: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	219
Tabelle 4-41: Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen - Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-42: Veränderung des Blutzuckerspiegels über den Studienverlauf gemessen anhand des HbA1c-Wertes – Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-43: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Tabelle 4-44: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	227
Tabelle 4-45: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	239
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Veränderung der Mortalität.....	243
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung der Mortalität aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	244
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Veränderung der renalen Morbidität.....	248
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der renalen Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	250
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung der renalen Morbidität aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Veränderung der renalen Morbidität anhand der Anteile an Patienten mit Übergang in das CKD-Stadium 4 oder 5 der Studie DAPA-CKD .....	258
Tabelle 4-54: Anteil an Patienten, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie DAPA-CKD befanden und für die ein eGFR-Messwert vorliegt .....	260
Tabelle 4-55: Zusätzliche Analysen I – Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261
Tabelle 4-56: Zusätzliche Analysen II - Veränderung der renalen Morbidität anhand der prozentualen Veränderung der eGFR aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	264
Tabelle 4-57: Zusätzliche Analysen III - Veränderung der renalen Morbidität anhand der kombinierten Veränderung des Serum-Kreatinin-Spiegels und der eGFR aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-58: Anteil an Patienten aus der Studie DAPA-CKD, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden und für die ein UACR-Messwert vorliegt .....	269
Tabelle 4-59: Zusätzliche Analysen IV – Stetige prozentuale Veränderung der UACR im Vergleich zu <i>Baseline</i> aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	270
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Veränderung der kardiovaskulären Morbidität .....	273

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	275
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Gesamthospitalisierungen .....	280
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	280
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Gesamthospitalisierungen aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	281
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Neudiagnose von T2DM.....	283
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neudiagnose von T2DM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	283
Tabelle 4-68: Anzahl an Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM während der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	285
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum.....	286
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	286
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum (Auftreten einer Hyper- und Hypokaliämie) aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS.....	292
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	292
Tabelle 4-74: Verteilung der Werte der EQ-5D VAS zu Beginn der Studie DAPA-CKD ...	294
Tabelle 4-75: Ergebnisse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der Anteile der Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS-Ausgangswerte um 15 Punkten aus der Studie DAPA-CKD .....	295
Tabelle 4-76: Zusätzliche Analysen I: Stetige Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der Veränderung der EQ-5D VAS-Werte im Vergleich zu <i>Baseline</i> aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	296
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0.....	299
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 .....	300
Tabelle 4-79: Verteilung der Werte der KDQOL™-36 v.1.0-Domänen zu Beginn der Studie DAPA-CKD .....	301
Tabelle 4-80: Ergebnisse zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Anteile der Patienten mit einer Veränderung um 15 Punkte der KDQOL™-36 v.1.0-Domänen aus der Studie DAPA-CKD .....	302

Tabelle 4-81: Zusätzliche Analysen I: Stetige Veränderung der KDQOL™-36 v.1.0-Domänen im Vergleich zu <i>Baseline</i> aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	305
Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	312
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auftreten von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	313
Tabelle 4-84: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-85: Zusätzliche Analysen – Gesamtraten UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Auftreten von UESI aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	318
Tabelle 4-87: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Tabelle 4-88: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	332
Tabelle 4-89: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	335
Tabelle 4-90: UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT (Inzidenz $> 0,1$ % in mind. einem Behandlungsarm) aus der Studie DAPA-CKD.....	338
Tabelle 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie DAPA-CKD.....	343
Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität.....	356
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	358
Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität.....	361
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	368
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	370
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	372

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	376
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine $eGFR \geq 40$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> aufwiesen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	378
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	381
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der stetigen Veränderung der $eGFR$ im Vergleich zu <i>Baseline</i> (Zusätzliche Analyse I) aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	382
Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen $eGFR$ (Zusätzliche Analyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	387
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen $eGFR$ (Zusätzliche Analyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	389
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der stetigen Veränderung der UACR im Vergleich zu <i>Baseline</i> (Zusätzliche Analyse IV) aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	391
Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	396
Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	398
Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	400
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	402
Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum $< 3,5$ mmol/L, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	403
Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	408
Tabelle 4-111: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension gesundheitspezifische Lebensqualität.....	410

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	413
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	414
Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	416
Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	417
Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	418
Tabelle 4-117: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen .....	420
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit nicht-schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	425
Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	426
Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	427
Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	428
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	429
Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	431
Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	432
Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Vorhofflimmern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	434

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	435
Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Hypotonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	436
Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach PT „Pneumonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	437
Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	438
Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	439
Tabelle 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	442
Tabelle 4-132: Operationalisierung von Veränderung der Mortalität.....	447
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	448
Tabelle 4-134: Ergebnisse für die Veränderung der Mortalität der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	449
Tabelle 4-135: Ergebnisse für die Veränderung der Mortalität aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	454
Tabelle 4-136: Operationalisierung von Veränderung der renalen Morbidität.....	459
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der renalen Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	461
Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Veränderung der renalen Morbidität für die CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	462
Tabelle 4-139: Anteil an Patienten der CKD-Subpopulation, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie DECLARE-TIMI 58 bzw. DAPA-HF befanden und für die ein eGFR-Messwert vorliegt .....	476
Tabelle 4-140: Zusätzliche Analyse I – Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	478
Tabelle 4-141: Zusätzliche Analyse II – Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels für die CKD-Subpopulationen aus den Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	482
Tabelle 4-142: Ergebnisse für die Veränderung der renalen Morbidität aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	485

Tabelle 4-143: Zusätzliche Analyse I – Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	496
Tabelle 4-144: Operationalisierung von Veränderung der kardiovaskulären Morbidität .....	498
Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	499
Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	500
Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität aus der IPD Metanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	506
Tabelle 4-148: Operationalisierung von Gesamthospitalisierungen .....	511
Tabelle 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	511
Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Gesamthospitalisierungen der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	512
Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Gesamthospitalisierungen aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	513
Tabelle 4-152: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	515
Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auftreten von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	517
Tabelle 4-154: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	518
Tabelle 4-155: Zusätzliche Analysen – Gesamtrate SUE ohne krankheitsbezogene UE der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	520
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Auftreten von UESI der CKD-Subgruppe aus der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	521
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Auftreten von UESI der CKD-Subgruppe aus der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	525
Tabelle 4-158: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	529
Tabelle 4-159: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	538
Tabelle 4-160: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	546
Tabelle 4-161: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	549

Tabelle 4-162: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	553
Tabelle 4-163: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	558
Tabelle 4-164: UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie DECLARE-TIMI 58 (Inzidenz $> 0,1$ % in mind. einem Behandlungsarm) .....	563
Tabelle 4-165: UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie DAPA-HF (Inzidenz $> 0,1$ % in mind. einem Behandlungsarm).....	567
Tabelle 4-166: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	571
Tabelle 4-167: Ergebnisse für Auftreten von UESI der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	576
Tabelle 4-168: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit $\geq 10$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	593
Tabelle 4-169: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT mit $\geq 5$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	597
Tabelle 4-170: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	599
Tabelle 4-171: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58.....	615
Tabelle 4-172: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF .....	621
Tabelle 4-173: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die IPD Metaanalyse ..	627
Tabelle 4-174: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	635
Tabelle 4-175: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität für die CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF.....	637
Tabelle 4-176: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität für die IPD Metaanalyse.....	639
Tabelle 4-177: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	641
Tabelle 4-178: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	645
Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	647

Tabelle 4-180: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von $\leq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	651
Tabelle 4-181: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität für die CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF .....	655
Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	658
Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	660
Tabelle 4-184: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität für die IPD Metaanalyse.....	662
Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	666
Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	669
Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	673
Tabelle 4-188: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	676
Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	679
Tabelle 4-190: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	682
Tabelle 4-191: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	690
Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	693
Tabelle 4-193: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58.....	697

Tabelle 4-194: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE jeglichen Grades der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	703
Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteil Patienten mit nicht-schweren UE der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	705
Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	706
Tabelle 4-197: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	707
Tabelle 4-198: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteil Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	708
Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	709
Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	710
Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektionen“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	711
Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	712
Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Diabetes mellitus“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	713
Tabelle 4-204: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Nephrolithiasis“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	714
Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	715
Tabelle 4-206: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Dyspnoe“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	718
Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Hypertonie“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	719

Tabelle 4-208: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des schwere UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	720
Tabelle 4-209: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen für die CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF .....	722
Tabelle 4-210: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	727
Tabelle 4-211: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	728
Tabelle 4-212: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „periphere Ödeme“ der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	729
Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Gastroenteritis“ der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	730
Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich schwere UE nach PT „Herzinsuffizienz“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	732
Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich schwere UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	733
Tabelle 4-216: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich schwere UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	734
Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des SUE nach SOC „Herzerkrankung“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	736
Tabelle 4-218: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des SUE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	737
Tabelle 4-219: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen für die IPD Metaanalyse .....	738
Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE jeglichen Grades aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	742

Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit nicht-schweren UE aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	744
Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	747
Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	749
Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	751
Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	753
Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	755
Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	757
Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	759
Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	764
Tabelle 4-230: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	766
Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	768
Tabelle 4-232: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	771
Tabelle 4-233: Operationalisierung von Veränderung der renalen Morbidität.....	776
Tabelle 4-234: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der renalen Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	776
Tabelle 4-235: Veränderung der UACR im Vergleich zu <i>Baseline</i> bis Woche 24 bzw. Woche 104 in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	778

Tabelle 4-236: Anteil der Patienten mit einer $\geq 30\%$ igen Reduktion der UACR bei Behandlungsende (LOCF) in der Studie DELIGHT .....	782
Tabelle 4-237: Veränderung der eGFR (mL/min/1,72 m <sup>2</sup> ) im Vergleich zu <i>Baseline</i> bis Woche 24 bzw. Woche 52 und 104 in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	783
Tabelle 4-238: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	786
Tabelle 4-239: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auftreten von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	789
Tabelle 4-240: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	790
Tabelle 4-241: Zusätzliche Analysen – Gesamtraten UE, schwere UE und SUE renale UE der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	795
Tabelle 4-242: Ergebnisse für Auftreten von UESI in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	797
Tabelle 4-243: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus den Studien aus den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	807
Tabelle 4-244: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	814
Tabelle 4-245: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	815
Tabelle 4-246: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	816
Tabelle 4-247: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	818
Tabelle 4-248: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie MB102029 nach 24 Wochen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	818
Tabelle 4-249: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie MB102029 nach 104 Wochen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	819
Tabelle 4-250: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 .....	856
Tabelle 4-251: p-Werte der Interaktionstest für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 .....	864
Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	869

Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	870
Tabelle 4-254: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem SUE aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	871
Tabelle 4-255: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	872
Tabelle 4-256: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) für eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	873
Tabelle 4-257: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene UE aus der Studie MB102029 (24 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	874
Tabelle 4-258: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	875
Tabelle 4-259: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkung für die IPD Metaanalyse der Studien DERIVE, DELIGHT und MB102029	876
Tabelle 4-260: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	898
Tabelle 4-261: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	898
Tabelle 4-262: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	899
Tabelle 4-263: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	899
Tabelle 4-264: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	900
Tabelle 4-265: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	902
Tabelle 4-266: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	902
Tabelle 4-267: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	903
Tabelle 4-268: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	903
Tabelle 4-269: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	905
Tabelle 4-270: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	905
Tabelle 4-271: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie DAPA-CKD .....	911

Tabelle 4-272: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der IPD Metaanalyse (Gesamtpopulation aus DAPA-CKD und CKD-Subpopulationen aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF) .....	916
Tabelle 4-273: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	936
Tabelle 4-274 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-CKD .....	1086
Tabelle 4-275 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DECLARE-TIMI 58...	1097
Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-HF.....	1108
Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DELIGHT.....	1116
Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DERIVE .....	1136
Tabelle 4-279 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MB102029.....	1150
Tabelle 4-280 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DAPA-CKD .....	1165
Tabelle 4-281 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DECLARE-TIMI 58.....	1178
Tabelle 4-282 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DAPA-HF.....	1186
Tabelle 4-283 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DELIGHT.....	1194
Tabelle 4-284 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DERIVE .....	1199
Tabelle 4-285 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MB102029.....	1204

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: CKD-Klassifizierung mit Albuminurie und GFR zur Risikoeinschätzung ..	106
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamt mortalität) der Studie DAPA-CKD .....	246
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität) der Studie DAPA-CKD .....	246
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) der Studie DAPA-CKD .....	247
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes der Studie DAPA-CKD .....	254
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache der Studie DAPA-CKD .....	254
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod der Studie DAPA-CKD .....	255
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod der Studie DAPA-CKD .....	255
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der Studie DAPA-CKD .....	256
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der Studie DAPA-CKD .....	256
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhalten eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ als ein Ereignis der ESRD der Studie DAPA-CKD .....	257
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD der Studie DAPA-CKD .....	257
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD der Studie DAPA-CKD .....	258
Abbildung 4-15: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung während der Studie DAPA-CKD .....	263
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR der Studie DAPA-CKD .....	265
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR der Studie DAPA-CKD .....	265
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ der Studie DAPA-CKD .....	267

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> der Studie DAPA-CKD .....	267
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der Studie DAPA-CKD.....	268
Abbildung 4-21: Stetiger Verlauf der adjustierten prozentualen UACR-Veränderung während der Studie DAPA-CKD .....	272
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod der Studie DAPA-CKD .....	277
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie DAPA-CKD .....	277
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod der Studie DAPA-CKD.....	278
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt der Studie DAPA-CKD .....	278
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten Schlaganfall der Studie DAPA-CKD .....	279
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierungen) der Studie DAPA-CKD.....	282
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 6,0 mmol/L der Studie DAPA-CKD.....	289
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 5,5 mmol/L der Studie DAPA-CKD.....	289
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 3,5 mmol/L der Studie DAPA-CKD.....	290
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 3,0 mmol/L der Studie DAPA-CKD.....	290
Abbildung 4-32: Stetige Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS während der Studie DAPA-CKD.....	297
Abbildung 4-33: Stetige Veränderung der Domäne PCS des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD .....	308
Abbildung 4-34: Stetige Veränderung der Domäne MCS des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD .....	308
Abbildung 4-35: Stetige Veränderung der Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD.....	309
Abbildung 4-36: Stetige Veränderung der Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD .....	309
Abbildung 4-37: Stetige Veränderung der Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD.....	310

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Region – Asien.....	359
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Region – Europa .....	359
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Region – Nordamerika.....	360
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Region – Latein/Südamerika .....	360
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $\leq 130$ mmHg.....	369
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $> 130$ mmHg.....	369
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $\leq 130$ mmHg.....	371
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $> 130$ mmHg.....	371
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie eGFR I – $< 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	373
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	374
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie eGFR II – $< 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	374
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie eGFR II – $\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	375
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $\leq 130$ mmHg.....	377
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $> 130$ mmHg.....	377
Abbildung 4-52: Stetige Veränderung der eGFR – Subgruppenkategorie UACR – $> 1.000$ mg/g .....	386
Abbildung 4-53: Stetige Veränderung der eGFR – Subgruppenkategorie UACR – $\leq 1.000$ mg/g .....	386
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie Alter – $\leq 65$ Jahre	388

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie Alter – $> 65$ Jahre	388
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $\leq 130$ mmHg	390
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $> 130$ mmHg	390
Abbildung 4-58: Stetige Veränderung der UACR – Subgruppenkategorie T2DM – Ja	395
Abbildung 4-59: Stetige Veränderung der UACR – Subgruppenkategorie T2DM – Nein	395
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie Geschlecht – Männlich	397
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie Geschlecht – Weiblich	397
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – Subgruppenkategorie Geschlecht – Männlich	399
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – Subgruppenkategorie Geschlecht – Weiblich	399
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall - Subgruppenkategorie eGFR I – $< 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	401
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	401
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum $< 3,5$ mmol – Subgruppenkategorie Ethnie – Kaukasisch	404
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum $< 3,5$ mmol – Subgruppenkategorie Ethnie – Schwarz/Afroamerikanisch	405
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum $< 3,5$ mmol – Subgruppenkategorie Ethnie – Asiatisch	405
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum $< 3,5$ mmol – Subgruppenkategorie Ethnie – Andere	406
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum $< 3,5$ mmol – Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD – Nur ACE-I	406
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum $< 3,5$ mmol – Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD – Nur ARB	407
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58	450

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum realen Tod (renale Mortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58.....	451
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58	451
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF .....	452
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	453
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF .....	453
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) aus der IPD Metaanalyse .....	456
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität) aus der IPD Metaanalyse.....	456
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) aus der IPD Metaanalyse.....	457
Abbildung 4-81: Forest Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) aus der IPD Metaanalyse .....	457
Abbildung 4-82: Forest Plot für die Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität) aus der IPD Metaanalyse .....	458
Abbildung 4-83: Forest Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) aus der IPD Metaanalyse .....	458
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	465
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	466
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58.....	466
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	467
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58.....	467
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	468

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhalten eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	468
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58....	469
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58....	469
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	471
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	471
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF .....	472
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	472
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	473
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF .....	473
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhalten eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF .....	474
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	474
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	475
Abbildung 4-102: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung für die CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	481
Abbildung 4-103: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung für die CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	482
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58.....	483
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	484

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	484
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse .....	488
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse.....	488
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod .....	489
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse .....	489
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse.....	490
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse .....	490
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse.....	491
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse.....	491
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Plot für die Zeit zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse .....	492
Abbildung 4-116: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse .....	492
Abbildung 4-117: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse .....	493
Abbildung 4-118: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod aus der IPD Metaanalyse.....	493
Abbildung 4-119: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse .....	493
Abbildung 4-120: Forest Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse .....	494
Abbildung 4-121: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse.....	494
Abbildung 4-122: Forest Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse .....	494

Abbildung 4-123: Forest Plot für Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse .....	495
Abbildung 4-124: Forest Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse .....	495
Abbildung 4-125: Forest Plot zur stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> an Monat 12 aus der IPD Metaanalyse.....	497
Abbildung 4-126: Forest Plot zur stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> an Monat 24 aus der IPD Metaanalyse.....	497
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	501
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58.....	502
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58.....	502
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	503
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	504
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF .....	504
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	505
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF.....	505
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse .....	507
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus der IPD Metaanalyse .....	508
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus der IPD Metaanalyse .....	508
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus der IPD Metaanalyse .....	509
Abbildung 4-139: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse.....	509
Abbildung 4-140: Forest Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus der IPD Metaanalyse .....	510

Abbildung 4-141: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus der IPD Metaanalyse.....	510
Abbildung 4-142: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus der IPD Metaanalyse.....	510
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierungen) aus der IPD Metaanalyse .....	514
Abbildung 4-144: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades aus der IPD Metaanalyse.....	573
Abbildung 4-145: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse .....	573
Abbildung 4-146: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der IPD Metaanalyse .....	574
Abbildung 4-147: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE aus der IPD Metaanalyse .....	574
Abbildung 4-148: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der IPD Metaanalyse.....	574
Abbildung 4-149: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat aus der IPD Metaanalyse .....	575
Abbildung 4-150: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat aus der IPD Metaanalyse .....	575
Abbildung 4-151: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat aus der IPD Metaanalyse .....	575
Abbildung 4-152: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der IPD Metaanalyse.....	581
Abbildung 4-153: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Volumenmangel“ aus der IPD Metaanalyse.....	582
Abbildung 4-154: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Volumenmangel“ aus der IPD Metaanalyse.....	582
Abbildung 4-155: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Volumenmangel“ aus der IPD Metaanalyse.....	582
Abbildung 4-156: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse .....	583
Abbildung 4-157: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse .....	583
Abbildung 4-158: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse.....	583
Abbildung 4-159: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse .....	584
Abbildung 4-160: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der IPD Metaanalyse .....	584

Abbildung 4-161: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der IPD Metaanalyse .....	584
Abbildung 4-162: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der IPD Metaanalyse .....	585
Abbildung 4-163: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „schwere Hypoglykämien“ aus der IPD Metaanalyse .....	585
Abbildung 4-164: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“ aus der IPD Metaanalyse.....	585
Abbildung 4-165: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Frakturen“ aus der IPD Metaanalyse.....	586
Abbildung 4-166: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Frakturen“ aus der IPD Metaanalyse.....	586
Abbildung 4-167: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Frakturen“ aus der IPD Metaanalyse.....	586
Abbildung 4-168: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse.....	587
Abbildung 4-169: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse.....	587
Abbildung 4-170: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse.....	587
Abbildung 4-171: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse.....	588
Abbildung 4-172: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Genitalinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse .....	588
Abbildung 4-173: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Genitalinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse .....	588
Abbildung 4-174: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Genitalinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse .....	589
Abbildung 4-175: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Genitalinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse .....	589
Abbildung 4-176: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse.....	589
Abbildung 4-177: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse.....	590
Abbildung 4-178: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse.....	590
Abbildung 4-179: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Harnwegsinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse.....	590
Abbildung 4-180: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der IPD Metaanalyse.....	591

Abbildung 4-181: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der IPD Metaanalyse.....	591
Abbildung 4-182: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der IPD Metaanalyse.....	591
Abbildung 4-183: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der IPD Metaanalyse.....	592
Abbildung 4-184: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzkrankungen“ mit $\geq 10$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	595
Abbildung 4-185: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit $\geq 10$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	595
Abbildung 4-186: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit $\geq 10$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	595
Abbildung 4-187: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit $\geq 10$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	596
Abbildung 4-188: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit $\geq 10$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	596
Abbildung 4-189: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit schweren UE nach SOC „Herzkrankungen“ mit $\geq 5$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse.....	598
Abbildung 4-190: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit schweren UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit $\geq 5$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	598
Abbildung 4-191: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzkrankungen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	604
Abbildung 4-192: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Akuter Myokardinfarkt“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	605
Abbildung 4-193: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Angina pectoris“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse ...	605
Abbildung 4-194: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Angina pectoris instabil“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	605
Abbildung 4-195: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Vorhofflimmern“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	606

Abbildung 4-196: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Herzinsuffizienz“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	606
Abbildung 4-197: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Kongestive Herzinsuffizienz“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	606
Abbildung 4-198: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Myokardinfarkt“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	607
Abbildung 4-199: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	607
Abbildung 4-200: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	607
Abbildung 4-201: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Tod“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	608
Abbildung 4-202: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	608
Abbildung 4-203: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	608
Abbildung 4-204: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Zellulitis“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	609
Abbildung 4-205: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Pneumonie“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	609
Abbildung 4-206: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	609
Abbildung 4-207: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	610
Abbildung 4-208: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Hypoglykämie“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	610
Abbildung 4-209: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	610
Abbildung 4-210: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	611

Abbildung 4-211: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse.....	611
Abbildung 4-212: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Apoplektischer Insult“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	611
Abbildung 4-213: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Ischämischer Schlaganfall“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	612
Abbildung 4-214: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	612
Abbildung 4-215: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Akute Nierenschädigung“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	612
Abbildung 4-216: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse.....	613
Abbildung 4-217: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Gefäßerkrankungen“ mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse .....	613
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie Region – Nordamerika.....	648
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie Region – Südamerika.....	649
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie Region – Asien/Pazifik .....	649
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie Region – Europa .....	650
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR III – $< 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	650
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR III – $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	651
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR I – $< 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	653

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	653
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR II – $< 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	654
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR II – $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	654
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF – Subgruppenkategorie Geschlecht – Weiblich .....	659
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF – Subgruppenkategorie Geschlecht – Männlich .....	659
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF – Subgruppenkategorie Alter – $\leq 65$ Jahre.....	661
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF – Subgruppenkategorie Alter – $> 65$ Jahre.....	661
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $< 30$ mg/g .....	667
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g.....	667
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $> 300$ mg/g .....	668
Abbildung 4-235: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g.....	668
Abbildung 4-236: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $> 300$ mg/g .....	669
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $< 30$ mg/g .....	670

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR $-\geq 30 - \leq 300$ mg/g .....	671
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR $- > 300$ mg/g .....	671
Abbildung 4-240: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR $-\geq 30 - \leq 300$ mg/g .....	672
Abbildung 4-241: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR $- > 300$ mg/g... ..	672
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I $- < 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	674
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I $- \geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	674
Abbildung 4-244: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I $- < 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	675
Abbildung 4-245: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I $- \geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	675
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II $- < 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	677
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II $- \geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	677
Abbildung 4-248: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II $- < 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	678

Abbildung 4-249: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	678
Abbildung 4-250: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $< 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	680
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	680
Abbildung 4-252: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $< 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	681
Abbildung 4-253: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	681
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Latein/Südamerika.....	684
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Asien.....	684
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Europa.....	685
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Nordamerika .....	685
Abbildung 4-258: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Latein/Südamerika.....	686
Abbildung 4-259: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Asien.....	686
Abbildung 4-260: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Europa.....	686
Abbildung 4-261: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Nordamerika .....	687
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $< 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	687
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	688
Abbildung 4-264: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $< 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	688
Abbildung 4-265: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	688
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – $< 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	689

Abbildung 4-267: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	689
Abbildung 4-268: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – $< 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	690
Abbildung 4-269: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – $< 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	691
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	692
Abbildung 4-271: Forest Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – $< 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	692
Abbildung 4-272: Forest Plot zu stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> an Monat 12 aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – $\leq 65$ Jahre .....	695
Abbildung 4-273: Forest Plot zu stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> an Monat 12 aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – $> 65$ Jahre .....	695
Abbildung 4-274: Forest Plot zu stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> an Monat 24 aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – $\leq 65$ Jahre .....	695
Abbildung 4-275: Forest Plot zu stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> an Monat 24 aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – $\leq 65$ Jahre .....	696
Abbildung 4-276: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $< 30$ mg/g .....	743
Abbildung 4-277: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g .....	743
Abbildung 4-278: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $> 300$ mg/g .....	743
Abbildung 4-279: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie T2DM – Ja .....	745
Abbildung 4-280: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie T2DM – Nein .....	745
Abbildung 4-281: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $< 30$ mg/g .....	746
Abbildung 4-282: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g .....	746
Abbildung 4-283: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $> 300$ mg/g .....	746
Abbildung 4-284: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $< 30$ mg/g .....	748
Abbildung 4-285: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g .....	748

Abbildung 4-286: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – > 300 mg/g .....	748
Abbildung 4-287: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – < 30 mg/g .....	750
Abbildung 4-288: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g .....	750
Abbildung 4-289: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – > 300 mg/g .....	750
Abbildung 4-290: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	752
Abbildung 4-291: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	752
Abbildung 4-292: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja.....	754
Abbildung 4-293: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein .....	754
Abbildung 4-294: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzkrankungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – < 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	756
Abbildung 4-295: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzkrankungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	756
Abbildung 4-296: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja.....	758
Abbildung 4-297: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein .....	758
Abbildung 4-298: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – > 65 Jahre.....	760
Abbildung 4-299: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – $\leq 65$ Jahre.....	761
Abbildung 4-300: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	761

Abbildung 4-301: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	762
Abbildung 4-302: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $< 30$ mg/g .....	762
Abbildung 4-303: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g.....	763
Abbildung 4-304: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $> 300$ mg/g .....	763
Abbildung 4-305: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzkrankungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $< 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	765
Abbildung 4-306: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzkrankungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	765
Abbildung 4-307: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $< 30$ mg/g .....	767
Abbildung 4-308: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g.....	767
Abbildung 4-309: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $> 300$ mg/g .....	767
Abbildung 4-310: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja.....	769
Abbildung 4-311: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein .....	769
Abbildung 4-312: Stetiger Verlauf der adjustierten UACR-Veränderung während der Studie DELIGHT .....	780
Abbildung 4-313: Stetiger Verlauf der adjustierten UACR-Veränderung während der Studie DERIVE .....	780
Abbildung 4-314: Adjustierte mittlere Veränderungen der UACR gegenüber <i>Baseline</i> in ausgewählter Subgruppen der Studie DELIGHT .....	781
Abbildung 4-315: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung während der Studie DERIVE .....	785
Abbildung 4-316: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung während der Studie MB102029 .....	785

Abbildung 4-317: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	820
Abbildung 4-318: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	821
Abbildung 4-319: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	821
Abbildung 4-320: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	822
Abbildung 4-321: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	822
Abbildung 4-322: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	823
Abbildung 4-323: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	823
Abbildung 4-324: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	824
Abbildung 4-325: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	824
Abbildung 4-326: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	825
Abbildung 4-327: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	825
Abbildung 4-328: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	826
Abbildung 4-329: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	826
Abbildung 4-330: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	827
Abbildung 4-331: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	827
Abbildung 4-332: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Renale Ereignisse“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	828
Abbildung 4-333: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Renale Ereignisse“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	828
Abbildung 4-334: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	829
Abbildung 4-335: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	829
Abbildung 4-336: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	830

Abbildung 4-337: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „schwere Hypoglykämien“ aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	830
Abbildung 4-338: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	831
Abbildung 4-339: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Frakturen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	831
Abbildung 4-340: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Frakturen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	832
Abbildung 4-341: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Frakturen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	832
Abbildung 4-342: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	833
Abbildung 4-343: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	833
Abbildung 4-344: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Genitalinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	834
Abbildung 4-345: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Genitalinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	834
Abbildung 4-346: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	835
Abbildung 4-347: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	835
Abbildung 4-348: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	836
Abbildung 4-349: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	836
Abbildung 4-350: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	837
Abbildung 4-351: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	837
Abbildung 4-352: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	838
Abbildung 4-353: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	838
Abbildung 4-354: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	839
Abbildung 4-355: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der	

Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	839
Abbildung 4-356: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Augenerkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	840
Abbildung 4-357: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	840
Abbildung 4-358: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Diarrhöe“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	841
Abbildung 4-359: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	841
Abbildung 4-360: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Ödem peripher“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	842
Abbildung 4-361: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	842
Abbildung 4-362: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Nasopharyngitis“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse ....	843
Abbildung 4-363: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Harnwegsinfektion“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	843
Abbildung 4-364: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	844
Abbildung 4-365: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Untersuchungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse ....	844
Abbildung 4-366: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	845

Abbildung 4-367: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Hyperkaliämie“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse ....	845
Abbildung 4-368: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	846
Abbildung 4-369: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Rückenschmerzen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	846
Abbildung 4-370: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	847
Abbildung 4-371: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	847
Abbildung 4-372: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Schwindelgefühl“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse ....	848
Abbildung 4-373: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Kopfschmerz“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	848
Abbildung 4-374: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	849
Abbildung 4-375: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Pollakisurie“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	849
Abbildung 4-376: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	850
Abbildung 4-377: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse .....	850
Abbildung 4-378: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Husten“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	851

Abbildung 4-379: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	851
Abbildung 4-380: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Gefäßerkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	852
Abbildung 4-381: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse.....	853
Abbildung 4-382: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – < 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	879
Abbildung 4-383: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – ≥ 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	879
Abbildung 4-384: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – ≤ 130 mmHg.....	880
Abbildung 4-385: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg.....	880
Abbildung 4-386: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – ≥ 300 mg/g.....	881
Abbildung 4-387: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – ≥ 30- < 300 mg/g.....	881
Abbildung 4-388: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – < 30 mg/g.....	882
Abbildung 4-389: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – ≤ 130 mmHg.....	882
Abbildung 4-390: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg.....	883
Abbildung 4-391: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – ≤ 65 Jahre.....	883
Abbildung 4-392: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – > 65 Jahre.....	884

Abbildung 4-393: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $\leq 130$ mmHg .....	884
Abbildung 4-394: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $> 130$ mmHg .....	885
Abbildung 4-395: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $< 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	885
Abbildung 4-396: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – $\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .....	886
Abbildung 4-397: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $\leq 130$ mmHg .....	886
Abbildung 4-398: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $> 130$ mmHg .....	887
Abbildung 4-399: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 300$ mg/g .....	887
Abbildung 4-400: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $\geq 30$ - $< 300$ mg/g.....	888
Abbildung 4-401: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – $< 30$ mg/g .....	888
Abbildung 4-402: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $\leq 130$ mmHg.....	889
Abbildung 4-403: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $> 130$ mmHg.....	889
Abbildung 4-404: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Ethnie – Kaukasisch .....	890
Abbildung 4-405: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Ethnie – Schwarz/Afroamerikanisch .....	890
Abbildung 4-406: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Ethnie – Asiatisch .....	891

Abbildung 4-407: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Ethnie – Andere .....	891
Abbildung 4-408: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $\leq 130$ mmHg .....	892
Abbildung 4-409: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $> 130$ mmHg .....	892
Abbildung 4-410: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $\leq 130$ mmHg .....	893
Abbildung 4-411: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – $> 130$ mmHg .....	893
Abbildung 4-412: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie DAPA-CKD .....	1096
Abbildung 4-413: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DECLARE-TIMI 58 .....	1107
Abbildung 4-414: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-HF ....	1115
Abbildung 4-415: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DELIGHT ....	1135
Abbildung 4-416: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie DERIVE .	1149
Abbildung 4-417: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie MB102029 .....	1163

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ACE-I	ACE-Inhibitoren, ACE-Hemmer ( <i>Angiotensin-converting-enzyme-inhibitor</i> )
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AIx	Augmentations-Index
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper ( <i>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody</i> )
ANCOVA	Kovarianzanalyse ( <i>Analysis of covariance</i> )
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Sartane
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASA	Acetylsalicylsäure ( <i>Acetylsalicylic acid</i> )
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Calcium
CABG	Koronararterien-Bypass
CCB	Kalziumkanalblocker ( <i>Calcium channel blocker</i> )
CEA-Komitee	Clinical event adjudication-Komitee
CHF	Kongestive Herzinsuffizienz ( <i>Congestive heart failure</i> )
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK	Kreatinkinase
CKD	Chronische Niereninsuffizienz ( <i>Chronic kidney disease</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CKD-EPI-Formel	<i>Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration-Formel</i>
CKD-MBD	<i>CKD-Mineral and Bone disorder</i>
Cl	Chlorid
cm	Zentimeter
Cochrane	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
(e)CrCl	<i>(Errechnete) Creatinine Clearance</i>
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck <i>(Cerebral perfusion pressure)</i>
CRT	Herzschrittmacher <i>(Cardiac resynchronization therapy)</i>
CSBP	Zentraler systolischer Blutdruck <i>(Central systolic blood pressure)</i>
CSP	<i>Clinical Study Protocol</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CSS	<i>Clinical Summary Score</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CV	kardiovaskulär <i>(Cardio vascular)</i>
DBP	Diastolischer Blutdruck <i>(Diastolic blood pressure)</i>
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DKA	Diabetische Ketoazidose
dL	Deziliter
DMC	Komitee zur Datenüberwachung <i>(Data Monitoring Committee)</i>
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
E-Code	Elektronischer Code
eCrCl	Errechnete Creatinin Clearance (Cockcroft-Gault Gleichung)
EG	Europäische Gemeinschaft

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EPO	Erythropoetin
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels</i>
EQ-5D VAS	<i>EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale</i>
ESA	Erythropoese-stimulierenden Agenzien
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium ( <i>End-stage renal disease</i> )
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFA	Freie Fettsäuren ( <i>Free fatty acids</i> )
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 ( <i>Fibroblast growth factor 23</i> )
FPG	Nüchtern-Plasma-Glukose ( <i>Fasting plasma glucose</i> )
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FWER	<i>Familywise Type I Error Rate</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
ggf.	gegebenenfalls
GLP1	<i>Glucagon Like Peptid 1</i>
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GRand	<i>Global Randomisation System</i>
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HCG	Humanes Choriongonadotropin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HCO <sub>3</sub>	Hydrogencarbonat-Ion (Bicarbonat)
HCTZ	Hydrochlorothiazid(e)
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HF	Herzinsuffizienz ( <i>Heart failure</i> )
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRT	Hormonersatztherapie ( <i>Hormone replacement therapy</i> )
Hs-Troponin	Hochsensitives Troponin
HsTNT	<i>High-Sensitive Troponin T</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
ID	<i>Identity</i>
i. d. R.	In der Regel
IgA	Immunglobulin A
inkl.	Inklusive
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IU	Internationale Einheiten ( <i>International Units</i> )
IVRS/IWRS	<i>Interactive Web Response System/Interactive Voice Response System</i>
K	Kalium
k. A.	Keine Angaben
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDQOL	<i>Kidney Disease Quality Of Life</i>
KDQOL-SF	<i>KDQOL-Short Form</i>
kg	Kilogramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS	<i>Least Square</i>
LS-MW	<i>Least Square-Mittelwert</i>
LS-MWD	<i>Least Square-Mittelwertdifferenz</i>
LT	<i>Long Term</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MACE	<i>Major Adverse CV Event</i>
Max	Maximum
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MDRD	<i>Modification of Diet Renal Disease</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mEq/L	Milliäquivalente pro Liter
mg	Milligramm
Mg	Magnesium
MI	Myokardinfarkt
Min	Minimum
min	Minute
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	<i>Mixed effect model repeat measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MRA	Mineralkortikoid Rezeptor Antagonist
MRF	<i>Multiple Risk Factors</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
N	Gesamtanzahl
Na	Natrium
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
n. b.	Nicht berechenbar
NE	Nicht berechnet ( <i>Not evaluated</i> )
NT-proBNP	N-terminales pro <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OSS	<i>Overall summary score</i>
P	Phosphat
PACD	<i>Primary Analysis Censoring Date</i>
PAOD	Peripherer arterieller okklusiver Erkrankung
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PDE-3	Phosphodiesterase-3
PJ	Patientenjahre
PK	Pharmakokinetik
PP	<i>Per Protocol</i>
PRO	Patientenberichtete Endpunkte ( <i>Patient reported outcomes</i> )
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PTH	Parathormon ( <i>Parathyroid Hormone</i> )
PWV	Pulswellengeschwindigkeit ( <i>Pressure wave velocity</i> )
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAASi	RAAS-Inhibitor
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
R&D	<i>Research &amp; Development</i>
RR	Relatives Risiko
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SBP	Systolischer Blutdruck ( <i>Systolic blood pressure</i> )
sCr	Serum-Kreatinin
SD	Standardabweichung ( <i>Standard derivation</i> )
SE	<i>Standard error</i>
SF-12	<i>Short Form-12</i> (Fragebogen mit 12 Fragen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Natrium-Glukose-Cotransporter ( <i>Sodium dependent glucose transporter</i> )
SGLT2i	SGLT-2 Inhibitor
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SoC	<i>Standard of Care</i>
ST	<i>Short Term</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUESI	Schwerwiegendes UE von speziellem Interesse
T1DM	Typ 1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2-Diabetes mellitus
T4	Tetraiodthyronin (Thyroxin)
TC	Gesamtcholesterin ( <i>Total cholesterine</i> )
TG	Tri-Glyceride
therap.	Therapeutisch
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon (Thyreotropin)
TSS	<i>Total Symptom Score</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TTE	Ereignis-Zeit-Analysen ( <i>time to event</i> )
TZD	Thiazolidindion
u. a.	Unter anderem
UACR	Urin Albumin-Kreatinin-Quotient ( <i>Urine Albumin-to-Creatinine Ratio</i> )
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
UPCR	Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis ( <i>Urine Protein-to-Creatinine Ratio</i> )
US/USA	<i>United States of America</i>
v.	Version
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	<i>Versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
WOCBP	Frauen im gebärfähigen Alter ( <i>Women of childbearing potential</i> )
z. B.	Zum Beispiel
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 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

Im vorliegenden Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Dapagliflozin wurde als erster Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (*Sodium dependent Glucose Transporter-2*, SGLT-2)-Inhibitor zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease*, CKD) zugelassen. Nach der Eratzulassung von Dapagliflozin im Jahr 2012 in der EU zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), der Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) im Jahr 2019, und der Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) am 3. November 2020 hat die Europäische Kommission eine entsprechende Zulassungserweiterung für den selektiven SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin zur Behandlung der CKD am 05. August 2021 erteilt.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (*Standard of Care*, SoC) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer CKD. Die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin erfolgt im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechenden patientenindividuellen Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie oder Anämie. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte, die den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugeordnet werden können, herangezogen. Für die Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte klinische Studien (*randomized controlled trial*, RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen berücksichtigt.

##### Datenquellen

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zVT wurden die Daten der Studie DAPA-CKD, einer doppelblinden, placebokontrollierten RCT der Phase 3, herangezogen. Die Studie DAPA-CKD untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) der CKD mit besonderem Augenmerk auf relevante Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis der Ergebnisse der Gesamtstudie, da es sich bei der DAPA-CKD Studie um die für die vorliegende Anwendungsgebietserweiterung maßgebliche Zulassungsstudie handelt.

Zusätzlich zur Studie DAPA-CKD wurden supportiv die Ergebnisse der CKD-Subpopulationen aus den kardiovaskulären Endpunktstudien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF dargestellt. Hierbei handelt es sich ebenfalls um doppelblinde, placebokontrollierte RCT der Phase 3, deren Ergebnisse für die entsprechenden Studienpopulationen mit T2DM und chronischer Herzinsuffizienz bereits zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in den Indikationen T2DM (DECLARE-TIMI 58) und chronischer HFrEF (DAPA-HF) herangezogen wurden. Für das vorliegende Dossier sind die Ergebnisse der CKD-Subpopulationen aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF unabhängig von den bereits auf Basis der Gesamtstudienpopulation der jeweiligen Studie erfolgten Bewertungen durch den G-BA in den Indikationen T2DM bzw. HFrEF zu bewerten.

Die CKD-Subpopulationen wurden orientierend an der Leitlinie der *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) definiert, wonach CKD-Patienten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und/oder einen Urin Albumin-Kreatinin-Quotienten (UACR) von  $> 30 \text{ mg/g}$  aufweisen müssen. Anhand dieser Kriterien wurden 34 % der Patienten in der DECLARE-TIMI 58 identifiziert, bei denen neben einem T2DM auch eine CKD vorlag, und in der DAPA-HF wurden rund 41 % an Patienten identifiziert, die neben einer Herzinsuffizienz ebenfalls eine CKD aufwiesen.

Im vorliegenden Dossier wird eine IPD Metaanalyse basierend auf den Ergebnissen der DAPA-CKD Studie, zusammen mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Studien zu renalen und kardiovaskulären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten präsentiert und für die Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen.

Zusätzlich werden im vorliegenden Dossier ergänzend die Daten der renalen Sicherheitsstudien zu Dapagliflozin DELIGHT, DERIVE und MB102029 dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.5). Hierbei handelt es sich ebenfalls um doppelblinde, placebokontrollierte RCT der Phase 3. Diese Studien waren darauf ausgelegt, die Sicherheit einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM und zusätzlicher, krankheitsbedingter Niereninsuffizienz zu bewerten. Da im Rahmen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 keine patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte erhoben werden und die Aussagesicherheit der DELIGHT und DERIVE Studien aufgrund der relativ kurzen Studienlaufzeit von 24 Wochen limitiert ist, werden die Ergebnisse dieser Studien supportiv dargestellt. Für die Studie MB102029 liegt zudem ein Datenschnitt zu Woche 104 vor, der ergänzend im Dossier dargestellt wird. Zusätzlich werden die Ergebnisse zur Sicherheit der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zu Woche 24 metaanalytisch im Dossier zusammengefasst.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier primär die Ergebnisse der Studie DAPA-CKD, sowie ergänzend die Ergebnisse der IPD Metaanalyse der Gesamtpopulation der Studie DAPA-CKD und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF zu renalen und kardiovaskulären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten herangezogen.

**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 4-3 zusammengefasst.

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

Die zur Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der Studien, insbesondere der Zulassungsstudie DAPA-CKD, erfolgte im Rahmen des vorliegenden Dossiers für das Anwendungsgebiet CKD anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienbericht, Studienprotokoll und den Studienpublikationen.

***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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

*Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:*

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

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird 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.

### ***Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer Studie***

Für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen sind gleichgerichtete Ergebnisse von mindestens zwei RCTs erforderlich (1). Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse der RCT DAPA-CKD metaanalytisch mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen aus den RCT DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF zusammengefasst. Diese IPD Metaanalyse kann somit zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen werden.

Ein Beleg kann auch für multizentrische RCT mit  $\geq 10$  Zentren, mindestens 1.000 eingeschlossenen Patienten in jedem Studienarm abgeleitet werden, bei denen eine interne Konsistenz der Ergebnisse (homogene Effektschätzer in Teilpopulationen) gegeben ist sowie Auswertungen für alle relevanten Endpunkte für diese Teilpopulationen vorliegen (1). Die DAPA-CKD Studie erfüllt die genannten Anforderungen vollständig und kann auch als Einzelstudie zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen werden.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der CKD wird primär die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie DAPA-CKD (D169AC00001) herangezogen (Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Studie schloss erwachsene Männer und Frauen  $\geq 18$  Jahre mit einer CKD ein. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) der CKD mit besonderem Augenmerk auf relevante Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Komorbiditäten umfassten die Behandlung des T2DM, der Hypertonie, sowie von Dyslipidämie und Anämie. Die Patienten wurden zulassungskonform behandelt und die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT. Wie im Abschnitt 4.4.1 dargelegt ist die Studie DAPA-CKD für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Beleg eingestuft werden kann. Zusätzlich gehen die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF in die Bewertung des Zusatznutzens ein (Abschnitt 4.3.1.3.3).

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie DAPA-CKD

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<b>Veränderung der Mortalität<sup>c</sup></b>		
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	HR: 0,687 [0,533; 0,885]; p = 0,003	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	HR: 0,343 [0,069; 1,701]; p = 0,170	Kein Zusatznutzen belegt
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	HR: 0,809 [0,583; 1,122]; p = 0,203	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur Mortalität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>		
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,606 [0,507; 0,725]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	HR: 0,615 [0,521; 0,727]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod	HR: 0,556 [0,452; 0,684]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	HR: 0,662 [0,489; 0,896]; p = 0,007	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,534 [0,423; 0,672]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD)	HR: 0,644 [0,505; 0,822]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	HR: 0,668 [0,505; 0,884]; p = 0,004	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	HR: 0,660 [0,485; 0,899]; p = 0,008	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	HR: 0,350 [0,093; 1,321]; p = 0,105	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR $\geq 40$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> aufwiesen <sup>d</sup>	RR: 0,636 [0,490; 0,825]; p < 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind <sup>e</sup>	RR: 0,700 [0,533; 0,919]; p = 0,010	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,764 [0,672; 0,869]; p < 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,626 [0,527; 0,744]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	HR: 0,682 [0,494; 0,940]; p = 0,019	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesamtfazit zur renalen Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>		
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,711 [0,549; 0,919]; p = 0,009	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,510 [0,343; 0,759]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,916 [0,723; 1,161]; p = 0,468	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	HR: 1,072 [0,685; 1,676]; p = 0,761	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	HR: 0,991 [0,649; 1,513]; p = 0,967	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur kardiovaskulären Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Gesamthospitalisierungen</b>		
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache	HR: 0,83 [0,74; 0,93]; p = 0,0011	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Neudiagnose T2DM</b>		
Anteil an Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde	RR: 0,640 [0,374; 1,095]; p = 0,100	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS</b>		
Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	RR: 0,879 [0,794; 0,973]; p = 0,012	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0</b>		
Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	RR: 0,870 [0,766; 0,987]; p = 0,030	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	RR: 0,950 [0,904; 0,999]; p = 0,044	Kein klinisch relevanter Unterschied
Anteil an Patienten mit schweren UE	RR: 0,938 [0,821; 1,072]; p = 0,347	Kein statistisch signifikanter Unterschied

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Anteil an Patienten mit SUE	RR: 0,881 [0,803; 0,967]; p = 0,007	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	RR: 0,883 [0,803; 0,970]; p = 0,009	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 0,959 [0,751; 1,226]; p = 0,740	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 0,887 [0,635; 1,239]; p = 0,483	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	RR: 0,730 [0,543; 0,981]; p = 0,036	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>		
Anteil an Patienten mit Volumenmangel	RR: 1,429 [1,088; 1,876]; p = 0,010	Kein klinisch relevanter Unterschied
Anteil an Patienten mit renalen Ereignissen	RR: 0,852 [0,688; 1,055]; p = 0,142	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit schweren Hypoglykämien	RR: 0,500 [0,264; 0,947], p = 0,030	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit diabetischen Ketoazidosen	RR: 0,200 [0,010; 4,163]; p = 0,500	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Amputation führen	RR: 0,939 [0,577; 1,528]; p = 0,801	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<b>UE nach SOC und PT</b>		
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 0,592 [0,412; 0,852]; p = 0,004	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT Anämie	RR: 0,452 [0,241; 0,846]; p = 0,011	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,711 [0,590; 0,858]; p < 0,001	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT Vorhofflimmern	RR: 0,400 [0,205; 0,779]; p = 0,005	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Untersuchungen PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	RR: 0,594 [0,399; 0,883]; p = 0,009	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>		
Es sind in der Studie DAPA-CKD bezüglich schwerer UE nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
<b>SUE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,703 [0,566; 0,875]; p = 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT Pneumonie	RR: 0,621 [0,411; 0,937]; p = 0,022	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,587 [0,406; 0,847]; p = 0,004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,748 [0,587; 0,954]; p = 0,019	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit zum Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<p>Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach den Strata zu Randomisierung (T2DM und UACR) und adjustiert bezüglich der eGFR zu <i>Baseline</i> berechnet.</p> <p>b: Für RR wurde das zweiseitige <i>Wald-KI</i> berechnet, der p-Wert zum RR wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup>-Tests</i> ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup>-Tests</i> die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wurde der exakte <i>Fisher's Test</i> durchgeführt.</p> <p>c: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>d: Gemäß international anerkannter Kriterien weisen Patienten im CKD-Stadium 4 eine eGFR von 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion auf (4).</p> <p>e: Gemäß international anerkannter Kriterien weisen Patienten im CKD-Stadium 5 eine eGFR &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und damit ein Nierenversagen auf (4).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Durch die **IPD Metaanalyse** aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF kann die Aussage zum Zusatznutzen von Dapagliflozin für ein, hinsichtlich der vorliegenden Nierenparameter und Komorbiditäten, breiteres Kollektiv an CKD-Patienten getroffen werden. So wurden im Rahmen der DAPA-CKD Studie Patienten mit einer eGFR  $\geq 25$ -< 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer Albuminurie  $\geq 200$  mg/g eingeschlossen, die unterschiedliche Komorbiditäten wie T2DM, Hypertonus und Dyslipidämie aufweisen. In den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF wurden die CKD-Subpopulationen in Anlehnung an die KDIGO-Leitlinie selektiert, und für die Studie DECLARE-TIMI 58 CKD-Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder einer Albuminurie > 30 mg/g untersucht, bei denen gleichzeitig auch ein T2DM vorlag, während in der DAPA-HF Studie Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> betrachtet wurden, bei denen gleichzeitig eine Herzinsuffizienz vorlag.

Die Ergebnisse zu den insgesamt 12.128 CKD-Patienten der drei Studien waren dabei stets gleichgerichtet und über alle drei Studien homogen, sodass die Ergebnisse metaanalytisch ausgewertet wurden. Tabelle 4-2 zeigt die Studienergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens für die IPD Metaanalyse aus Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studien und den CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und der DAPA-HF.

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der IPD Metaanalyse (Gesamtpopulation aus DAPA-CKD und CKD-Subpopulationen aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF)

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<b>Veränderung der Mortalität<sup>c</sup></b>		
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	HR: 0,78 [0,70; 0,88]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	HR: 0,50 [0,20; 1,23]; p = 0,1314	Kein Zusatznutzen belegt
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	HR: 0,87 [0,75; 1,02]; p = 0,0797	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur Mortalität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>		
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,71 [0,63; 0,79]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	HR: 0,71 [0,64; 0,78]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod	HR: 0,56 [0,47; 0,66]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	HR: 0,69 [0,53; 0,90]; p = 0,0067	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,52 [0,43; 0,63]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD)	HR: 0,67 [0,54; 0,84]; p = 0,0005	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	HR: 0,69 [0,53; 0,91]; p = 0,0088	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	HR: 0,68 [0,52; 0,90]; p = 0,0074	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	HR: 0,37 [0,10; 1,39]; p = 0,1411	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur renalen Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>		
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,76 [0,68; 0,85]; p < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,67 [0,57; 0,78]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	HR: 0,94 [0,79; 1,12]; p = 0,5059	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	HR: 0,98 [0,80; 1,20]; p = 0,8348	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur kardiovaskulären Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Gesamthospitalisierungen</b>		
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache	HR: 0,88 [0,83; 0,93]; p < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	RR: 0,97 [0,95; 1,00]; p = 0,0407	Kein klinisch relevanter Unterschied
Anteil an Patienten mit schweren UE	RR: 0,93 [0,87; 0,99]; p = 0,0157	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit SUE	RR: 0,92 [0,88; 0,96]; p = 0,0002	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 1,03 [0,91; 1,16]; p = 0,6838	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 0,86 [0,72; 1,03]; p = 0,0954	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	RR: 0,81 [0,72; 0,91]; p = 0,0003	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>		
Anteil an Patienten mit Volumenmangel	RR: 1,20 [1,03; 1,39]; p = 0,0213	Kein klinisch relevanter Unterschied
Anteil an Patienten mit renalen Ereignissen	RR: 0,83 [0,74; 0,93]; p = 0,0008	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Anteil an Patienten mit schweren Hypoglykämien	RR: 0,60 [0,42; 0,85]; p = 0,0047	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit diabetischen Ketoazidosen	RR: 0,69 [0,42; 1,14]; p = 0,1454	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Genitalinfektionen	RR: 3,49 [2,33; 5,23]; p < 0,0001	Beleg für einen geringeren Nutzen <sup>d</sup>
Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Amputation führen	RR: 0,90 [0,69; 1,16]; p = 0,4081	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<b>UE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,85 [0,79; 0,91]; p < 0,0001	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,80 [0,73; 0,88]; p < 0,0001	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,91 [0,84; 0,98]; p = 0,0166	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,86 [0,77; 0,96]; p = 0,0054	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>SUE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen PT Herzinsuffizienz	RR: 0,75 [0,64; 0,88]; p = 0,0004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,81 [0,67; 0,98]; p = 0,0284	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,87 [0,78; 0,96]; p = 0,0064	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT Pneumonie	RR: 0,80 [0,65; 0,97]; p = 0,0249	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,72 [0,60; 0,87]; p = 0,0006	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,73 [0,62; 0,86]; p = 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT Akute Nierenschädigung	RR: 0,78 [0,61; 0,99]; p = 0,0453	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,71 [0,58; 0,86]; p = 0,0006	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit zum Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5). Es werden nur Ergebnisse dargestellt, für die eine ausreichende Homogenität (<math>p &gt; 0,05</math>) zwischen den Studien in der IPD Metaanalyse vorlag.</p> <p>a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.</p> <p>b: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die <i>Wald</i>-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen.</p> <p>c: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>d: In den Behandlungsgruppen hauptsächlich nicht-schwerwiegende Ereignisse beobachtet. Bezüglich der schwerwiegenden Genitalinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,80 [0,35; 9,25]; <math>p = 0,4790</math>). Hierbei trat in der Dapagliflozin + SoC Behandlungsgruppe bei lediglich 5 Patienten (0,1 %) und in der Placebo + SoC Behandlungsgruppe bei lediglich 2 Patienten (0,0 %) ein Ereignis auf.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

## Bewertung der Endpunktergebnisse der DAPA-CKD Studie und der IPD Metaanalyse

### Mortalität

Für die **Gesamtmortalität** zeigt sich in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,687 [0,533; 0,885];  $p = 0,003$ ). Im Verlauf der ca. zweijährigen Behandlung mit Dapagliflozin + SoC (mediane Expositionsdauer: 27,3 Monate) verstarben in der DAPA-CKD Studie insgesamt 101 Patienten (4,7 %). Unter einer Behandlung mit Placebo + SoC verstarben hingegen über den gleichen Zeitraum (mediane Expositionsdauer: 27,0 Monate) 146 Patienten (6,8 %). Dies entspricht einer für die Indikation bislang unerreichten 31,3%igen relativen Risikoreduktion und stellt eine große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, dar. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC.

Auch im Hinblick auf die **kardiovaskuläre Mortalität** zeigt sich in der **DAPA-CKD Studie** ein Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC. So verstarben 65 Patienten (3,0 %) des Interventionsarms mit Dapagliflozin + SoC aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, wohingegen 80 Patienten (3,7 %) des Kontrollarms mit Placebo + SoC aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse verstarben. Somit zeigt sich ein numerischer Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens kardiovaskulärer Todesfälle, welcher jedoch anhand der Effektschätzer nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen ist (HR [95 %-KI]: 0,809 [0,583; 1,122];  $p = 0,203$ ).

Hinsichtlich der **renalen Mortalität** wurden in der **DAPA-CKD Studie** im Interventionsarm bei 2 Patienten (< 0,1 %) renale Todesfälle und im Kontrollarm bei 6 Patienten (0,3 %) renale Todesfälle beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,343 [0,069; 1,701]; p = 0,170).

Die Ergebnisse der **metaanalytischen Zusammenfassung** auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) aller CKD-Patienten aus der DAPA-CKD und der CKD-Subpopulationen aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen den für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteil im Hinblick auf die Mortalität. So zeigte sich für die Gesamtmortalität der **IPD Metaanalyse** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber der Vergleichsgruppe (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,70; 0,88]; p < 0,0001). Dies entspricht einer 22%igen relativen Risikoreduktion. Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** ergibt sich in der IPD Metaanalyse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC. Für die Endpunkte zur renalen und kardiovaskulären Mortalität besteht ein numerischer Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

### **Gesamtfazit Mortalität**

Bei CKD-Patienten steigt mit zunehmendem Verlust der Nierenfunktion das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen um etwa 38 %, und für einen frühzeitigen Tod um etwa 68 % an (6-8). Die Wahrscheinlichkeit für CKD-Patienten frühzeitig zu versterben ist dabei letztlich sogar höher als in das Stadium einer End Stage Renal Disease (ESRD) überzugehen (4, 8, 9). Bislang waren keine Therapien für die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, zugelassen, die zu einer patientenrelevanten Verlangsamung der Krankheitsprogression bzw. deutlichen Reduktion der Mortalität führen. Die CKD ist nach wie vor mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung verbunden.

Mit Dapagliflozin ist erstmalig ein Medikament zur übergeordneten Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, verfügbar, welches der kontinuierlichen Verschlechterung der Nierenfunktion und der Progression der Erkrankung entgegenwirkt und das Risiko für den frühzeitigen Tod von CKD-Patienten signifikant reduziert. Die in der DAPA-CKD Studie gezeigte 31,3%ige relative Risikoreduktion für die Gesamtmortalität, die sich zudem auch im Rahmen der IPD Metaanalyse aller CKD-Patienten aus den Studien DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigt, stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, dar.

Bezüglich der **Reduktion der Mortalität** ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

## **Morbidität**

### **Renale Morbidität**

In der Studie **DAPA-CKD** wurde die renale Morbidität unter anderem anhand kombinierter renaler Endpunkte untersucht, die sich aus verschiedenen relevanten Einzelkomponenten zusammensetzen.

Für die **Zeit bis zum Erreichen des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod** zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,606 [0,507; 0,725];  $p < 0,001$ ). Das Ergebnis entspricht einer 39,4%igen relativen Risikoreduktion und stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** aus DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen den für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteil im Hinblick auf die renale Morbidität. So zeigte sich für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod** ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,63; 0,79];  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einer 29%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich in der IPD Metaanalyse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Hinsichtlich des kombinierten renalen Endpunktes der **Zeit bis zum Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache** konnte in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,615 [0,521; 0,727];  $p < 0,001$ ). Dies entspricht einer 38,5%igen relativen Risikoreduktion und stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

In der **IPD Metaanalyse** konnte für die **Zeit bis zum Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,64; 0,78];  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einer 29%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich in der IPD Metaanalyse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod** konnte in der **DAPA-CKD Studie** ebenfalls ein signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,556 [0,452; 0,684];  $p < 0,001$ ). Die relative Risikoreduktion von 44,4 % stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Bezüglich der **Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod** aus der **IPD Metaanalyse** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,47; 0,66];  $p < 0,0001$ ). Die relative Risikoreduktion von 44 % stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Der Unterschied von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus **Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod** ist in der **DAPA-CKD Studie** ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,662 [0,489; 0,896];  $p = 0,007$ ). Die relative Risikoreduktion von 43,8 % stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

In der **IPD Metaanalyse** zeigte sich für die **Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod** ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,90];  $p = 0,0067$ ). Dies entspricht einer 31%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Bezüglich der Einzelkomponente **zum Erreichen einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR** liegt in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (HR [95 %-KI]: 0,534 [0,423; 0,672];  $p < 0,001$ ). Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Auch in der **IPD Metaanalyse** konnte für die Einzelkomponente erstes **Erreichen einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,43; 0,63];  $p < 0,0001$ ). Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Zudem erreichten in der **DAPA-CKD Studie** signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC eine **Niereninsuffizienz im Endstadium bzw. ESRD** (HR [95 %-KI]: 0,644 [0,505; 0,822];  $p < 0,001$ ). Das Ergebnis entspricht einer 35,6%igen relativen Risikoreduktion. Die Verlangsamung, bzw. Vermeidung des Fortschreitens der Niereninsuffizienz in ein Endstadium ist von hoher Patientenrelevanz, da mit dem Nierenfunktionsverlust das Risiko für den frühzeitigen Tod signifikant erhöht wird und die Verschlechterung des Gesundheitszustandes häufig nur mittels chronischer Dialyse-Behandlung oder einer Nierentransplantation behandelt werden kann, was wiederum maßgeblich die Lebensqualität der betroffenen Patienten beeinflusst. Auf Basis der in der DAPA-CKD Studie gezeigten signifikanten Reduktion des Risikos für das Erreichen einer ESRD ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Auch in der **IPD Metaanalyse** konnte für die **Zeit bis zur ESRD** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR: 0,67 [0,54; 0,84];  $p = 0,0005$ ), was einer 33%igen relativen Risikoreduktion entspricht. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Entsprechend den Kriterien zur Definition einer ESRD wurde in der **DAPA-CKD Studie** auch die Zeit bis zu einer anhaltenden eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  bzw. bis zu einer chronischen Dialyse-Behandlung bzw. bis zum Erhalt eines Nierentransplants untersucht. Hinsichtlich des **Erreichens einer anhaltenden eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$**  zeigte sich in der DAPA-CKD Studie ein statistisch signifikanter Vorteil unter Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,505; 0,884];  $p = 0,004$ ). Dies entspricht einer 33,2%igen relativen Risikoreduktion und ergibt einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Überdies konnte auch für die **Zeit zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung** in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,660 [0,485; 0,899];  $p = 0,008$ ) gezeigt werden. Dies entspricht einer 34%igen relativen Risikoreduktion für die Notwendigkeit einer chronischen Dialyse-Behandlung. Es ergibt sich auch hier ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen für die **Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants** konnte für diesen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden.

In der **IPD Metaanalyse** konnte für die Zeit bis zum **Erreichen einer anhaltenden eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$**  ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil unter Dapagliflozin + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,91];  $p = 0,0088$ ). Dies entspricht einer 31%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Auch für den Endpunkt Zeit bis zum **Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung** konnte in der **IPD Metaanalyse** ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gezeigt werden (HR: 0,68 [0,52; 0,90];  $p = 0,0074$ ). Dies entspricht einer 32%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Die Vermeidung der Verschlechterung der Nierenfunktion hin zu einem CKD-Stadium 4 oder CKD-Stadium 5 ist von hoher Patientenrelevanz, da damit das Auftreten schwerer Symptome sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht. Für das **Erreichen eines CKD-Stadiums 4** konnte in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,636 [0,490; 0,825];  $p < 0,001$ ). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT im Sinne einer Verlangsamung der Krankheitsprogression. Für das **Erreichen eines CKD-Stadiums 5** konnte ebenfalls ein signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,700 [0,533; 0,919];  $p = 0,010$ ). Auch hier ergibt sich für die Verlangsamung der Krankheitsprogression ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Alle zusätzlich durchgeführten, unterstützenden Analysen in der DAPA-CKD Studie, insbesondere zur Veränderung der eGFR, sowie zur Veränderung der UACR und Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Wertes, zeigen gleichgerichtete, statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Dapagliflozin + SoC und bestätigen den eindeutigen Vorteil gegenüber Placebo + SoC in Bezug auf die Verbesserung der renalen Morbidität.

#### **Fazit Veränderung der renalen Morbidität**

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Veränderung der renalen Morbidität zeigt sich, dass im Vergleich zur zVT durch die Behandlung mit Dapagliflozin erstmalig eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei der direkten Behandlung der CKD nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse der DAPA-CKD Studie, sowie der IPD Metaanalyse verdeutlichen, dass nicht nur das Risiko für den frühzeitigen Tod durch die Behandlung mit Dapagliflozin + SoC signifikant reduziert werden kann, sondern auch die Progression der Erkrankung im Sinne einer fortschreitenden Verschlechterung der Nierenfunktion, verbunden mit einem erheblich reduzierten Risiko für eine Niereninsuffizienz im Endstadium mit Dialysepflicht und dem Bedarf einer Nierentransplantation, nachgewiesen werden konnte. Dies stellt eine bislang unerreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

In Bezug auf die **Verbesserung der renalen Morbidität** ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

## Kardiovaskuläre Morbidität

Aufgrund einer verringerten Nierenfunktion weisen CKD-Patienten ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, wie beispielsweise das Auftreten einer Herzinsuffizienz auf. In der Studie DAPA-CKD wurde die kardiovaskuläre Morbidität anhand des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts aus den Komponenten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod untersucht (die Ergebnisse der Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod wurden im Abschnitt zur Mortalität beschrieben).

In der **DAPA-CKD Studie** hatten unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC statistisch signifikant weniger Patienten ein Ereignis des **kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod** als unter Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,711 [0,549; 0,919];  $p = 0,009$ ). Das Ergebnis entspricht einer 28,9%igen relativen Risikoreduktion und einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für die Einzelkomponente **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,510 [0,343; 0,759];  $p < 0,001$ ). Dies entspricht einer 49%igen relativen Risikoreduktion. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz gehen mit einer solch starken Verschlechterung der Erkrankung einher, dass der Patient stationär behandelt werden muss. Sie stellen schwerwiegende Ereignisse dar, insbesondere da sie mit einer drastischen Verschlechterung der Symptomatik und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen. Die Vermeidung einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ist von hoher klinischer Relevanz und sollte bei CKD-Patienten vor dem Hintergrund der bereits deutlich verschlechterten Prognose vermieden werden. Auf Basis der signifikanten Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen aus der DAPA-CKD Studie ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** aus DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen den für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteil im Hinblick auf die kardiovaskuläre Morbidität. So zeigte sich für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des **kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod** (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,68; 0,85];  $p < 0,0001$ ) in der IPD Metaanalyse ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT. Dies entspricht einer 34%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Auch für die **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigte sich in der **IPD Metaanalyse** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,57; 0,78];  $p < 0,001$ ). Dies entspricht einer 33%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### **Fazit Veränderung der kardiovaskulären Morbidität**

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Veränderung der kardiovaskulären Morbidität zeigt sich, dass im Vergleich zur zVT durch die Behandlung mit Dapagliflozin eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer deutlichen Reduktion von kardiovaskulär bedingten Ereignissen nachgewiesen werden konnte. Dies ist in der vorliegenden Indikation besonders relevant, da etwa 50 % der Patienten mit CKD bereits vor der Progression in eine ESRD an kardiovaskulären Ereignissen versterben (8, 10-12).

In Bezug auf die **Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität** zeigen sich auf Basis der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie, sowie der IPD Metaanalyse konsistente Behandlungseffekte zugunsten von Dapagliflozin. In der Gesamtschau ergibt sich für die kardiovaskuläre Morbidität ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### **Gesamthospitalisierungen**

Aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion und der damit einhergehenden Komorbiditäten und Folgeerkrankungen ist bei CKD-Patienten das Risiko einer Hospitalisierung um das bis zu Dreifache erhöht (8). Hospitalisierungen stellen eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten in seinen alltäglichen Aktivitäten und damit seiner Lebensqualität dar. Die Vermeidung von Hospitalisierungen ist somit ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der CKD.

Für die **Gesamthospitalisierungen** zeigt sich in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,74; 0,93];  $p = 0,0011$ ). Es wird eine im Vergleich zur zVT deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt, somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamthospitalisierungen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC.

In der **IPD Metaanalyse** konnte für die **Gesamthospitalisierungen** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil unter Dapagliflozin + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,83; 0,93];  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einer 12%igen relativen Risikoreduktion. Für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### **Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS**

Bei der CKD handelt es sich um eine kontinuierlich fortschreitende Erkrankung. Das Therapieziel ist es die Progression der Niereninsuffizienz zu verlangsamen bzw. aufzuhalten und dadurch eine weitere Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes und eine Verschlechterung der belastenden Krankheitssymptome zu verhindern.

Gemessen anhand des EQ-5D VAS wurde in der **DAPA-CKD Studie** bei signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC eine **Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte** im Vergleich zu Patienten unter Behandlung mit Placebo + SoC beobachtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 0,879 [0,794; 0,973];  $p = 0,012$ ). Aufgrund des progressiven Charakters der CKD verschlechtert sich der Gesundheitszustand der Patienten in der Regel kontinuierlich. Durch die Behandlung mit Dapagliflozin wird die Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgehalten, wodurch eine im Vergleich zur zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt wird. Hieraus ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### **Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0**

Ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der CKD ist es die Progression des Nierenfunktionsverlusts zu verlangsamen bzw. aufzuhalten und dadurch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine sich verschlechternde Symptomatik zu vermeiden. Die Symptomatik der chronischen Niereninsuffizienz geht in späten Stadien mit zum Teil schwerwiegenden Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von CKD-Patienten einher, wohingegen die frühen Stadien des Nierenfunktionsverlusts häufig auch symptomlos verlaufen können. In der DAPA-CKD Studie wurden die Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des krankheitsspezifischen KDQOL™-36 erhoben, welcher die physischen und mentalen Auswirkungen, die Krankheitslast der Niereninsuffizienz, sowie die Symptome, Probleme und die Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben, untersucht.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich für die **Verschlechterung der KDQOL™-36-Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ um mindestens 15 Punkte** ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil unter Dapagliflozin + SoC (RR [95%-KI]: 0,870 [0,766; 0,987];  $p = 0,030$ ). Mit 17,1 % (367 Patienten) haben signifikant weniger Patienten unter Dapagliflozin + SoC eine krankheitsbedingte Verschlechterung ihres alltäglichen Lebens berichtet als unter Placebo + SoC mit 19,6 % (422 Patienten). Der Unterschied von 15 Punkten stellt eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für die weiteren Domänen des KDQOL („Veränderung der PCS-Ausgangswerte“, „Veränderung der MCS-Ausgangswerte“, sowie „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“) konnte unter Dapagliflozin + SoC zudem eine im Vergleich zu Placebo weniger starke Verschlechterung um 15 Punkte gezeigt werden. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-80).

Die MMRM-basierte Auswertung der stetigen Veränderung des KDQOL zeigt über alle Domänen einen numerischen Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (Tabelle 4-81).

Dies zeigt, dass unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC die gesundheitsbezogene Lebensqualität von CKD-Patienten hinsichtlich der „**Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben**“ signifikant verbessert werden kann, und für weitere Domänen eine insgesamt längere Zeit mit erhaltener gesundheitsbezogener Lebensqualität ermöglicht wird.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KDQOL™-36 war nicht möglich, da in den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF der KDQOL™-36 nicht erhoben wurde.

### **Nebenwirkungen**

Um das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin in der Indikation CKD zu untersuchen, werden die im Rahmen der DAPA-CKD Studie und den supportiven Studien erhobenen unerwünschten Ereignisse (UE) herangezogen. In der **DAPA-CKD Studie** wurden bei den nicht-schwerwiegenden UE Ereignisse erfasst, die als UE von speziellem Interesse (UESI) eingestuft wurden, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, sowie UE, die zum Abbruch der Therapie oder zu einer Dosisreduktion führten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingestuft und dementsprechend die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens maximal als Hinweis eingestuft. Die Erfassung der schwerwiegenden UE (SUE) und UESI ist hiervon nicht betroffen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig eingestuft.

### **Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) - Gesamtraten**

Im Rahmen der **DAPA-CKD Studie** zeigte sich für die **Gesamtrate der UE** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,950 [0,904; 0,999];  $p = 0,044$ ). Das Ergebnis ist allerdings nicht klinisch relevant. Für die **schweren UE**, und die **Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch** geführt haben, zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die **Gesamtrate der SUE** zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,881 [0,803; 0,967];  $p = 0,007$ ). Dies entspricht einer 11,9%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Hinsichtlich der **Gesamtrate der SUE ohne krankheitsbezogene UE** konnte in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,883 [0,803; 0,970];  $p = 0,009$ ). Die Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die zusätzlich zu den ausschließlich positiven Effekten von Dapagliflozin hinsichtlich der Reduktion der Gesamtmortalität, sowie der renalen und kardiovaskulären Morbidität gezeigt wurde, stellt eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Hinsichtlich der **Gesamtrate von UE, die zum Tod geführt haben**, liegt in der **DAPA-CKD Studie** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,730 [0,543; 0,981];  $p = 0,036$ ). Dies entspricht einer 27%igen relativen Risikoreduktion. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** der DAPA-CKD Studie und der CKD-Patienten aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen die für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteile im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Für die **Gesamtrate der schweren UE** zeigte sich in der IPD Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC auf (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,87; 0,99];  $p = 0,0157$ ). Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Auch hinsichtlich der **Gesamtrate der SUE** konnte in der **IPD Metaanalyse** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,88; 0,96];  $p = 0,0002$ ). Analog zum Ergebnis der DAPA-CKD Studie ergibt sich hieraus ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für die **Gesamtrate an UE, die zum Tod geführt haben**, liegt in der **IPD Metaanalyse** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,72; 0,91];  $p = 0,0003$ ). Dies entspricht einer 19%igen relativen Risikoreduktion im Vergleich zum Kontrollarm an einem UE zu versterben. Für diesen Endpunkt ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

### **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)**

Neben den Gesamtraten wurden im Rahmen der **DAPA-CKD Studie** auch UE von besonderem Interesse erfasst. Für jegliche Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,429 [1,088; 1,876];  $p = 0,010$ ) sowie nicht-schwere Ereignisse des UESI „**Volumenmangels**“ (RR [95 %-KI]: 1,487 [1,123; 1,969];  $p = 0,005$ ) wurden in der DAPA-CKD Studie statistisch signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC beobachtet. Dieser Unterschied konnte nicht für die schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse des UESI Volumenmangels beobachtet werden. Demnach ist das Ergebnis als nicht klinisch relevant zu bewerten. Die **IPD Metaanalyse** zeigt für das UESI „**Volumenmangel**“ ebenfalls statistisch signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 1,20 [1,03; 1,39];  $p = 0,0213$ ). Auch hier zeigte sich der Unterschied lediglich für jegliche Ereignisse und nicht-schwere Ereignisse, während für die schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse des UESI Volumenmangels kein signifikanter Unterschied beobachtet wurde. Demnach ist das Ergebnis als nicht klinisch relevant zu bewerten.

Für das UESI „**renale Ereignisse**“ zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo+ SoC (RR [95 %-KI]: 0,852 [0,688; 1,055];  $p = 0,142$ ). In der **IPD Metanalyse** konnte hingegen für das UESI „**renale Ereignisse**“ (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,74; 0,93];  $p = 0,0008$ ) ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden. Dies entspricht einer 17%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für das UESI „**schwere Hypoglykämien**“ zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,500 [0,264; 0,947];  $p = 0,030$ ). Dies entspricht einer 50%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Auch in der **IPD Metaanalyse** konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC für das UESI „**schwere Hypoglykämien**“ gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,60 [0,42; 0,85];  $p = 0,0047$ ), was einer 40%igen relativen Risikoreduktion und einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen entspricht**.

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit „**UE, die zu einer Amputation führten**“ und des Anteils an Patienten mit einer **diabetischen Ketoazidose** traten weder in der **DAPA-CKD Studie** noch in der **IPD Metaanalyse** statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Für das UESI „**Genitalinfektionen**“ wurden in der **IPD Metaanalyse** signifikant häufiger Ereignisse beobachtet (RR [95 %-KI]: 3,49 [2,33; 5,23];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied konnte jedoch nicht für die schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse beobachtet werden.

### **Auftreten von UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT**

In der **DAPA-CKD Studie** konnten hinsichtlich der UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin + SoC für die **SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“**, die **PT „Anämie“**, die **SOC „Herzerkrankungen“**, das **PT „Vorhofflimmern“**, das **PT „glomeruläre Filtrationsrate vermindert“**. In der **IPD Metaanalyse** konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin für die **SOC „Herzerkrankungen“**, die **SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“** und die **SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“** beobachtet werden.

Für die SOC und PT zu **schweren UE** konnten in der **DAPA-CKD Studie** keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden. In der **IPD Metaanalyse** wurde für die **SOC „Herzerkrankungen“ (schwere UE)** ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 0,86 [0,77; 0,96];  $p = 0,0054$ ). Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Bei den vollständig erfassten **SUE nach SOC und PT** zeigten sich im Rahmen der **DAPA-CKD Studie** ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + SoC für die folgenden Endpunkte:

- **SOC „Herzerkrankungen“** (RR [95 %-KI]: 0,703 [0,566; 0,875];  $p = 0,001$ ). Dies entspricht einer 29,7%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **PT „Pneumonie“** (RR [95 %-KI]: 0,621 [0,411; 0,937];  $p = 0,022$ ). Dies entspricht einer 37,9%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“** (RR [95 %-KI]: 0,587 [0,406; 0,847];  $p = 0,004$ ). Dies entspricht einer 41,3%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“** (RR [95 %-KI]: 0,748 [0,587; 0,954];  $p = 0,019$ ). Dies entspricht einer 25,2%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** der DAPA-CKD Studie und der CKD-Patienten aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen die für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteile hinsichtlich der **SUE nach SOC und PT**. Auch in der IPD Metaanalyse zeigten sich ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + SoC für die folgenden SOC und PT (es werden nur Ergebnisse aufgeführt, bei denen eine hinreichende Homogenität ( $p > 0,05$ ) zwischen den Studien in der IPD Metaanalyse vorlag):

- **PT „Herzinsuffizienz“** (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,64; 0,88]; p = 0,0004). Dies entspricht einer 25%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**
- **SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“** (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,78; 0,96]; p = 0,0064). Dies entspricht einer 13%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**
- **PT „Pneumonie“** (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,65; 0,97]; p = 0,0249). Dies entspricht einer 20%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**
- **SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“** (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,60; 0,87]; p = 0,0006). Dies entspricht einer 28%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**
- **SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“** (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,62; 0,86]; p = 0,0001). Dies entspricht einer 27%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**
- **PT „Akute Nierenschädigung“** (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,61; 0,99]; p = 0,0453). Dies entspricht einer 22%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**
- **SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“** (RR [95 %-KI]: 0,71 [0,58; 0,86]; p = 0,0006). Dies entspricht einer 29%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**
- **SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“** (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,67; 0,98]; p = 0,0284). Es ergibt sich **ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Die Ergebnisse der Sicherheitsanalysen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

### **Gesamtfazit zur Sicherheit**

Die **DAPA-CKD Studie** sowie die **IPD Metaanalyse** zeigen für eine Vielzahl von Endpunkten aus der Kategorie UE signifikante und klinisch relevante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin + SoC. Das Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens ist dabei in vielen Fällen mindestens beträchtlich. Insbesondere für die SUE und schweren UE zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin. Betrachtet man die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial, so zeigen sich beträchtliche Vorteile bei den Gesamtraten der SUE, der Gesamtrate an UE, die zum Tod geführt haben, dem UESI „schwere Hypoglykämien“, sowie einer Reihe von SUE nach SOC und PT, insbesondere das SOC „Herzerkrankungen“, das SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, das SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, sowie das PT „Pneumonie“. Für die IPD Metaanalyse konnte zusätzlich ein Vorteil hinsichtlich der SUE für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, für das PT „Herzinsuffizienz“, für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und für das PT „akute Nierenschädigung“ gezeigt werden.

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich ist und im Einklang mit früheren Ergebnissen aus Studien mit Dapagliflozin steht. Aufgrund der relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der UE, sowohl auf Basis der Ergebnisse der **DAPA-CKD Studie** als auch der **IPD Metaanalyse** der DAPA-CKD Studie und der CKD-Patienten aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** zeigen keine relevanten Effektunterschiede in den bewerteten Subgruppen. Belege für eine Interaktion treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der **DAPA-CKD Studie** zeigte sich hinsichtlich der **Reduktion der Gesamtmortalität** ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit Dapagliflozin, dessen Ausmaß als erheblicher Zusatznutzen einzustufen ist.

Zudem zeigen sich erhebliche Vorteile bei den **renalen Morbiditätsendpunkten** der **DAPA-CKD Studie** aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod bzw. Tod jeglicher Ursache bzw. unter Ausschluss kardiovaskulärer Mortalität, sowie für das Erreichen einer ESRD inkl. der Subkategorien anhaltende eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und chronische Dialyse-Behandlung, sowie für die  $\geq 50\%$ ige Reduzierung der eGFR, und Erreichen des CKD-Stadiums 4 und 5. Auch hinsichtlich der **kardiovaskulären Morbidität**, operationalisiert durch den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, sowie den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod, konnte ein signifikanter Vorteil von erheblichem Ausmaß zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden.

Die in der **DAPA-CKD Studie** und **IPD Metaanalyse** gezeigte erhebliche Reduktion der renalen und kardiovaskulären Morbidität durch Dapagliflozin ist insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und Therapiesituation hervorzuheben. Die progressive Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht das Risiko für den frühzeitigen Tod signifikant und kann bei CKD-Patienten überdies zu schwerwiegenden Symptomen führen, die wiederum lebensbedrohlich für den Patienten sein können. Insbesondere das Fortschreiten der Erkrankung zur ESRD mit Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) erhöht das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse sowie an diesen zu versterben (6-8). Bislang waren keine Therapien für die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, zugelassen, die zu einer zufriedenstellenden Verlangsamung der Krankheitsprogression bzw. deutlichen Reduktion der Mortalität führen. Mit Dapagliflozin steht erstmals eine prognoseverbessernde Therapieoption mit Überlebensvorteil zur Verfügung, für die im Rahmen der Zulassungsstudie DAPA-CKD eine bislang unerreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich der Gesamtmortalität, sowie der renalen und kardiovaskulären Morbidität nachgewiesen wurde.

Im Einklang mit Ergebnissen aus früheren Studien ist die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich. In der Gesamtschau der UE der **DAPA-CKD Studie**, sowie der **IPD Metaanalyse** aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Patienten aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF, zeigen sich überwiegend Vorteile für Dapagliflozin gegenüber der zVT, insbesondere für SUE, UE, die zum Tod geführt haben, sowie für einige UESI und SUE nach SOC und PT. Auch die Ergebnisse der Sicherheitsanalysen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

Insgesamt ist festzuhalten, dass auf Basis der Ergebnisse der **DAPA-CKD Studie**, sowie der **IPD Metaanalyse** aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Patienten, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der Niereninsuffizienz erhalten, durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin von einer erheblichen Reduktion der Gesamtsterblichkeit profitieren. Auch die Krankheitsprogression verlangsamt sich, was sich in der DAPA-CKD Studie neben dem Effekt auf die Mortalität insbesondere auch in einem signifikant geringeren Risiko des Erreichens einer ESRD, sowie von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, welche ihrerseits auch wieder prognoseverschlechternd sind, manifestiert. In der DAPA-CKD Studie konnte überdies eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich der Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (gemessen anhand des EQ-5D VAS), sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des KDQOL™-36) unter Dapagliflozin gezeigt werden. Unter Dapagliflozin wurden außerdem seltener unerwünschte Ereignisse, vor allem deutlich weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, beobachtet. In der Gesamtschau konnte durch die **DAPA-CKD Studie** gezeigt werden, dass der Vielzahl von Vorteilen keine klinisch relevanten Nachteile entgegenstehen. Die Ergebnisse der DAPA-CKD Studie werden durch die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigt.

Durch die Behandlung mit Dapagliflozin kann eine nachhaltige und in der vorliegenden Indikation bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine relevante Verringerung der Gesamtmortalität, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik, ein verbesserter allgemeiner Gesundheitszustand und eine verbesserte Lebensqualität, sowie eine bedeutsame Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen gezeigt werden. Mit Dapagliflozin steht damit nicht nur eine Therapie mit Überlebensvorteil, sondern auch eine neue prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung. Für die Behandlung der CKD mit Dapagliflozin ergibt sich im Vergleich zur zVT insgesamt **ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

## 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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*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.*

### Hintergrund

Dapagliflozin wurde als erster SGLT-2-Inhibitor zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer CKD zugelassen. Nach der Erstzulassung von Dapagliflozin im Jahr 2012 in der EU zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), der Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) im Jahr 2019, und der Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion am 3. November 2020, hat die Europäische Kommission eine entsprechende Zulassungserweiterung für den selektiven SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin zur Behandlung der CKD am 05. August 2021 erteilt.

**Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Modul 4 ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit sowie des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer CKD im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC). Die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT, einer dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechenden patientenindividuellen Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie oder Anämie. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte, die den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugeordnet werden können, herangezogen. Für die Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens werden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen berücksichtigt. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

***Patientenpopulation***

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, wobei es sich um die gemäß Fachinformation zugelassene Indikationsgebiet handelt (13).

***Intervention***

Die zu bewertende Intervention für den Nachweis des Zusatznutzens stellt die orale Behandlung mit Dapagliflozin dar. Diese wird in der zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich zusätzlich zu einer dem medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie der Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen (SoC) der CKD, verabreicht. Als Hintergrundtherapie gilt beispielsweise die Behandlung eines Diabetes mellitus, einer Hypertonie, einer Dyslipoproteinämie oder einer Anämie.

Eine Dosierung von 5 mg Dapagliflozin ist nur bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorgesehen und kann bei guter Verträglichkeit auf 10 mg erhöht werden (13).

***Vergleichstherapie***

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin wird als zVT eine patientenindividuelle Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz mit SoC + Placebo herangezogen. Dies entspricht der Festlegung des G-BA, der im Beratungsgespräch vom 27.07.2016 „eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen“ als zVT benannt hat (14).

Die Standardtherapie umfasst nach dem heutigen Stand der medizinischen Erkenntnisse und den entsprechenden Empfehlungen der Leitlinien zur Verbesserung der Prognose Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-I) oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) insofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind (4, 15). In einer Überprüfung der zVT im Anschluss an die *Positive Opinion* des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur für Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, benannte der G-BA in der Sitzung vom 13.07.2021 die zVT als „eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen“. Der G-BA bestätigte weiterhin, dass in der Indikation CKD die Behandlung mit ACE-I und ARBs dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht (16). Weitere Hinweise zu Behandlungsmaßnahmen einer patientenindividuellen Therapie von Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen der CKD sind Modul 3 Abschnitt 3.2.1 zu entnehmen.

### **Endpunkte**

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und/oder zur Arzneimittelsicherheit. Die einzelnen Endpunkte sind zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz, der innerhalb der zur Bewertung herangezogenen Studien verwendeten Operationalisierung und Validität in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert dargestellt.

### **Studientypen**

Zu den in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten ist eine Bewertung des Zusatznutzens anhand vergleichender Daten von RCT möglich. Die Nutzenbewertung erfolgte anhand von RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen, um den Behandlungseffekt in einer chronischen Indikation angemessen bewerten zu können.

## **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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

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

### **Population**

Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Dossier zugrunde liegenden Indikationserweiterung: erwachsene Patienten mit CKD.

### **Intervention**

Behandlung mit Dapagliflozin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich 10 mg oral) gemäß Fachinformation (13).

### **Vergleichstherapie**

Das Einschlusskriterium der Vergleichstherapie ergibt sich aus der vom G-BA festgelegten zVT einer patientenindividuelle Hintergrundtherapie der CKD unter besonderer Beachtung der relevanten Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Derzeit sind neben Dapagliflozin keine Therapien für die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, zugelassen. Die zVT umfasst demnach eine, nach den medizinischen Erkenntnissen und gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen, optimierte Therapie der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie oder Anämie.

### **Endpunkte**

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Effektivitäts- und/oder Sicherheitsendpunkte muss berichtet sein:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
  - Kardiovaskuläre Mortalität
  - Renale Mortalität
- Morbidität
  - Veränderung der renalen Morbidität
    - Bestätigte anhaltende  $\geq 50\%$  ige Reduzierung der eGFR
    - Nierenversagen bzw. ESRD

- Dialyse  $\geq 90$  Tage
- Nierentransplantation
- bestätigte anhaltende eGFR  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - Übergang in das CKD-Stadium 4 oder 5
- Veränderung der kardialen Morbidität
  - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
  - Schlaganfall
  - Myokardinfarkt
- Gesamthospitalisierungen
- Neudiagnose von Typ-2-Diabetes
- Veränderung des Kalium-Spiegels
- Allgemeiner Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- 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 (4, 15). Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

### **Studientyp**

Da die oben genannten Endpunkte nur im Rahmen von vergleichenden Studiendaten beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium zum Studientyp die Nutzenbewertung auf RCT ein. Dies begründet sich dadurch, dass RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit einer hohen Ergebnissicherheit einhergehen (17).

### **Studiendauer**

Da es sich bei der CKD um eine chronische, progressive Erkrankung handelt, werden ausschließlich Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen, um die Aussagesicherheit bezüglich des Behandlungseffektes besser bewerten zu können.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Studienpopulation</b>	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit CKD	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Übereinstimmung der Population mit der Fachinformation von Dapagliflozin ist erforderlich (13)
<b>Intervention</b>	Behandlung mit Dapagliflozin gemäß Zulassung	Keine Behandlung mit Dapagliflozin	Zielintervention der Nutzenbewertung muss gegeben sein
<b>Vergleichstherapie</b>	Eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Behandlung entspricht nicht der zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Angaben des G-BA (14, 16)
<b>Endpunkte</b>	Patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte der Nutzendimensionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> Sowie Bewertung von nicht validierten Laborparametern.	Auswahl der Nutzendimensionen nach den Angaben zu § 5 Absatz 2 AM-NutzenV (18)
<b>Studientyp</b>	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gem. den Angaben zu § 5 Absatz 3 VerfO; da methodisch adäquat durchgeführte RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind
<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, muss die Studiendauer mindestens 24 Wochen betragen, um adäquate Aussagen zum Behandlungseffekt treffen zu können

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Publikations- typ</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , <i>Konferenz-Abstract</i> oder <i>-Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> , unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen ist erforderlich
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.*

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der CKD erfolgte am 25.06.2021 über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® sowie in der Cochrane-Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane). Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Die Suche nach relevanten RCT erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung. Es wurden ausschließlich in deutscher oder englischer Sprache verfasste Publikationen berücksichtigt. Zum Ausschluss nicht kontrollierter, randomisierter Studien wurde für die Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene *Wong*-Filter eingesetzt. Zur Einschränkung der Suche auf den Studientyp RCT wurde in der Datenbank MEDLINE zudem der *Cochrane*-Filter verwendet.

Die vollständige Dokumentation der Suchstrategien ist in Anhang 4-A zu finden.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.*

Zur Identifikation von relevanten abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der CKD wurden zum Zeitpunkt 28.06.2021 die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* sowie die Registerplattform der WHO durchsucht. Ebenso wurden Suchen nach relevanten Treffern zu Dapagliflozin in der AMIce-Datenbank und im *Clinical Data* Suchportal der EMA durchgeführt. Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln vollzogen und an das jeweilige Studienregister angepasst.

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Dossiervorlage und sind im Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA durchsucht (Suchzeitpunkt: 29.06.2021). Die Suchstrategie beinhaltete Suchbegriffe zum Wirkstoffnamen (Dapagliflozin), Handelsnamen (Forxiga) sowie Synonyme (Farxiga, BMS-512148 und Edistride).

Die Suchbegriffe wurden für die Suche nach relevanten Studien auf Internetseite des G-BA verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Einschätzung zur Relevanz der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen sowie die in der Studienregistersuche identifizierten Studien erfolgte durch zwei unabhängige Personen. Bei abweichenden Einschätzungen wurde bei Bedarf zusätzlich eine dritte Person für die Bewertungsfindung konsultiert. Die Selektion der bei der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- und *Abstract*-Ebene. Alle Publikationen, die in diesem Schritt bereits eindeutig als nicht relevant eingestuft werden konnten, wurden ausgeschlossen. Anschließend wurden alle verbliebenen Publikationen einer erneuten Relevanzprüfung nach Durchsicht der Volltexte unterzogen. Eine Auflistung aller als Volltext gesichteten Publikationen und der ausgeschlossenen Publikationen inklusive Ausschlussgrund ist in Anhang 4-C abgelegt.

Hinsichtlich der in den Studienregistern identifizierten Studien wurde die Beurteilung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Eine Dokumentation der dabei ausselektierten Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D zu finden.

#### 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 eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studiendokumente (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll, Studienbericht und den Publikationen zur Studie).

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Es wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Aspekte zur Bewertung des Verzerrungspotenzials untersucht. Bei endpunktspezifischen Verzerrungen wurde jeder Endpunkt und ggf. jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfo 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 Prüfarztes
- 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 Verzerrungspotentials wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „*niedrig*“ oder „*hoch*“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „*hoch*“ oder „*niedrig*“ eingestuft.

Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial ist auszugehen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Bewertung berücksichtigt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Aus den für die Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert. Ausführliche Informationen bezüglich des jeweiligen Studienziels, der Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und den Studienteilnehmern (Patientenfluss, Anzahl der Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) sind gemäß der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E des Dossiers dokumentiert.

---

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

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

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Zudem findet sich eine detaillierte Beschreibung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien, der Interventionen und der Studienpopulation in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11. Die Studienergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1 beschrieben.

#### **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.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### **Charakterisierung der Studienpopulationen**

Zur Charakterisierung der Patientenpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten zusammengefasst. Folgende Faktoren werden dabei berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnizität, Region, Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen sowie die Diabetes-Behandlung vor Randomisierung, eGFR-Ausgangswert, UACR-Ausgangswert, Ätiologie der CKD, Vorliegen eines T2DM bei Studienbeginn, Ausgangswert systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpergröße, Körpergewicht, *Body Mass Index* (BMI), Rauchverhalten. Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) sowie als Spanne (Min; Max) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

#### **Darstellung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse der berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung dargestellt und vergleichend beschrieben.

Die im vorliegenden Dossier verwendete statistische Methodik beruht auf den prädefinierten Methoden aus den statistischen Analyseplänen. Weitere Details zur Methodik der Nachberechnungen, die zur Erfüllung der Anforderungen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V durchgeführt wurden, sind den statistischen Analyseplänen für Sekundäranalysen zum Nutzenbewertungsdossier zu entnehmen (19, 20).

Im Folgenden wird die im vorliegenden Dossier verwendete statistische Methodik allgemein beschrieben.

Daten zu Ereignis-Zeit (*Time-To-Event*, TTE)-Analysen werden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem Ereignis, Ereignisrate pro 100 Patientenjahre sowie als *Hazard Ratio* (HR) zusammengefasst. Für die HR werden die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle (KI) sowie die p-Werte dargestellt. Die Analysen werden auf Basis des *Full Analysis Sets* (FAS), das alle randomisierten Patienten umfasst, durchgeführt. Es wird ein *Cox-Proportional-Hazards*-Modell mit einem Faktor für die Behandlungsgruppe, stratifiziert nach Randomisierungsstratifikationsfaktoren und adjustiert bezüglich der eGFR zur *Baseline* verwendet. Bei der Analyse wird eine Zensierung von Patienten ohne ein primäres Ereignis angewendet. Zur Berechnung der p-Werte wird die Efron-Methode verwendet. Inferentielle Ergebnisse (p-Werte, Konfidenzintervalle) werden auch berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse weniger als 10 Ereignisse betrug. Zudem wurden zu den TTE-Analysen Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Daten zu binären Endpunkten bzw. kategoriellen Endpunkten werden für die FAS durch die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten mit dem Ereignis sowie das *Odds Ratio* (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) zwischen den Behandlungsarmen zusammengefasst. Die Effektschätzer OR, RR und ARR werden bestimmt durch:

- $OR = [P_{Dapa} / (1 - P_{Dapa})] / [P_{Placebo} / (1 - P_{Placebo})]$ , wobei ein Wert  $> 1$  anzeigt, dass die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses in der Dapagliflozin-Gruppe größer ist als in der Placebo-Gruppe.
- $RR = P_{Dapa} / P_{Placebo}$ , wobei ein Wert  $> 1$  anzeigt, dass die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses in der Dapagliflozin-Gruppe größer ist als in der Placebo-Gruppe.
- $ARR = P_{Dapa} - P_{Placebo}$ , wobei ein Wert  $> 0$  anzeigt, dass der Anteil an Patienten mit Ereignis in der Dapagliflozin-Gruppe größer ist als in der Placebo-Gruppe.

Binäre Endpunkte werden mittels logistischer Regression mit dem Behandlungsarm und dem jeweils zugehörigen Ausgangswert analysiert. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Bei kleinen Ereigniszahlen werden die p-Werte mittels des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Für die ARR werden 2-seitige 95 %-KI nach *Newcombe* berechnet.

Es werden keine separaten p-Werte für OR und ARR berechnet. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.

Die Analyse stetiger bzw. kontinuierlicher Endpunkte erfolgt Visiten-basiert und wird für das FAS durchgeführt. Deskriptive Zusammenfassungen der Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten werden pro Visite zusammen mit adjustierten MW über *Least-Square* MW (LS-MW) pro Behandlungsarm sowie adjustierte MW-Unterschiede (LS-MWD) und zugehörige zweiseitige 95 %-KI aus einem linearen Modell mit wiederholter Messung (*repeated measurement linear model*, MMRM) bereitgestellt. Zusätzlich wird der Anteil der nicht fehlenden Werte in Relation zur Anzahl der Patienten in der Studie pro Visite dargestellt. Das *repeated measurement linear*-Modell enthält den Behandlungsarm, Visiten, Visiten \* Behandlungsarm und die Messung zu *Baseline* als Kovariaten. Aus diesem Modell werden auch die p-Werte der Effekte von Visite \* Behandlungsarm dargestellt. Die adjustierten LS-MW für die Behandlungsarme werden über die Zeit nach Behandlungsarm grafisch aufgetragen, um das Muster des Zeitverlaufs des kontinuierlichen Endpunktes darzustellen. Die Anzahl der verfügbaren Werte pro Visite ist ebenfalls Teil dieser Abbildung.

Die Analyse von patientenberichteten Endpunkten (*Patient Reported Outcomes*, PRO) erfolgt Visiten-basiert und wird für das FAS durchgeführt. Dabei werden Responderanalysen mit einer Veränderung um 15 % der Skaleneinheiten gemäß den Vorgaben des IQWiG zur Auswertung von stetigen Variablen mittels Responderanalysen berechnet (1). Die statistische Auswertung erfolgt analog zu jener der binären Endpunkte. Um den Einfluss möglicher *Floor*- und *Ceiling*-Effekte bezüglich der Response zu untersuchen, werden zudem deskriptive Zusammenfassungen der PRO-Endpunkte durchgeführt, welche die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten zu folgenden Aspekten widerspiegeln:

- Fehlende Werte zu *Baseline*
- *Baseline*-Werte > 85 % des betrachteten Scores (*Ceiling*-Effekt: keine Response im Sinne einer Verbesserung möglich)
- *Baseline*-Werte < 15 % des betrachteten Scores (*Floor*-Effekt: keine Response im Sinne einer Verschlechterung möglich)
- Werte zu *Baseline* zwischen 15 % und 85 %

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerFO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen. Die Übersicht zu den Endpunkten, welche den vier Nutzendimensionen zugeordnet werden können, folgt untenstehend:

**Mortalität**

- Veränderung der Mortalität
  - Gesamtmortalität
  - Renale Mortalität
  - Kardiovaskuläre Mortalität

**Morbidität**

- Veränderung der renalen Morbidität
  - Kombiniertes renales Endpunkt mit den Komponenten bestätigte anhaltende  $\geq 50\%$ ige Reduzierung der eGFR, ESRD, renaler Tod oder kardiovaskulärer Tod sowie deren Einzelkomponenten
  - Kombiniertes renales Endpunkt mit den Komponenten bestätigte anhaltende  $\geq 50\%$ ige Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache sowie deren Einzelkomponenten
  - Kombiniertes renales Endpunkt mit den Komponenten bestätigte anhaltende  $\geq 50\%$ ige Reduzierung der eGFR, ESRD und renaler Tod sowie deren Einzelkomponenten
  - Kombiniertes renales Endpunkt mit den Komponenten chronische Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod sowie deren Einzelkomponenten
  - Übergang der Patienten in das CKD-Stadium 4 oder 5
- Veränderung der kardiovaskulären Morbidität
  - Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt mit den Komponenten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod sowie deren Einzelkomponenten
  - Myokardinfarkt
  - Schlaganfall
- Gesamthospitalisierungen
- Neudiagnose von T2DM
- Veränderung des Kalium-Spiegels
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36

### ***Nebenwirkungen***

- Auftreten von UE

Im Folgenden werden die Operationalisierung, Validität sowie Patientenrelevanz dieser Endpunkte detailliert beschrieben.

### **Mortalität**

#### Veränderung der Mortalität

Zur Bewertung der Mortalität in der Indikation CKD ist nicht nur die Veränderung der Gesamtmortalität, sondern auch die renale Mortalität aufgrund renaler Todesursachen sowie die kardiovaskuläre Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Todesursachen als schwerwiegende Ereignisse der progressiven Niereninsuffizienz sowie der Komorbiditäten der Patienten von zentraler Bedeutung. Im vorliegenden Nutzendossier werden folgende Endpunkte zur Mortalität betrachtet:

- Gesamtmortalität (Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache)
- Renale Mortalität (Zeit zwischen Randomisierung und renalem Tod)
- Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit zwischen Randomisierung und kardiovaskulärem Tod)

Dabei erfolgte im Rahmen der Studie eine zentrale Adjudizierung der Ereignisse zu Tod jeglicher Ursache, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod durch ein unabhängiges *Clinical Event Adjudication Committee* (2). Dabei wurden Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle gewertet (2). Die Veränderung der Mortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten und ist folglich als valide zu betrachten. Das Gesamtüberleben wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache erhoben. In die renale Mortalität fließen ausschließlich Todesfälle aufgrund renaler Ereignisse ein. Bei der CV-Mortalität wurde im Sinne eines konservativen Ansatzes der Tod aufgrund kardiovaskulärer oder unbekannter Ursache analysiert. Die Endpunkte werden mittels TTE-Analysen ausgewertet.

Die Mortalität ist per Definition patientenrelevant und die Verbesserung der Gesamtmortalität, gemessen anhand der Todesfälle jeglicher Ursache, ist gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (17, 18). In vorherigen Nutzenbewertungen von Dapagliflozin in der Indikation Diabetes mellitus sowie chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wurden die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre und die renale Mortalität von IQWiG und G-BA als patientenrelevant bewertet (21, 22).

## **Morbidität**

### Veränderung der renalen Morbidität

Die CKD ist eine progressive Erkrankung, bei der sich die Nierenfunktion kontinuierlich verschlechtert und schließlich so eingeschränkt ist, dass die Patienten ein irreversibles Nierenversagen bzw. eine Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD) mit potenzieller Dialysepflicht oder Nierentransplantation erleiden können. Die Verzögerung der renalen Krankheitsprogression ist von zentraler Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mit CKD. Die Veränderung der renalen Morbidität bzw. der renalen Symptomatik wird anhand der folgenden Parameter bewertet:

Die GFR ist ein anerkannter und versorgungsrelevanter Parameter zur Messung und Einschätzung der Nierenfunktion (4, 23). Eine Abnahme der GFR ist dabei indikativ für eine progressive CKD. Ein irreversibler Schaden der Nierenfunktion liegt bei einer GFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  vor, was auch mit einer ESRD bzw. einem terminalen Nierenversagen gleichgesetzt wird. Bei Verlaufsbeobachtungen kann zudem eine Veränderung der eGFR um z. B. 50 % des ursprünglichen Wertes als drastische Abnahme der Nierenfunktion betrachtet werden.

Zudem wird die eGFR verwendet, um die Schwere der CKD anhand der Nierenfunktion (Stadien G1 bis G5) zu klassifizieren (Abbildung 4-1). Dabei spiegeln die Stadien G1 und G2 eine normale bis leicht eingeschränkte Nierenfunktion wider, im Stadium G5 weisen die Patienten bereits eine ESRD auf (4).

Die renale Morbidität kann zudem durch die Schädigung der Niere anhand des Urin-Albumin-Kreatinin-Quotienten (*Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*; UACR), angegeben in mg/g Kreatinin, bewertet werden. Dabei wird der Albumingehalt im Urin ins Verhältnis zur Kreatininkonzentration derselben Urinprobe gesetzt. Albumin kann nur aufgrund einer Schädigung des Nierengewebes im Urin nachgewiesen werden (24). Dementsprechend ist auch das alleinige Vorliegen einer Albuminurie ( $\geq 30 \text{ mg/g}$ ) ein Marker für eine Niereninsuffizienz, auch wenn die GFR im Normalbereich liegt.

Sowohl die eGFR als auch die UACR sind indikativ zur Einschätzung des Risikos, unter renalen und kardiovaskulären Folgeerscheinungen zu leiden (4). Die Albuminurie und der Nierenfunktionsverlust, angezeigt durch die UACR und die GFR, werden daher als unabhängige Risikomarker für die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität betrachtet (25). Daher werden bei der Risikoeinschätzung der CKD-Patienten diese Marker gemäß internationalen Empfehlungen wie folgt berücksichtigt:

				Persistente Albuminurie-Kategorien Beschreibung und Bereich		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
				< 30 mg/g	30 – 300 mg/g (Mikro-albuminurie)	> 300 mg/g (Makro-albuminurie)
GFR-Kategorien (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Beschreibung und Bereich	G1	Normal oder hoch	≥ 90			
	G2	Leicht verringert	60 – 89			
	G3a	Leicht bis moderat verringert	45 – 59			
	G3b	Moderat bis stark verringert	30 – 44			
	G4	Stark verringert	15 – 29			
	G5	Nierenversagen	< 15			

	Niedriges Risiko (falls keine anderen Marker für Nierenerkrankungen/keine Niereninsuffizienz)
	Mäßig erhöhtes Risiko
	Erhöhtes Risiko
	Stark erhöhtes Risiko

Quelle: Nach der KDIGO-Leitlinie 2012 (4)

Abbildung 4-1: CKD-Klassifizierung mit Albuminurie und GFR zur Risikoeinschätzung

Eine CKD liegt per definitionem dann vor, wenn Patienten über mehr als drei Monate eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR ≥ 30 mg/g aufweisen oder wenn andere Befunde einen Nierenschaden anzeigen (basierend auf Anomalitäten im Harnsediment, Bildgebung oder Biopsie) (4).

Im vorliegenden Dossier wird die renale Morbidität der CKD-Patienten anhand folgender Aspekte operationalisiert und mittels TTE-Analysen bewertet:

- Kombiniertes renales Endpunkt mit den Komponenten bestätigte anhaltende ≥ 50%ige Reduzierung der eGFR, ESRD, renaler Tod oder kardiovaskulärer Tod sowie deren Einzel- und Subkomponenten
- Kombiniertes renales Endpunkt mit den Komponenten bestätigte anhaltende ≥ 50%ige Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache
- Kombiniertes renales Endpunkt mit den Komponenten bestätigte anhaltende ≥ 50%ige Reduzierung der eGFR, ESRD und renaler Tod
- Kombiniertes renales Endpunkt mit den Komponenten chronische Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod
- Übergang der Patienten in das CKD-Stadium 4 oder 5

Zudem werden ergänzend folgende Endpunkte untersucht:

- Stetige Veränderung der eGFR
- Prozentuale Veränderung der eGFR
- Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels (mit und ohne gleichzeitig verminderte eGFR)
- Stetige prozentuale Veränderung der UACR

Zu den im Rahmen der DAPA-CKD Studie identifizierten renalen Ereignissen des kombinierten renalen Endpunktes aus anhaltender  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod erfolgte hinsichtlich der anhaltenden Reduzierung der eGFR sowie dem Erreichen der ESRD (mit Ausnahme des Erhalts eines Nierentransplantates) keine Adjudizierung durch das unabhängige *Clinical Event Adjudication Committee* (2).

Die Stadieneinteilung der CKD erfolgt, wie oben beschrieben, anhand objektiver und international anerkannter Kriterien der KDIGO-Leitlinie (4). Das Erreichen der CKD-Stadien G4 oder G5 stellt dabei eine deutliche Verschlechterung der Erkrankung dar. Eine CKD in Stadium G4 zeigt eine stark fortgeschrittene Nierenfunktionsstörung und folglich eine ausgeprägte Progression der Erkrankung an. Im CKD-Stadium G5 ist bereits das terminale Nierenversagen eingetreten, sodass die Patienten auf Grund der unwiderruflich und vollständig geschädigten Nierenfunktion eine Nierenersatztherapie benötigen. Daher ist es das Ziel der Behandlung von CKD-Patienten, die Progression der Erkrankung und damit das Erreichen der CKD-Stadien G4 und G5 zu erheblich zu verlangsamen. In einem Beratungsgespräch am 29. Oktober 2020 wurde auch seitens des G-BA darauf hingewiesen, dass eine Niereninsuffizienz im CKD-Stadium G4 bzw. G5 einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt (26).

Der Serum-Kreatinin-Spiegel dient zur Abschätzung der Nierenfunktion, da Kreatinin physiologisch als Abbauprodukt des Energiestoffwechsels mit dem Harn ausgeschieden wird. In klinischen nephrologischen Studien ist die Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels ein anerkannter und valider Endpunkt (27, 28). Die Verdopplung spiegelt relevante Veränderungen der GFR wider und korreliert mit dem Entstehen einer ESRD (27). In Studien konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten mit einem Diabetes und einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Vergleich zu jenen Patienten, deren Serum-Kreatinin-Spiegel sich nicht verdoppelte, ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinsuffizienz, Herzinfarkt oder Schlaganfall aufwiesen (28). Basierend hierauf ist die Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels indikativ für eine fortschreitende Schädigung der Niere, mit gleichzeitig erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, und somit als patientenrelevant anzusehen. Die Relevanz der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer verminderten eGFR  $\leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  als schwerwiegendes Symptom wurde bereits vom G-BA in vorherigen Verfahren anerkannt (29).

Die untersuchten Endpunkte, insbesondere die kombinierten Endpunkte sowie ihre Einzelkomponenten, sind direkt den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zuzuordnen. Alle Endpunkte spiegeln patientenrelevante Veränderungen der renalen Symptomatik wider.

Die Verschlechterung der renalen Morbidität bzw. der Symptomatik sowie das Vermeiden von schwerwiegenden Krankheitsereignissen wie einem drastischen Nierenfunktionsverlust bzw. einem Nierenversagen, sowie die Dialysepflicht sind gemäß AM-NutzenV als patientenrelevant zu erachten. Auch der G-BA sowie das IQWiG haben in vorherigen Nutzenbewertungen bereits CKD-bedingte Ereignisse und renale Symptome als patientenrelevant bewertet. So wurde der kombinierte Endpunkt aus anhaltender reduzierter eGFR, ESRD und renalem Tod bereits bei der Nutzenbewertungen von Dapagliflozin in der Indikation T2DM vom G-BA anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen (21, 22). Folglich bilden die dargestellten Analysen die patientenrelevanten Aspekte bezüglich der Veränderung der renalen Morbidität der CKD-Patienten valide und adäquat ab.

#### Veränderung der kardiovaskulären Morbidität

Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit CKD ist im Vergleich zu Patienten, die nicht unter einer CKD leiden, um 20 % erhöht (30, 31). Dabei ist bekannt, dass die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Abnahme der Nierenfunktion kontinuierlich steigt (8). Herzinsuffizienz bzw. Herzversagen sind hierbei indirekte Ereignisse, die häufig bei CKD-Patienten auftreten (30, 32, 33). Viele CKD-Patienten leiden folglich neben den renalen Symptomen auch unter kardiovaskulären Komplikationen und Symptomen, die zu erhöhten Hospitalisierungsraten und zu einer deutlich erhöhten Mortalität führen (30). So lag die altersstandardisierte Ereignisrate für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten im CKD-Stadium G1 oder G2 bei 2,11 und stieg bei Patienten im CKD-Stadium G4 auf 21,80 an. Für Patienten, mit einer ESRD lag die altersstandardisierte Ereignisrate sogar bei 36,60. Äquivalent stieg die altersstandardisierte Rate an Hospitalisierungen graduell von 13,54 (im CKD-Stadium G1 oder G2), über 86,75 (CKD-Stadium G4) bis auf 144,61 (ESRD) an (8). Folglich weisen Patienten mit einer ESRD im Vergleich zu Patienten mit einer normalen oder leicht eingeschränkten Nierenfunktion (CKD-Stadium G1 oder G2), ein mehr als 15-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und ein 10-fach höheres Risiko für Hospitalisierungen auf.

Die kardiovaskuläre Morbidität der CKD-Patienten wird im vorliegenden Dossier anhand folgender Aspekte operationalisiert und bewertet:

- Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt mit den Komponenten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod sowie der Einzelkomponente Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall

Dabei erfolgte im Rahmen der Studie eine zentrale Adjudizierung der Ereignisse zu Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Schlaganfall durch ein unabhängiges *Clinical Event Adjudication Committee* (2). Die untersuchten kombinierten Endpunkte sowie ihre Einzelkomponenten sind direkt den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zuzuordnen. Alle Endpunkte spiegeln patientenrelevante Veränderungen der kardiovaskulären Symptomatik der CKD-Erkrankung wider und werden mittels TTE-Analysen untersucht.

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt mit den Komponenten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod sowie das Auftreten von Ereignissen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall wurde zuvor als hinreichend valide akzeptiert, um den Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM zu bewerten (21, 22).

Eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bedeutet eine derart starke Verschlechterung der krankheitsbedingten kardialen Symptomatik, dass der Patient stationär behandelt werden muss, und stellt daher ein schwerwiegendes patientenrelevantes Ereignis dar.

Ein Myokardinfarkt geht typischerweise mit schweren Symptomen wie starken Schmerzen, beklemmendem Engegefühl im Brustbereich, heftigem Druck oder Brennen im Brustkorb, Atemnot, Übelkeit, Angst und Schwächegefühl bis hin zur Bewusstlosigkeit einher (34). Auch ein Schlaganfall geht mit folgeschweren Symptomen wie Muskelschwäche, Gesichtslähmungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen und Vigilanzstörungen bis zum Koma einher (35). Kardiovaskuläre Ereignisse wie Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall sind schwerwiegende Komplikationen der CKD-Patienten, da diese zu nachhaltigen Beeinträchtigungen der Patienten führen können und die Prognose maßgeblich beeinflussen. Eine Vermeidung dieser schwerwiegenden krankheitsbedingten Ereignisse ist daher von bedeutender Patientenrelevanz.

### Gesamthospitalisierungen

Aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion und der damit einhergehenden Komorbiditäten und Folgeerkrankungen ist bei CKD-Patienten das Risiko von Hospitalisierungen betroffen zu sein um das bis zu Dreifache erhöht (8).

Hospitalisierungen sind per se als patientenrelevant einzustufen, da eine Hospitalisierung eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten in seinen alltäglichen Aktivitäten und damit seiner Lebensqualität darstellt. Auch im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin sah der G-BA den Endpunkt Gesamthospitalisierung als patientenrelevant in der Indikation symptomatische chronische HFrEF an und berücksichtigte ihn bei der Ableitung des Zusatznutzens (36).

### Neudiagnose von T2DM

Ein T2DM ist eine entscheidende Komorbidität bei Patienten mit einer CKD, welche aufgrund des Erkrankungsbildes die Patienten zusätzlich zur CKD belastet und zudem die Krankheitsprogression der CKD negativ beeinflussen kann.

Etwa 80 % der Patienten mit T2DM entwickeln im Laufe der Erkrankung mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, die hauptsächlich für eine erhöhte Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten sind (25). Bedeutende Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus sind neben der CKD (diabetische Nephropathie) eine chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall sowie Neuropathien und Retinopathien (37, 38). Insgesamt ist bei Diabetikern das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für alle Begleit- und Folgeerkrankungen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (25, 37, 38). Die oben genannten Folgeerkrankungen führen im Vergleich zu Nichtdiabetikern zu einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung für Männer bzw. Frauen um durchschnittlich 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre (39). Bei CKD-Patienten mit einem Diabetes mellitus wurde ein Anstieg der Mortalität jeglicher Ursache sowie der Mortalität aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen beobachtet (11). Bei dialysepflichtigen CKD-Patienten mit einem Diabetes mellitus ist ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns die Mortalität um 22 % erhöht (40).

Die Vermeidung der Entwicklung eines T2DM bei bereits bestehender CKD-Erkrankung ist daher ein wichtiges Therapieziel.

#### Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum

Der Kaliumwert im Serum ist ein wichtiger Indikator für das Auftreten einer Hypo- oder Hyperkaliämie, welche wiederum potenziell lebensbedrohliche Ereignisse darstellen können. Insbesondere Patienten mit einer CKD weisen häufig Kaliumspiegel außerhalb des Normbereiches auf, die einer Hypo- oder Hyperkaliämie zugeordnet werden können (41, 42). Beide Abnormalitäten des Kalium-Spiegels treten mit 14 %-18 % (Hypokaliämie) bzw. 12 %-18 % (Hyperkaliämie) etwa gleich häufig bei CKD-Patienten auf und stellen relevante Komplikationen der Erkrankung dar (43). Eine Hyperkaliämie ist bei Patienten angezeigt, die einen Kaliumwert im Serum von  $> 5,5$  mmol/L aufweisen. Eine Hyperkaliämie kann dabei zu Muskelschwäche, Paralyse und lebensbedrohlichen oder zum Teil tödlichen Herzrhythmusstörungen führen (42, 44, 45). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Kaliumspiegel im Serum mit einer höheren Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und Hospitalisierungen einhergeht und folglich das Mortalitätsrisiko erhöht (46). Insbesondere bei Patienten mit einer CKD konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko, eine Hyperkaliämie zu entwickeln, deutlich erhöht ist (44). Eine Hypokaliämie liegt vor wenn der Kaliumwert im Serum  $< 3,5$  mmol/L beträgt (47).

Auch hierbei können schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftreten, die das Mortalitätsrisiko erhöhen.

Im Dossier werden folgende TTE-Analysen dargestellt:

- Zeit bis zum Erreichen eines Kaliumwertes  $> 5,5$  mmol/L im Serum (Hyperkaliämie)
- Zeit bis zum Erreichen einer Kaliumwertes  $< 3,5$  mmol/L im Serum (Hypokaliämie)

Ergänzend hierzu werden zudem TTE-Analysen mit einem Kaliumgrenzwert im Serum von  $> 6,0$  mmol/L sowie  $< 3,0$  mmol/L durchgeführt.

Da Hypo- sowie Hyperkaliämien relevante Komplikationen bei CKD-Patienten darstellen, die das bereits erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, u. a. durch potenzielle Herzrhythmusstörungen weiter steigern können, ist die Vermeidung dieser Ereignisse patientenrelevant. Somit können Folgekomplikationen und folglich die Krankheitslast gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV verringert werden.

#### Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

Die krankheitsbedingten Symptome der CKD-Patienten beeinflussen den allgemeinen Gesundheitszustand der Betroffenen. Dieser kann mithilfe der visuellen Analogskala (VAS) des selbstberichtenden Fragebogens EQ-5D beurteilt werden. Die EQ-5D VAS ist eine vertikale 20 cm-Skala, die einen Wertebereich von 0 Punkten (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (denkbar bester Gesundheitszustand) umfasst. Es ist ein weit verbreitetes, krankheitsübergreifendes und valides Messinstrument zur patientenberichteten Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes und wurde für die deutsche Bevölkerung hinreichend validiert (48). Auch in der Indikation CKD konnte in einer prospektiven Kohortenstudie mit 745 CKD-Patienten nachgewiesen werden, dass die Patienten mit fortgeschrittener CKD-Erkrankung, angezeigt durch Zuteilung zu höheren CKD-Stadien, ihren Gesundheitszustand schlechter bewerteten als jene Patienten in früheren CKD-Stadien (49). Darüber hinaus konnte in der Studie eine Assoziation zwischen einem erniedrigten EQ-5D VAS-Score mit einem erhöhtem Sterberisiko nachgewiesen werden (49). Die Validität der EQ-5D VAS wurde zuvor bei zahlreichen Nutzenbewertungen von Arzneimitteln verschiedenster Anwendungsgebiete, wie z. B. kardiovaskulären und/oder chronischen Erkrankungen (50, 51), vom G-BA und IQWiG bestätigt.

Im Dossier werden zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes Responderanalysen zu den Anteilen an Patienten mit folgenden Veränderungen der EQ-5D VAS-Werte dargestellt.

- Verschlechterung um 15 Punkte
- Verbesserung um 15 Punkte

Da es sich bei der CKD um eine kontinuierlich progressive Erkrankung handelt, liegt der Fokus hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzen auf einer Vermeidung der Verschlechterung der Werte des EQ-5D VAS. Die Änderung der Werte um 15 Punkte, die eine Veränderung der EQ-VAS-Werte um 15 % darstellt, erfüllt damit die Vorgaben des IQWiG an geeignete und somit relevante Responsekriterien bei der Auswertung von stetigen Variablen (1). Ergänzend werden die Verlaufsbeobachtungen der EQ-5D VAS-Werte über den Studienverlauf dargestellt.

Der allgemeine Gesundheitszustand wird erheblich durch die krankheitsbedingte Symptomatik der CKD-Patienten beeinflusst. Eine von den Patienten selbst berichtete Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch die Behandlung der CKD geht daher mit einer Reduzierung der belastenden Krankheitssymptome einher. Eine Reduzierung der Symptomatik und somit die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (18).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36

Die Symptomatik der chronischen Niereninsuffizienz geht mit zum Teil schwerwiegenden Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von CKD-Patienten einher. Diese Einschränkungen können anhand des KDQOL<sup>TM</sup>-36, einem Messinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Niereninsuffizienzen, erhoben werden. Der KDQOL<sup>TM</sup>-36 stellt eine 36 Items umfassende Kurzform des validierten Fragebogens KDQOL-SF (einem Selbstbeurteilungsinstrument mit 48 Item für nierenkranke und dialysepflichtige Personen) dar. Die Reliabilität und Validität des KDQOL<sup>TM</sup>-36 wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht (52-54). Auch der G-BA hat in vorherigen Verfahren den KDQOL<sup>TM</sup>-36 als valides Instrument zur Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bewertet (55-57). Der KDQOL<sup>TM</sup>-36 besteht aus den zwei generischen Subskalen des KDQOL-SF sowie drei krankheitsspezifischen Subskalen zur Erfassung der Niereninsuffizienz (53, 58):

- Physische Subskala (*Physical Component Summary, PCS*)
- Mentale Subskala (*Mental Component Summary, MCS*)
- Krankheitslast der Niereninsuffizienz
- Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz
- Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben

Die physische Subskala des SF-12 adressiert die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die physische Funktionsfähigkeit, die physisch-bedingte Rollenfunktion, körperliche Schmerzen sowie die Vitalität der Patienten. Die mentale Subskala des SF-12 umfasst die Punkte zur mentalen Gesundheit, emotional-bedingten Rollenfunktion und sozialen Funktionsfähigkeit (59). Die nierenspezifischen Subskalen enthalten Fragen zur Krankheitslast der Niereninsuffizienz einschließlich der Frustration der Patienten zur körperlichen Symptomatik (wie z. B. zu Schmerzen) und zur Auswirkung auf das tägliche Leben (wie z. B. der Fähigkeit zu Arbeiten). Die Patienten können in Auswahllisten die jeweilige Ausprägung wählen bzw. die Fragen mit Ja/Nein beantworten. Zur Auswertung werden die Antworten jeder Subskala in Summenscores von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte implizieren dabei eine bessere Lebensqualität im Hinblick auf die Niereninsuffizienz.

Im Dossier werden zu den einzelnen Subskalen Responderanalysen zu den Anteilen an Patienten mit folgenden Veränderungen der Scores dargestellt.

- Verschlechterung um 15 Punkte
- Verbesserung um 15 Punkte

Da es sich bei der CKD um eine kontinuierlich progressive Erkrankung handelt, liegt der Fokus bei der Analyse auf der Vermeidung einer Verschlechterung der Werte. Die Veränderung der Werte entspricht 15 % der Subskalen-Summenscores und erfüllt damit die Kriterien des IQWiG an geeignete und somit relevante Responsekriterien bei der Auswertung von stetigen Variablen (1). Ergänzend werden die Verlaufsbeobachtungen der einzelnen Summenscores des KDQOL™-36 über den Studienverlauf dargestellt.

Eine behandlungsbedingte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Erhalt dieser bei progressiven Erkrankungen ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant.

## **Sicherheit**

### Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Arzneimittel können neben erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Wirkungen auf den Patienten haben. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, Häufigkeit und Reversibilität. Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen nachgewiesen werden. Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien daher obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird daher bei RCT nach internationalen Standards gemäß *Good Clinical Practice* (GCP) erhoben. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind daher Gegenstand der Entscheidung über die Zulassung von Arzneimitteln.

In den renalen und kardiovaskulären Endpunktstudien DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF wurden unter den nicht-schwerwiegenden UE nur Ereignisse erfasst, die als UE von speziellem Interesse (UESI) eingestuft wurden, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, sowie UE, die zum Abbruch der Therapie oder zu einer Dosisreduktion führten. Schwerwiegende UE wurden hingegen vollständig und systematisch erfasst. In den Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029 wurden sämtliche UE unabhängig vom Schweregrad über den gesamten Studienverlauf systematisch erhoben.

Die UE wurden in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* [MedDRA]) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Folgende UE werden analysiert:

- Gesamtrate UE jeglichen Grades
- Gesamtrate nicht-schwere UE
- Gesamtrate schwere UE
- Gesamtrate schwerwiegende UE (SUE)
- Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtrate SUE, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtrate UE, die zum Tod führten

Zudem werden als weitere Analysen die Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE unter Ausschluss von krankheitsbedingten UE dargestellt.

Für die Studie **DAPA-CKD** waren folgende UE als UE von speziellem Interesse (UESI) gemäß Studienprotokoll präspezifiziert:

- UESI nach Schweregrad
  - Volumenmangel
  - Renale Ereignisse
  - Schwere Hypoglykämien
  - Frakturen
  - Diabetische Ketoazidose
  - UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder eine nekrotische Fasziiitis anzeigten
  - UE, die zu einer Amputation führten

- UE, die mit einem erhöhten Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen verbunden waren
  - UE, die im Zusammenhang zum diabetischen Fuß stehen
  - Erkrankungen des Nervensystems
  - Vaskuläre UE
  - Wunden und Infektionen
  - Volumenmangel

Eine Auflistung nach PT zu den UE von speziellem Interesse ist im Studienbericht der DAPA-CKD in Tabelle 14.3.14 zu finden (2).

Für die Studien **DECLARE-TIMI 58** und **DAPA-HF**, deren Darstellung für die Einzelergebnisse zu den relevanten CKD-Subpopulationen und im Rahmen der IPD Metaanalyse mit der DAPA-CKD Studie erfolgt, waren die folgenden UE als UESI gemäß Studienprotokoll präspezifiziert:

- UESI nach Schweregrad
  - Volumenmangel
  - Renale Ereignisse
  - Frakturen
  - Diabetische Ketoazidosen
  - Genitalinfektionen
  - Harnwegsinfektion
  - Ereignisse, die zu einer Amputation führen

Für die supportiven Studien **DELIGHT**, **DERIVE** und **MB102029**, deren Darstellung für Einzelergebnisse und im Rahmen einer IPD Metaanalyse erfolgt, werden die folgenden UESI präsentiert:

- UESI nach Schweregrad
  - Volumenmangel
  - Renale Ereignisse
  - Hypoglykämien
  - Frakturen
  - Diabetische Ketoazidosen
  - Genitalinfektionen
  - UE, die zu einer Amputation führen
  - Harnwegsinfektion

Zusätzlich erfolgt für alle Studien eine detaillierte Darstellung der UE auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Terms* (PT):

- UE jeglichen Grades nach SOC und PT
- Schwere UE nach SOC und PT
- SUE nach SOC und PT

Die Inzidenzschwelle für die Darstellung der UE nach SOC und PT wurde, entsprechend den Vorgaben der VerFO, abhängig von der untersuchten Patientenzahl in der jeweiligen Studie gewählt. Für die IPD Metaanalyse aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD und den CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF erfolgt eine gekürzte Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3.3.1 und eine vollständige Darstellung der Ergebnisse in Anhang 4-G.

Die Verringerung bzw. Vermeidung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), 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.*

### **IPD Metaanalyse der DAPA-CKD Studie und CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Studien**

Die metaanalytische Zusammenfassung der DAPA-CKD Studie und der CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF wurde auf Basis von IPD durchgeführt (60). Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der Indikation CKD wurden aus den Studienpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Patienten mit einer CKD identifiziert und für die metaanalytische Auswertung herangezogen.

Orientierend an der KDIGO-Leitlinie liegt eine CKD vor, wenn die Patienten eine eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR  $> 30$  mg/g aufweisen (4). Basierend auf diesen Kriterien wurden in der DECLARE-TIMI 58 Studie rund 34 % an Patienten identifiziert, die neben einem T2DM auch eine CKD aufwiesen. Da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde, erfolgte die Selektion der CKD-Patienten der DAPA-HF Studie basierend auf dem eGFR-Kriterium (eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Anhand dieses Kriteriums wurden rund 41 % an Patienten identifiziert, die neben einer Herzinsuffizienz ebenfalls eine CKD aufwiesen.

---

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Für die metaanalytische Zusammenfassung wurden die Endpunkte so definiert, wie sie in den Originalstudien definiert waren. Endpunkte, die in einer der Originalstudien nicht analysiert wurden, wurden so nachkonstruiert, dass sie den Analysen der anderen Studien so ähnlich wie möglich waren. Zensierungsregeln wurden so definiert, wie sie in den ursprünglichen Einzelstudien vorhanden waren. Bei geringfügigen Unterschieden der Analysemethoden, die keinen Einfluss auf die Schlussfolgerungen hatten, wurde keine Harmonisierung zwischen den drei Studien durchgeführt.

Die Heterogenität zwischen den Studien wurde mittels Studien-Interaktionstermen (Homogenitätstest der Studien) bewertet. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass eine verlässliche Evaluierung der Heterogenität bei einer geringen Anzahl Studien, die metaanalytisch zusammengefasst werden sollen, nicht möglich ist.

Für die Ereigniszeitanalysen der IPD Metaanalyse DAPA-CKD Studie und der CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF wurden die HR unter Verwendung eines *Cox-Proportional-Hazards-Modells* mit der Behandlungsgruppe und Studie als Kovariaten berechnet. Die *Wald-Methode* wurde verwendet, um die p-Werte zu berechnen. Subgruppen-Interaktionsterme wurden unter Verwendung desselben Modells mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten berechnet.

Studien-Interaktionsterme wurden unter Verwendung desselben Modells mit der Interaktion aus Studie und Behandlung als zusätzlicher Kovariate berechnet. Kaplan-Meier-Plots der unadjustierten Überlebenskurven werden ebenfalls dargestellt.

Im Gegensatz zu den Einzelanalysen, bei denen nach T2DM in DAPA-HF, nach UACR in DECLARE-TIMI 58 sowie nach T2DM und UACR in DAPA-CKD, stratifiziert wurde, wurde aufgrund der Unterschiede zwischen den Studien für die Berechnungen zur IPD Metaanalyse keine Stratifizierung vorgenommen. Es wurde weder eine Anpassung für die eGFR zu *Baseline* vorgenommen noch wurde die eGFR zu *Baseline* als Faktor bei der Programmierung der Effektschätzer verwendet.

Adjustierte Mittelwertsveränderung gegenüber der *Baseline* wurde unter Verwendung eines *Mixed-Methods-Modells* mit wiederholten Messungen (MMRM Modells) analysiert, das die eGFR zu Studienbeginn, die Studie, die Behandlung, die Zeit und die Interaktion aus Zeit und Behandlung als Kovariaten enthielt. Die p-Werte für die Subgruppen-Interaktion wurden aus demselben Modell abgeleitet, wobei Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzliche Kovariaten hinzugefügt wurden. Die p-Werte der Studieninteraktion wurden unter Verwendung des ersten Modells abgeleitet, wobei die Interaktion aus Studie und Behandlung als zusätzliche Kovariate einbezogen wurde.

Für die Sicherheitsanalysen wurden für die Einzelstudien das OR, das RR und die ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die *Wald*-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen. Subgruppen- und Studieninteraktionstests basieren auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).

Forest Plots werden verwendet, um die Ergebnisse der Analysen auf Studienebene zusammen mit den gepoolten Effektschätzungen darzustellen.

### **IPD Metaanalyse der DELIGHT, DERIVE und MB102029**

Die metaanalytische Zusammenfassung der DELIGHT, DERIVE und MB102029 wurde auf Basis von IPD durchgeführt (20). Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der Indikation CKD wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulationen der Studien zu Woche 24 für die metaanalytische Auswertung herangezogen.

Für die metaanalytische Zusammenfassung wurden die Endpunkte so definiert, wie sie in den DAPA-CKD Studie definiert waren (19). Die Heterogenität der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 wurde mittels *Breslow-Day*-Test geprüft.

Forest Plots werden verwendet, um die Ergebnisse der Analysen auf Studienebene zusammen mit den gepoolten Effektschätzungen darzustellen.

#### 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.*

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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 werden mittels Interaktionstests bewertet. Dies dient der Überprüfung, ob der Behandlungseffekt von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC über die verschiedenen Subgruppen hinweg konstant ist oder Belege ( $p < 0,05$ ) für eine mögliche Effektmodifikation vorliegen.

Folgende Subgruppenanalysen waren für die Studie **DAPA-CKD** präspezifiziert:

- Alter ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (kaukasisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein/Südamerika)
- T2DM zu Studienbeginn (Ja vs. Nein)
- UACR zu Studienbeginn ( $\leq 1.000$  mg/g vs.  $> 1.000$  mg/g)
- eGFR zu Studienbeginn:
  - $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Systolischer Blutdruck ( $\leq 130$  mmHg vs.  $> 130$  mmHg)

Diese Subgruppenanalysen waren für die Auswertung des primären Endpunktes präspezifiziert.

Für folgende nicht-präspezifizierte Kategorien werden ebenfalls Subgruppenanalysen dargestellt:

- eGFR zu Studienbeginn
  - $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Behandlung bei Randomisierung (nur ACE-I vs. nur ARB)

Im Dossier werden die p-Interaktionswerte aller Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Folgende Subgruppenanalysen waren für die Studie **DECLARE-TIMI 58** präspezifiziert:

- Alter ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (kaukasisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik)
- eGFR zu Studienbeginn:
  - $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- UACR zu Studienbeginn ( $< 30$  mg/g vs.  $\geq 30$  bis  $\leq 300$  mg/g vs.  $> 300$  mg/g)
- Systolischer Blutdruck ( $< 130$  mmHg vs.  $\geq 130$  mmHg)
- Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (ja vs. nein)

Folgende Subgruppenanalysen waren für die Studie **DAPA-HF** präspezifiziert:

- Alter ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (kaukasisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik)
- T2DM zu *Baseline* (ja vs. nein)

Für folgende nicht-präspezifizierte Kategorien werden für die Studie DAPA-HF ebenfalls Subgruppenanalysen dargestellt:

- eGFR zu Studienbeginn:
  - $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Systolischer Blutdruck ( $< 130$  mmHg vs.  $\geq 130$  mmHg)

Folgende Subgruppenanalysen werden für die supportiven Studien **DELIGHT**, **DERIVE** und **MB102029** dargestellt:

- Alter ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie:
  - Studie DELIGHT (Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiaten vs. Andere)
  - Studie DERIVE: Nicht durchgeführt, da eine der Subgruppen weniger als 10 Patienten umfasst
  - Studie MB102029: Nicht durchgeführt, da eine der Subgruppen weniger als 10 Patienten umfasst
- Region:
  - DELIGHT (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein-/Südamerika vs. Andere)
  - DERIVE (Europa vs. Nordamerika)
  - MB102029 (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein-/Südamerika)
- UACR I ( $> 1.000$  mg/g vs.  $\leq 1.000$  mg/g)
- UACR II ( $\geq 300$  mg/g vs.  $\geq 30$ - $< 300$  mg/g vs.  $< 30$  mg/g)
- eGFR I ( $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- eGFR II ( $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Systolischer Blutdruck ( $\leq 130$  mmHg vs.  $> 130$  mmHg)

Die genannten Subgruppenanalysen beinhalten die vom G-BA geforderten Auswertungen nach Alter, Geschlecht und Region. Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand der Merkmale zur UACR, eGFR, systolischer Blutdruck sowie Vorliegen eines T2DM und Behandlung bei Randomisierung überprüft. Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers Version 6 sind Effektmodifikationen, bei deren Subgruppenanalyse weniger als 10 Studienteilnehmer einfließen, nicht abschätzbar und werden daher nicht durchgeführt (1).

Die Methodik der Subgruppenanalysen erfolgt analog zu den Hauptanalysen der entsprechenden Endpunkte. Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day*-Test angewendet. Eine Übersicht mit den p-Interaktionswerten wird in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Wenn der p-Wert der Interaktion  $p < 0,05$  in einer Subgruppe ist, werden die detaillierten Subgruppenanalysen ebenfalls in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Ansonsten sind die SAS-Dokumente der Subgruppenanalysen zu den einzelnen Endpunkten dem Anhang 4-G zu entnehmen.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	ja	ja	Abgeschlossen	Median: 28,5 Monate	a) Dapagliflozin 10 mg + SoC b) Placebo + SoC
DECLARE-TIMI 58 <sup>a</sup> (NCT01730534)	nein	ja	Abgeschlossen	4,2 Jahre	a) Dapagliflozin 10 mg + SoC b) Placebo + SoC
DAPA-HF <sup>a</sup> (NCT03036124)	nein	ja	Abgeschlossen	Median: 18,2 Monate	a) Dapagliflozin 10 mg + SoC b) Placebo + SoC
D4325C00001, ZENITH-CKD Trial (NCT04724837)	nein	ja	Rekrutiert	12 Wochen	a) Zibotentan + Dapagliflozin 10 mg b) Zibotentan c) Dapagliflozin 10 mg d) Placebo
DECODED (NCT04764097)	nein	ja	Noch nicht rekrutierend	24 Wochen	a) Dapagliflozin 10 mg b) Placebo
D7551C00001 (NCT04492722)	nein	ja	Rekrutiert	20 Wochen	a) AZD5718 b) Dapagliflozin 10 mg c) Placebo
D6402C00001, MIRACLE (NCT04595370)	nein	ja	Rekrutiert	19-21 Wochen	a) AZD9977 + Dapagliflozin 10 mg b) Dapagliflozin 10 mg c) Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
D1690C00023 DELIGHT (NCT02547935)	nein	ja	Abgeschlossen	24 Wochen	a) Dapagliflozin 10 mg + SoC b) Saxagliptin + Dapagliflozin 10 mg + SoC c) Placebo + SoC
D1690C00024 DERIVE (NCT02413398)	nein	ja	Abgeschlossen	24 Wochen	a) Dapagliflozin 10 mg + SoC b) Placebo + SoC
MB102029 (NCT00663260)	nein	ja	Abgeschlossen	108 Wochen	a) Dapagliflozin 5 mg + SoC b) Dapagliflozin 10 mg + SoC c) Placebo + SoC
2017003001, DIAMOND (NCT03190694)	nein	ja	Laufend, Rekrutierung abgeschlossen	24 Wochen	a) Dapagliflozin 10 mg b) Placebo
<p>a: Die Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF werden in der Liste der Studien des pU aufgeführt, da im vorliegenden Dossier die Ergebnisse zu bewertungsrelevanten CKD-Subpopulationen aus diesen Studien präsentiert werden. Zudem wurden die Ergebnisse der entsprechenden Studienpopulation zu T2DM der Studie DECLARE-TIMI 58 sowie der chronischen Herzinsuffizienz der Studie DAPA-HF bereits zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in den Indikationen T2DM (62) und chronischer HFrEF (36) herangezogen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

*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.*

Stand der Information: 25.06.2021.

*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
D4325C00001, ZENITH-CKD Trial (NCT04724837)	Studie laufend.
DECODED (NCT04764097)	Studie laufend.
D7551C00001 (NCT04492722)	Studie laufend.
D6402C00001, MIRACLE (NCT04595370)	Studie laufend.
2017003001, DIAMOND (NCT03190694)	Studie laufend.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 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 zu dem bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin fand am 25.06.2021 statt und ergab 832 Treffer in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> sowie in der Cochrane-Datenbank. Zunächst konnten 194 Publikationen als Duplikate identifiziert und somit aus der Selektion ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 638 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien, die in der Tabelle 4-3 in Abschnitt 4.2.2 dargestellt sind, nach der jeweiligen Relevanz selektiert. Auf Basis der Informationen aus dem Titel sowie dem Abstract wurden 617 Publikationen als nicht relevant eingestuft, die von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen wurden. Im Volltext wurden die verbleibenden 21 Publikationen gesichtet. Hiervon wurden 8 weitere Publikationen als begründet nicht relevant ausgeschlossen (Abbildung 4-2, Anhang 4-C). In der Volltextsuche wurden 13 Publikationen als relevant identifiziert, in denen Patienten mit einer CKD mit Dapagliflozin + SoC im Vergleich zur zVT Placebo + SoC behandelt wurden. Sieben der als bewertungsrelevant identifizierten Studien beschreiben die Studie DAPA-CKD (63-69). Eine Publikation beschreibt die Ergebnisse der Studie DELIGHT (70) und eine weitere die Ergebnisse der Studie DERIVE (71). In zwei Publikationen werden die Ergebnisse der Studie MB102029 berichtet (72, 73). Zusätzlich wurden jeweils eine Publikation der DECLARE-TIMI 58 (74) bzw. der DAPA-HF Studie (75) eingeschlossen, da sie Ergebnisse zu einer bewertungsrelevanten CKD-Subpopulation beinhaltet.

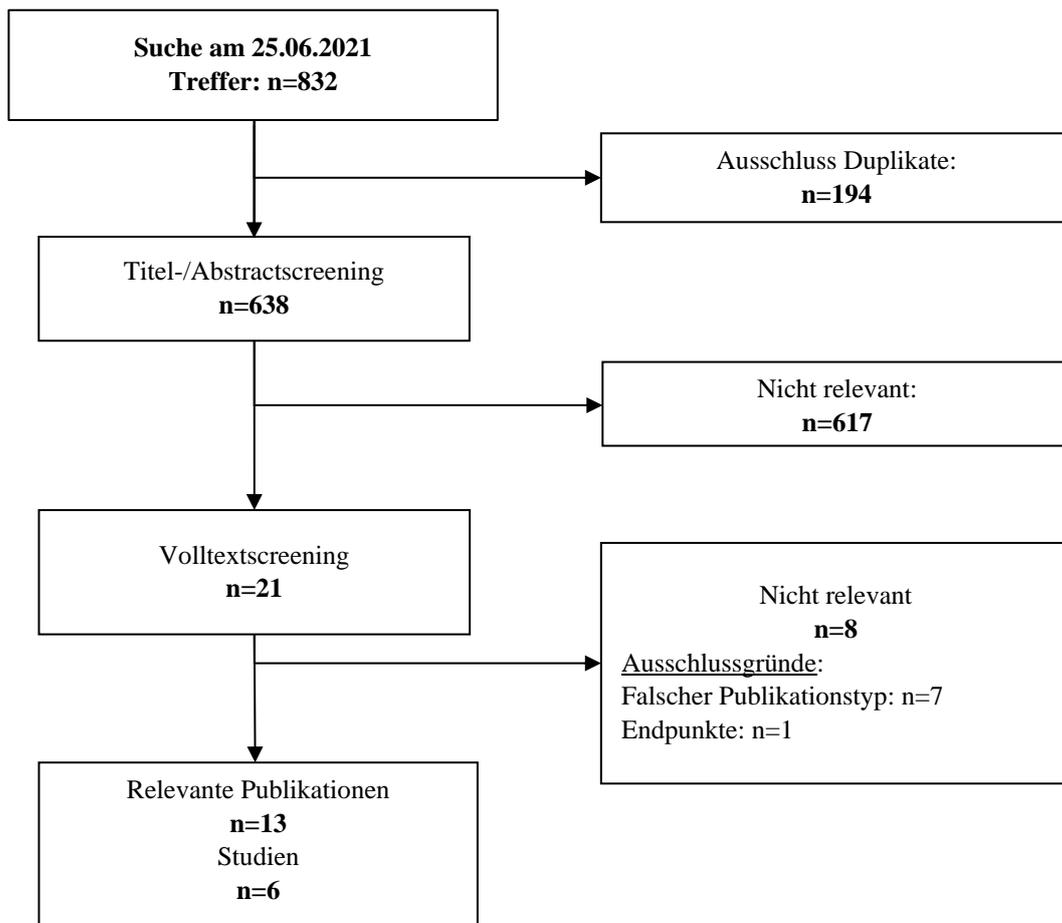


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten- bank und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	ClinicalTrials.gov (76) EU Clinical Trials Register (77) WHO ICTRP Search Portal (78-81)	ja	ja	abgeschlossen
D1690C00023 DELIGHT (NCT02547935)	ClinicalTrials.gov (82) EU Clinical Trials Register (83) WHO ICTRP Search Portal (84-86)	ja	ja	abgeschlossen
D1690C00024 DERIVE (NCT02413398)	ClinicalTrials.gov (87) EU Clinical Trials Register (88) WHO ICTRP Search Portal (89)	ja	ja	abgeschlossen
MB102029 (NCT00663260)	ClinicalTrials.gov (90) EU Clinical Trials Register (91) WHO ICTRP Search Portal (92-94) AMIce Datenbank (95)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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.

Stand der Information: 28.06.2021.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). 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 bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Nutzendossier Dapagliflozin zur Indikation T2DM (62)	Nein, da die grundlegende Indikation T2DM und nicht CKD.	Ja, da eine Publikation zu einer CKD-Subpopulation identifiziert werden konnte.	Nein, da die grundlegende Indikation T2DM und nicht CKD.
D1699C00001 (DAPA-HF)	Nutzendossier Dapagliflozin zur Indikation Herzinsuffizienz (36)	Nein, da die grundlegende Indikation Herzinsuffizienz und nicht CKD.	Ja, da eine Publikation zu einer CKD-Subpopulation identifiziert werden konnte.	Nein, da die grundlegende Indikation Herzinsuffizienz und nicht CKD.
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Dapagliflozin ist neben der hier zu bewertenden Indikation CKD auch für die Behandlung von T2DM (seit 2012) und zur Behandlung der chronischen symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (seit November 2020) zugelassen. Hierzu wurden die Studien DECLARE-TIMI 58 (Indikation T2DM) und DAPA-HF (Indikation chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion) mit patientenrelevanten kardiovaskulären sowie renalen Endpunkten durchgeführt, die sowohl dem G-BA als auch dem IQWiG für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in den entsprechenden Indikationen vorlagen. In beiden Studien wurde der Effekt von Dapagliflozin auf renale und kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit T2DM (DECLARE-TIMI 58) und HFrEF (DAPA-HF) untersucht.

Die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen zu Ergebnissen von CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 (74) bzw. der DAPA-HF Studie (75) liefern einen Hinweis darauf, dass überschneidende Patientenpopulationen zwischen T2DM und CKD bzw. zwischen Herzinsuffizienz und CKD in den bereits bewerteten Studien vorliegen könnten.

Hinsichtlich der hier relevanten Indikation der chronischen Niereninsuffizienz ist die Selektion der jeweiligen Subpopulationen aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF orientierend an der KDIGO-Leitlinie vorzunehmen: demnach liegt eine CKD vor, wenn die Patienten eine eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und/oder eine UACR  $> 30 \text{ mg/g}$  aufweisen (4). Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wurden in der Studie DECLARE-TIMI 58 rund 34 % an Patienten, die zusätzlich zum T2DM auch eine CKD aufwiesen (5.916 Patienten aus einer Gesamtpopulation von 17.160), und in der Studie DAPA-HF rund 41 % Patienten, die neben einer chronischen Herzinsuffizienz ebenfalls eine CKD hatten (1.926 Patienten aus einer Gesamtpopulation von 4.744), identifiziert. Aufgrund der analogen patientenrelevanten renalen sowie kardiovaskulären Endpunkte, die bereits in den vorherigen Nutzenbewertungen relevant zur Ableitung des Zusatznutzens von Dapagliflozin waren, werden die Ergebnisse dieser CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF supportiv zu den Ergebnissen der CKD-Zulassungsstudie DAPA-CKD in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Die Ergebnisse der Gesamtpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF sind den jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation T2DM (Vorgangsnummer: 2019-07-01-D-461 (62)) und in der Indikation Herzinsuffizienz (Vorgangsnummer: 2020-12-01-D-613 (36)) zu entnehmen.

Für das vorliegende Dossier sind die Ergebnisse der CKD-Subpopulationen aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF unabhängig von den bereits auf Basis der Gesamtstudienpopulation der jeweiligen Studie erfolgten Bewertungen durch den G-BA in den Indikationen T2DM bzw. HFrEF zu bewerten.

Zusätzlich wird im vorliegenden Dossier eine IPD Metaanalyse basierend auf den Ergebnissen der DAPA-CKD Studie, zusammen mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Studien zu renalen und kardiovaskulären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten präsentiert und für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information: 29.06.2021.

**4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
D169AC00001, (DAPA-CKD)	ja	ja	nein	ja (2)	ClinicalTrials.gov (76) EU Clinical Trials Register (77) WHO ICTRP Search Portal (78-81)	ja (63-67, 69)
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	nein	ja	nein	ja (96)	ClinicalTrials.gov (97) EU Clinical Trials Register (98) WHO ICTRP Search Portal (99)	ja (74, 100-115)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
D1699C00001 (DAPA-HF)	nein	ja	nein	ja (116)	ClinicalTrials.gov (117) EU Clinical Trials Register (118) WHO ICTRP Search Portal (119)	ja (75, 120-141)
D1690C00023 (DELIGHT)	nein	ja	nein	ja (142)	ClinicalTrials.gov (82) EU Clinical Trials Register (83) WHO ICTRP Search Portal (84-86)	ja (70)
D1690C00024 (DERIVE)	nein	ja	nein	ja (143)	ClinicalTrials.gov (87) EU Clinical Trials Register (88) WHO ICTRP Search Portal (89)	ja (71)
MB102029 (NCT00663260)	nein	ja	nein	ja (144-147)	ClinicalTrials.gov (90) EU Clinical Trials Register (91) WHO ICTRP Search Portal (92-94) AMIce Datenbank (95)	ja (72, 73)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zVT werden die Daten der Studie DAPA-CKD, einer doppelblinden, placebokontrollierten RCT der Phase 3, herangezogen. Die Studie DAPA-CKD untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo bei 4.304 CKD-Patienten, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) der CKD mit besonderem Augenmerk auf relevante Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Die Studie endete ereignisgesteuert und die mediane Studiendauer betrug ca. 28,5 Monate, die mediane Expositionsdauer 27 Monate.

Zusätzlich zur Studie DAPA-CKD wurden supportiv die Ergebnisse der jeweiligen CKD-Subpopulationen der kardiovaskulären Endpunktstudien DECLARE-TIMI 58 (N = 5.916) und DAPA-HF (N = 1.926) herangezogen. Hierbei handelt es sich ebenfalls um doppelblinde, placebokontrollierte RCT der Phase 3, deren Ergebnisse für die entsprechenden Studienpopulationen mit T2DM und chronischer Herzinsuffizienz bereits zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in den Indikationen T2DM (DECLARE-TIMI 58) und chronischer HFrEF (DAPA-HF) herangezogen wurden.

Für das vorliegende Dossier sind die Ergebnisse der CKD-Subpopulationen aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF unabhängig von den bereits auf Basis der Gesamtstudienpopulation der jeweiligen Studie erfolgten Bewertungen durch den G-BA in den Indikationen T2DM bzw. HFrEF zu bewerten. Orientierend an der Definition der CKD in der KDIGO-Leitlinie wurden 34 % an Patienten in der DECLARE-TIMI 58 identifiziert ( $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und/oder eine UACR  $>30 \text{ mg/g}$ ), bei denen neben einem T2DM auch eine CKD vorlag, und in der DAPA-HF wurden rund 41 % an Patienten identifiziert ( $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), die neben einer Herzinsuffizienz ebenfalls eine CKD aufwiesen.

Neben den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen aus den Einzelstudien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF wird im vorliegenden Dossier eine IPD Metaanalyse basierend auf den Ergebnissen der DAPA-CKD Studie, zusammen mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Studien zu renalen und kardiovaskulären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten präsentiert.

Zudem werden im vorliegenden Dossier ergänzend auch die Daten der renalen Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029 dargestellt. Hierbei handelt es sich ebenfalls um doppelblinde, placebokontrollierte RCT der Phase 3. Diese Studien waren darauf ausgelegt, die Sicherheit der Dapagliflozin-Behandlung bei Patienten mit T2DM und zusätzlicher, krankheitsbedingter Niereninsuffizienz zu bewerten. Da im Rahmen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 keine patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte erhoben wurden und die Aussagesicherheit der DELIGHT und DERIVE Studien aufgrund der relativ kurzen Studienlaufzeit von 24 Wochen limitiert ist, werden die Ergebnisse dieser Studien supportiv dargestellt. Für die Studie MB102029 liegt zudem ein Datenschnitt zu Woche 104 vor, der ergänzend im Dossier dargestellt wird. Zusätzlich werden die Ergebnisse zur Sicherheit der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zu Woche 24 metaanalytisch im Dossier zusammengefasst.

Für die Ableitung des Zusatznutzen werden im vorliegenden Dossier primär die Ergebnisse der Studie DAPA-CKD herangezogen, da es sich bei der DAPA-CKD Studie um die für die vorliegende Anwendungsgebietserweiterung maßgebliche Zulassungsstudie handelt. Ergänzend werden die Ergebnisse der IPD Metaanalyse der Studie DAPA-CKD und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF zu renalen und kardiovaskulären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten herangezogen.

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

##### **Charakteristika der Zulassungsstudie DAPA-CKD**

###### **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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	Internationale, multizentrische, ereignisgesteuerte; randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase 3b Studie Zuteilungs- verhältnis: 1:1	Erwachsene (≥ 18 Jahre) CKD- Patienten mit Nieren- insuffizienz (eGFR ≤ 75 und ≥ 25 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) und Albuminurie (UACR ≥ 200 und ≤ 5.000 mg/g) mit oder ohne T2DM. Patienten mit polyzystischer Niereninsuffizienz, Glomerulonephritis mit Krankheits- schüben oder mit anhaltender aktiver Nierenentzündung sowie mit T1DM waren von der Studie ausgeschlossen.	Dapagliflozin 10 mg: n = 2.152 Placebo: n = 2.152 (jeweils zusätzlich zu einer patienten- individuellen Hinter- grundtherapie gemäß dem Stand der medizinischen Erkenntnisse (SoC) zur Behandlung von Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen wie T2DM, Hypertonie oder Dyslipidämie)	Die antizipierte Studiendauer lag bei etwa 45 Monaten mit einer geschätzten mittleren Behand- lungsdauer von 33 Monaten pro Patient. Die Studiendauer war ereignis- gesteuert und wurde wie präspezifiziert aufgrund klarer Behandlungs- vorteile von Dapagliflozin am 26.03.2020 vorzeitig beendet.	405 Zentren in insgesamt 21 Ländern <u>Asien:</u> China, Indien, Japan, Philippinen, Südkorea, Vietnam <u>Europa:</u> Dänemark, Deutschland, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich <u>Nordamerika:</u> Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika	<u>Primärer Endpunkt</u> Der primäre Endpunkt umfasst die Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden renalen Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bestätigte anhaltende ≥ 50%ige Reduzierung der eGFR</li><li>• Erreichen ESRD:<ul style="list-style-type: none"><li>- Anhaltende eGFR &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li><li>- Chronische Dialyse- Behandlung</li><li>- Erhalt eines Nierentransplants</li></ul></li><li>• Kardiovaskulärer Tod</li><li>• Renaler Tod</li></ul> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden renalen Ereignisse (kombinierter Endpunkt):

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

	<p><u>Mittel- und Lateinamerika:</u> Argentinien, Brasilien, Mexiko, Peru</p> <p><u>Zeitraum:</u> 02/2017 – 07/2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> <li>- Erreichen ESRD</li> <li>- Renaler Tod</li> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kardiovaskulärer Tod</li> <li>- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> </ul> </li> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit / Auftreten von UE und SUE:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>- Veränderungen von klinischen / hämatologischen Parametern</li> </ul> </li> <li>- UESI</li> </ul>
--	---	--

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	Internationale, multizentrische, ereignisgesteuerte; randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase 3b Studie Zuteilungs- verhältnis: 1:1	Erwachsene (≥ 18 Jahre) CKD- Patienten mit Nieren- insuffizienz (eGFR ≤ 75 und ≥ 25 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) und Albuminurie (UACR ≥ 200 und ≤ 5.000 mg/g) mit oder ohne T2DM. Patienten mit polyzystischer Niereninsuffizienz, Glomerulonephritis mit Krankheits- schüben oder mit anhaltender aktiver Nierenentzündung sowie mit T1DM waren von der Studie ausgeschlossen.	Dapagliflozin 10 mg: n = 2.152 Placebo: n = 2.152 (jeweils zusätzlich zu einer patienten- individuellen Hinter- grundtherapie gemäß dem Stand der medizinischen Erkenntnisse (SoC) zur Behandlung von Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen wie T2DM, Hypertonie oder Dyslipidämie)	Die antizipierte Studiendauer lag bei etwa 45 Monaten mit einer geschätzten mittleren Behand- lungsdauer von 33 Monaten pro Patient. Die Studiendauer war ereignis- gesteuert und wurde wie präspezifiziert aufgrund klarer Behandlungs- vorteile von Dapagliflozin am 26.03.2020 vorzeitig beendet.	405 Zentren in insgesamt 21 Ländern <u>Asien:</u> China, Indien, Japan, Philippinen, Südkorea, Vietnam <u>Europa:</u> Dänemark, Deutschland, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich <u>Nordamerika:</u> Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika	<u>Primärer Endpunkt</u> Der primäre Endpunkt umfasst die Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden renalen Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bestätigte anhaltende ≥ 50%ige Reduzierung der eGFR</li><li>• Erreichen ESRD:<ul style="list-style-type: none"><li>- Anhaltende eGFR &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li><li>- Chronische Dialyse- Behandlung</li><li>- Erhalt eines Nierentransplants</li></ul></li><li>• Kardiovaskulärer Tod</li><li>• Renaler Tod</li></ul> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden renalen Ereignisse (kombinierter Endpunkt):

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

	<p><u>Mittel- und Lateinamerika:</u> Argentinien, Brasilien, Mexiko, Peru</p> <p><u>Zeitraum:</u> 02/2017 – 07/2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> <li>- Erreichen ESRD</li> <li>- Renaler Tod</li> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kardiovaskulärer Tod</li> <li>- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> </ul> </li> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit / Auftreten von UE und SUE:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>- Veränderungen von klinischen / hämatologischen Parametern</li> </ul> </li> <li>- UESI</li> </ul>
--	---	--

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Studie	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D169AC00001, DAPA-CKD	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC	Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC	Vorbehandlung mit ACE-I oder ARB für mindestens 4 Wochen vor Visite 1
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.152	Placebo + SoC N = 2.152
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	61,8 (12,1)	61,9 (12,1)
Median	63,0	64,0
Min-Max	23-93	18-91
<b>Altersklassen, n (%)</b>		
≤ 65 Jahre	1.247 (57,9)	1.239 (57,9)
> 65 Jahre	905 (42,1)	913 (42,4)
66-75 Jahre	663 (30,8)	667 (31,0)
> 75 Jahre	242 (11,2)	246 (11,4)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	1.443 (67,1)	1.436 (66,7)
Weiblich	709 (32,9)	716 (33,3)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Kaukasisch	1.124 (52,2)	1.166 (54,2)
Afroamerikanisch	104 (4,8)	87 (4,0)
Asiatisch	749 (34,8)	718 (33,4)
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	1 (0,0)	1 (0,0)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	62 (2,9)	74 (3,4)
Andere	112 (5,2)	106 (4,9)

Studie	D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.152	Placebo + SoC N = 2.152
<b>Ethnizität, n (%)</b>		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	522 (24,3)	550 (25,6)
Weder hispanisch noch lateinamerikanisch	1630 (75,7)	1602 (74,4)
<b>Region und Länder, n (%)</b>		
Asien	692 (32,2)	654 (30,4)
Europa	610 (28,3)	623 (28,9)
Nordamerika	401 (18,6)	412 (19,1)
Latein- und Südamerika	449 (20,9)	463 (21,5)
<b>eGFR Ausgangswert (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
n	2.152	2.152
MW (SD)	43,2 (12,3)	43,0 (12,4)
Median	41,0	42,0
Min-Max	19-86	20-80
< 30	293 (13,6)	331 (15,4)
30-< 45	979 (45,5)	919 (42,7)
45-< 60	646 (30,0)	682 (31,7)
≥ 60	234 (10,9)	220 (10,2)
<b>UACR Ausgangswert (mg/g), n (%)</b>		
n	2.152	2.152
MW (SD)	1.370,6 (1.197,9)	1.356,4 (1.171,5)
Median	964,8	933,8
Min-Max	23-11.905	124-8.963
≤ 1.000	1.104 (51,3)	1.121 (52,1)
> 1.000	1.048 (48,7)	1.031 (47,9)
<b>Wahrscheinliche Ätiologie der CKD, n (%)</b>		
n	2.152	2.152
Diabetische Neuropathie	1.271 (59,1)	1.239 (57,6)
Ischämische/hypertensive Neuropathie	324 (15,1)	363 (16,9)
Chronische Glomerulonephritis	343 (15,9)	352 (16,4)
Chronische interstitielle Nephritis	33 (1,5)	20 (0,9)

Studie	D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.152	Placebo + SoC N = 2.152
Chronische Pyelonephritis	30 (1,4)	39 (1,8)
Obstruktive Nephropathie	13 (0,6)	12 (0,6)
Renale Arterienstenose	6 (0,3)	4 (0,2)
Unbekannt	110 (5,1)	104 (4,8)
Andere	22 (1,0)	19 (0,9)
<b>Vorliegen eines T2DM bei Studienbeginn, n (%)</b>		
n	2.152	2.152
Ja	1.455 (67,6)	1.451 (67,4)
Nein	697 (32,4)	701 (32,6)
<b>Systolischer Blutdruck Ausgangswert (mmHg), n (%)</b>		
n	2.152	2.152
MW (SD)	136,7 (17,5)	137,4 (17,3)
Median	135,7	136,3
Min-Max	90-216	82-217
≤ 130	793 (36,8)	749 (34,8)
> 130	1.359 (63,2)	1.403 (65,2)
<b>Diastolischer Blutdruck Ausgangswert (mmHg)</b>		
n	2.152	2.152
MW (SD)	77,5 (10,7)	77,5 (10,3)
Median	77,8	77,7
Min-Max	35-122	43-136
<b>Pulsfrequenz Ausgangswert (bpm)</b>		
n	2.152	2.152
MW (SD)	72,9 (11,5)	72,8 (11,6)
Median	72,0	72,3
Min-Max	42-122	41-122
<b>Körpergröße Ausgangswert (cm)</b>		
n	2.149	2.148
MW (SD)	165,9 (10,2)	165,8 (10,0)
Median	166,0	166,0
Min-Max	134-205	116-196

Studie	D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.152	Placebo + SoC N = 2.152
<b>Körpergewicht Ausgangswert (kg)</b>		
n	2.152	2.152
MW (SD)	81,5 (20,1)	82,0 (20,9)
Median	79,0	79,9
Min-Max	39-158	34-174
<b>BMI Ausgangswert (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>		
n	2.149	2.149
MW (SD)	29,4 (6,0)	29,6 (6,3)
Median	29,0	29,0
Min-Max	15-66	16-57
< 30	1.208 (56,2)	1.171 (54,5)
≥ 30	941 (43,8)	976 (45,5)
<b>Rauchverhalten, n (%)</b>		
Nie geraucht	1.142 (53,1)	1.149 (53,4)
Aktuell Raucher	283 (13,2)	301 (14,0)
Ehemals Raucher	726 (33,7)	701 (32,6)
Fehlende Angaben	1 (0,0)	1 (0,0)
Insgesamt	2.152	2.152
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bezüglich der Patientencharakteristika zum Alter, Geschlecht, der Abstammung und Ethnizität wird deutlich, dass die Verteilung der Merkmale zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen ist und keine wesentlichen Schwankungen von > 10 % vorliegen. Dies gilt auch für die demographischen Charakteristika zur Region und zu den Ländern. Zudem erscheinen auch die krankheitsspezifischen bzw. patientenspezifischen Merkmale bezüglich der eGFR, der UACR, der Ätiologie der CKD, des Vorliegens eines T2DM, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Pulsfrequenz, der Körpergröße, des Körpergewichts, des BMI sowie des Rauchverhaltens zwischen den Behandlungsarmen durch die Randomisierung ähnlich verteilt zu sein, sodass auch hierzu kein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

Tabelle 4-12: Krankheitsbezogene Vorerkrankungen – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.152	Placebo + SoC N = 2.152
<b>SOC Herzerkrankungen</b>		
Jegliche PT	603 (28,0)	575 (26,7)
Angina pectoris	201 (9,3)	204 (9,5)
Vorhofflimmern	110 (5,1)	107 (5,0)
Vorhofflattern	12 (0,6)	12 (0,6)
Herzinsuffizienz	235 (10,9)	233 (10,8)
Herzklappenerkrankung	66 (3,1)	71 (3,3)
Stenose der Koronararterie	216 (10,0)	216 (10,0)
Myokardinfarkt	185 (8,6)	207 (9,6)
Ventrikuläre Arrhythmie	36 (1,7)	32 (1,5)
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Jegliche PT	1.897 (88,2)	1.892 (87,9)
Dyslipidämie	1.488 (69,1)	1.500 (69,7)
Gicht	384 (17,8)	388 (18,0)
Diabetes mellitus Typ 2	1.444 (67,1)	1.442 (67,0)
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Jegliche PT	79 (3,7)	76 (3,5)
Osteoporose	79 (3,7)	76 (3,5)
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Jegliche PT	71 (3,3)	69 (3,2)
Blasenkrebs	3 (0,1)	5 (0,2)
Bösartige Neubildung des Gehirns	1 (0,0)	0 (0,0)
Brustkrebs	4 (0,2)	2 (0,1)
Kolorektalkarzinom	7 (0,3)	9 (0,4)
Gallblasenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Magenkrebs	2 (0,1)	3 (0,1)
Leberkrebs	0 (0,0)	2 (0,1)
Neubildung der Lunge bösartig	2 (0,1)	2 (0,1)
Lymphom	3 (0,1)	5 (0,2)
Bösartige Neubildung	2 (0,1)	7 (0,3)

Studie	D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.152	Placebo + SoC N = 2.152
Ösophaguskarzinom	0 (0,0)	1 (0,0)
Oropharyngealkarzinom	1 (0,0)	0 (0,0)
Prostatakarzinom	7 (0,3)	9 (0,4)
Nierenkrebs	15 (0,7)	5 (0,2)
Hautkrebs	14 (0,7)	8 (0,4)
Schilddrüsenkrebs	3 (0,1)	2 (0,1)
Uteruskarzinom	7 (0,3)	8 (0,4)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Jegliche PT	648 (30,1)	660 (30,7)
Stenose der Arteria carotis	66 (3,1)	71 (3,3)
Hämorrhagischer Schlaganfall	23 (1,1)	17 (0,8)
Ischämischer Schlaganfall	125 (5,8)	140 (6,5)
Periphere Neuropathie	470 (21,8)	482 (22,4)
Synkope	26 (1,2)	26 (1,2)
Transitorische ischämische Attacke	41 (1,9)	38 (1,8)
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Jegliche PT	15 (0,7)	20 (0,9)
Nierenarterienthrombose	15 (0,7)	20 (0,9)
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Jegliche PT	289 (13,4)	301 (14,0)
Asthma	91 (4,2)	92 (4,3)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	96 (4,5)	100 (4,6)
Lungenembolie	11 (0,5)	9 (0,4)
Schlafapnoe-Syndrom	141 (6,6)	154 (7,2)
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Jegliche PT	79 (3,7)	73 (3,4)
Hautulkus	79 (3,7)	73 (3,4)
<b>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>		
Jegliche PT	37 (1,7)	35 (1,6)
Einsetzen eines Herzschrittmachers	27 (1,3)	28 (1,3)

Studie	D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.152	Placebo + SoC N = 2.152
Ventrikuläre Resynchronisationstherapie	2 (0,1)	4 (0,2)
Anlage eines implantierbaren Defibrillators	8 (0,4)	6 (0,3)
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>		
Jegliche PT	2.066 (96,0)	2.059 (96,7)
Aortenaneurysma	14 (0,7)	22 (1,0)
Hypertonie	2.065 (96,0)	2.056 (95,5)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	154 (7,2)	171 (7,9)
<b>Unkodiertes Ereignis SOC</b>	1 (0,0)	2 (0,1)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei den häufigsten krankheitsbezogenen Vorerkrankungen, die anhand von MedDRA kodierten Vorerkrankungen aus der medizinischen Vorgeschichte der Studienteilnehmer der DAPA-CKD ermittelt wurden, handelte es sich um Hypertonie (95,7 %), Dyslipidämie (69,4 %) und T2DM (67,1 %). Erkrankungen des Nervensystems traten bei 30,4 % und Herzerkrankungen bei 27,4 % der Patienten auf. Damit spiegeln die Vorerkrankungen der Patienten der DAPA-CKD Studie die häufigsten beschriebenen Komorbiditäten der CKD wider (4). Insgesamt war das Auftreten der Vorerkrankungen zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

Tabelle 4-13: Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen - Studie DAPA-CKD

Studie	D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.152	Placebo + SoC N = 2.152
<b>Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen<sup>a</sup></b>		
Jegliche CKD/CV-Medikation	2.146 (99,7)	2.145 (99,7)
ACE-I	673 (31,3)	681 (31,6)
ARB	1.444 (67,1)	1.426 (66,3)
ACE-I oder ARB	2.094 (97,3)	2.080 (96,7)
Renin Inhibitor	3 (0,1)	0 (0,0)
ARNI	1 (0,0)	2 (0,1)
Kalziumkanalblocker	1.074 (49,9)	1.109 (51,5)
Betablocker	846 (39,3)	834 (38,8)
Diuretikum	928 (43,1)	954 (44,3)
Phosphatbinder	23 (1,1)	25 (1,2)
Kaliumbinder	51 (2,4)	66 (3,1)
Antithrombotika	1.022 (47,5)	1.020 (47,4)
Jeglicher Thrombozytenaggregationshemmer	952 (44,2)	928 (43,1)
Andere	109 (5,1)	116 (5,4)
Lipidsenker	1.495 (69,5)	4.493 (69,4)
Statine	1.395 (64,8)	1.399 (65,0)
Andere	320 (14,9)	325 (15,1)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).		
a: Vorbehandlungen bezüglich des T2DM sind in Tabelle 4-14 aufgeführt.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bezüglich der Vorbehandlung der Patienten wird deutlich, dass nahezu alle Patienten (97,0 %) vor Studienbeginn mit einem ACE-I oder ARB behandelt worden sind. Dies stimmt mit den Einschlusskriterien der Studie überein, welche eine Behandlung mit einem ACE-I oder einem ARB für mindestens vier Wochen vor Visite 1 vorsah (148). Den Blutdrucksenkern der Wirkstoffklassen ACE-I und ARB fällt bei der Behandlung von CKD-Patienten eine besondere Bedeutung zu, da die Senkung des Blutdrucks die Grundlage für eine Verlangsamung des Fortschreitens der CKD ist. In aktuell gültigen Leitlinien werden sowohl ACE-I als auch ARBs zur Behandlung empfohlen, insbesondere bei Patienten bei denen neben einem Diabetes auch eine Albuminurie (> 30 mg/g) vorliegt (4, 15). Dies entspricht auch der Einschätzung des G-BA, der bei der Anpassung der zVT anlässlich der Positive Opinion des CHMP konkretisierte, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der CKD den Einsatz von ACE-I oder ARBs umfasst, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind (16). Durch die Randomisierung liegt eine vergleichbare Verteilung der Patienten bezüglich der Vorbehandlung der CKD sowie bezüglich der Vorbehandlung kardiovaskulärer Beschwerden zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 4-14: Diabetes-Behandlung vor Randomisierung bei Patienten mit einem T2DM bei Studienbeginn - Studie DAPA-CKD

Studie	D169AC00001, DAPA-CKD (NCT03036150)	
	Dapagliflozin + SoC N = 1.455	Placebo + SoC N = 1.451
<b>Diabetes-Behandlung vor Randomisierung</b>		
Jegliche Diabetes-Behandlung	1.363 (93,7)	1.356 (93,5)
Insulin	814 (55,9)	784 (54,0)
Biguanide	631 (43,4)	613 (42,2)
Sulfonylharnstoffe	389 (26,7)	385 (26,5)
Alphaglucosidase-Inhibitoren	42 (2,9)	57 (3,9)
Thiazolidindione	53 (3,6)	38 (2,6)
DPP4-Inhibitoren	364 (25,0)	378 (26,1)
GLP1-Analoga	63 (4,3)	59 (4,1)
Andere	35 (2,4)	54 (3,7)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei etwa Zweidrittel der CKD-Patienten lag bei Einschuss in die Studie DAPA-CKD ein T2DM vor. Dies entspricht den Vorgaben an die Einschlusskriterien der Studie, welche vorsahen, Patienten mit CKD und zusätzlichem T2DM in die Studie aufzunehmen, den Anteil der Patienten mit beiden Erkrankungen jedoch auf maximal 70 % zu beschränken (148). Bezüglich der Art der Vorbehandlung des T2DM liegt durch die Randomisierung eine ähnliche Verteilung zwischen den Patienten beider Behandlungsarme vor. Mehr als die Hälfte der CKD-Patienten mit T2DM (55,4 %) wurden zuvor mit Insulin behandelt. Eine Vorbehandlung mit einem SGLT-2 Inhibitor sowie eine T1DM-Erkrankung waren Ausschlussgründe der Studie DAPA-CKD (148).

Aus den Charakteristika der Studienteilnehmer der DAPA-CKD Studie wird deutlich, dass diese häufig unter Komorbiditäten wie Hypertonie oder T2DM leiden (Tabelle 4-12). Ein Kriterium zum Einschluss in die Studie war, dass die Patienten bezüglich ihrer Komorbiditäten gut eingestellt waren (148). Alle Patienten konnten bezgl. ihrer Komorbiditäten behandelt werden und die Dosis, sofern klinisch notwendig, angepasst werden (2). Um zu prüfen, dass diese Patienten bezüglich ihrer Komorbiditäten weiterhin, d. h. auch während der Studie, ausreichend therapiert worden sind, war eine Anpassung der antidiabetischen Hintergrundmedikation sowie der renalen und kardiovaskulären Hintergrundmedikation möglich (148).

Um zu überprüfen, dass die Patienten durch diese Hintergrundtherapie bezüglich ihrer Komorbiditäten gut eingestellt waren, wurde während der Studie die Veränderung des Blutzuckerspiegels über den HbA1c-Wert (Tabelle 4-15) bei Patienten mit T2DM bei Studienbeginn sowie die Veränderung des Körpergewichts (Tabelle 4-16) und des systolischen Blutdrucks (Tabelle 4-17) aller Studienteilnehmer untersucht.

Tabelle 4-15: Veränderung des Blutzuckerspiegels über den Studienverlauf gemessen anhand des HbA1c-Wertes bei Patienten mit T2DM zu Studienbeginn – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC	
		N <sup>a</sup>	Wert MW (SD)	N <sup>a</sup>	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des HbA1c in %</b>					
D169AC0000 (DAPA-CKD)	<i>Baseline</i>	1.451	7,80 (1,66)	1.442	7,76 (1,65)
	Tag 14	1.399	7,71 (1,57)	1.408	7,74 (1,62)
	Monat 2	1.380	7,56 (1,48)	1.366	7,73 (1,61)
	Monat 4	1.395	7,60 (1,51)	1.356	7,74 (1,62)
	Monat 8	1.335	7,64 (1,56)	1.287	7,80 (1,74)
	Monat 12	1.283	7,68 (1,56)	1.248	7,83 (1,79)
	Monat 16	1.261	7,70 (1,57)	1.229	7,82 (1,76)
	Monat 20	1.197	7,75 (1,64)	1.175	7,81 (1,71)
	Monat 24	1.111	7,83 (1,65)	1.076	7,82 (1,72)

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC	
		N <sup>a</sup>	Wert MW (SD)	N <sup>a</sup>	Wert MW (SD)
	Monat 28	817	7,86 (1,73)	785	7,78 (1,70)
	Monat 32	474	7,77 (1,60)	451	7,78 (1,59)
	Monat 36	159	7,78 (1,54)	159	7,77 (1,59)

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2)  
a: Anzahl an Patienten im FAS mit T2DM zu Studienbeginn sowie vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-16: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC	
		N <sup>a</sup>	Wert MW (SD)	N <sup>a</sup>	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des Körpergewichts in kg</b>					
D169AC0000 (DAPA-CKD)	<i>Baseline</i>	2.152	81,47 (20,12)	2.151	82,03 (20,92)
	Tag 14	2.089	81,14 (19,98)	2.095	82,20 (21,04)
	Monat 2	2.050	80,93 (19,95)	2.058	82,41 (21,08)
	Monat 4	2.051	80,73 (19,81)	2.036	82,41 (20,93)
	Monat 8	1.950	80,93 (19,85)	1.914	82,85 (21,05)
	Monat 12	1.890	81,04 (20,02)	1.862	82,84 (20,99)
	Monat 16	1.849	80,99 (19,94)	1.828	82,65 (20,84)
	Monat 20	1.787	80,89 (19,67)	1.754	82,75 (20,62)
	Monat 24	1.641	80,97 (19,59)	1.605	82,49 (20,23)
	Monat 28	1.193	82,01 (19,75)	1.160	83,29 (20,17)
	Monat 32	702	82,92 (19,81)	661	83,67 (19,83)
	Monat 36	227	84,42 (19,73)	219	84,43 (20,38)

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2)  
a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-17: Veränderung des systolischen Blutdrucks – Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC	
		N <sup>a</sup>	Wert MW (SD)	N <sup>a</sup>	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg</b>					
D169AC0000 (DAPA-CKD)	Baseline	2.152	136,74 (17,47)	2.152	137,43 (17,32)
	Tag 14	2.093	132,16 (16,80)	2.097	136,22 (17,40)
	Monat 2	2.055	132,57 (17,16)	2.062	136,61 (17,62)
	Monat 4	2.057	133,38 (17,53)	2.043	136,47 (16,99)
	Monat 8	1.955	133,98 (17,35)	1.918	137,78 (17,13)
	Monat 12	1.895	133,72 (17,32)	1.864	136,87 (17,53)
	Monat 16	1.855	133,86 (16,74)	1.830	136,62 (17,12)
	Monat 20	1.792	134,00 (16,89)	1.761	137,28 (17,32)
	Monat 24	1.646	133,97 (17,58)	1.610	136,62 (16,86)
	Monat 28	1.196	134,48 (17,35)	1.165	137,35 (17,13)
	Monat 32	701	135,67 (17,04)	664	138,63 (17,79)
	Monat 36	228	134,05 (15,19)	227	136,69 (17,12)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2)					
a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Durch die Daten aus Tabelle 4-15, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 wird deutlich, dass die Patienten bezüglich ihrer Komorbiditäten gut eingestellt waren, da die Werte zum HbA1c- bei den Patienten mit T2DM - sowie das Körpergewicht und der systolische Blutdruck bei den Studienteilnehmern beider Behandlungsarme über den Studienverlauf nahezu unverändert. Daraus lässt sich ableiten, dass die Patienten hinsichtlich ihrer Komorbiditäten gut eingestellt waren.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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 D169AC00001 (DAPA-CKD)**

Die Studie DAPA-CKD (D169AC0000) ist eine multizentrische, internationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase 3-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Männer und Frauen  $\geq 18$  Jahre. Zum Einschluss in die Studie DAPA-CKD mussten die Patienten eine CKD aufweisen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) der CKD mit besonderem Augenmerk auf relevante Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Komorbiditäten umfassten die Behandlung des T2DM, der Hypertonie, sowie Dyslipidämie und Anämie.

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte renale Endpunkt aus bestätigter anhaltender  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, Nierenversagen bzw. ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod, analysiert als TTE-Endpunkt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Einzelkomponenten des primären renalen Endpunktes, der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Tod jeglicher Ursache, ebenfalls analysiert als TTE-Endpunkte.

### **Charakterisierung der DAPA-CKD Studienpopulation**

Zum Einschluss in die Studie DAPA-CKD mussten die Patienten eine CKD, definiert als eGFR von  $\geq 25$  bis  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> plus UACR  $\geq 200$  bis  $\leq 5.000$  mg/g plus eine seit mindestens drei Monaten bestehende erhöhte Albuminurie, aufweisen. Zudem mussten die Patienten bezüglich ihrer Komorbiditäten, entsprechend lokalem Standard, gut eingestellt und daher für mindestens 4 Wochen stabil mit einem ACE-I oder ARB in der maximalen vom Patienten tolerierten Dosis behandelt worden sein. In die Studie wurden auch CKD-Patienten mit zusätzlicher T2DM-Erkrankung eingeschlossen. Um jedoch den Behandlungseffekt sowohl bei CKD-Patienten mit und ohne T2DM bewerten zu können, sollte der Anteil der Patienten je Subgruppe (T2DM ja/nein) mindestens 30 % betragen. Patienten mit polyzystischer Niereninsuffizienz, Lupus-Nephritis, anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper-assoziierten Vaskulitis oder T1DM waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 4.304 Patienten randomisiert, von denen 4.298 Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden. Die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf allen randomisierten Patienten (FAS). Für alle Sicherheitsanalysen wurden ausschließlich jene randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAS). Bei den Sicherheitsanalysen wurden auch jene UE berücksichtigt, die nach der Behandlung und folglich in der Nachbeobachtungszeit aufgetreten sind.

Die Verteilung der demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika wie eGFR und UACR waren zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-11). Das mittlere Alter betrug 61,8 Jahre bzw. 61,9 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 32,9 % bzw. 33,3 %. Die Mehrheit der Patienten war in beiden Behandlungsarmen kaukasischer Abstammung (52,2 % bzw. 54,2 %). 28,3 % bzw. 28,8 % der Patienten kamen aus Europa. Die mittlere eGFR zu *Baseline* betrug im Interventionsarm 43,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und im Kontrollarm 43,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, während die mittlere UACR zu *Baseline* bei 1.370,6 mg/g im Interventionsarm und 1.356,4 mg/g im Kontrollarm lag.

Zu den häufigsten krankheitsbezogenen Vorerkrankungen der Studienteilnehmer der DAPA-CKD zählten die Hypertonie (95,7 %), die Dyslipidämie (69,4 %) und der T2DM (67,1 %) (Tabelle 4-12). Dementsprechend wurden nahezu alle Patienten (97,0 %) vor Studienbeginn mit einem ACE-I oder ARB behandelt (Tabelle 4-13) und mehr als die Hälfte der CKD-Patienten mit T2DM (55,4 %) zuvor mit Insulin (Tabelle 4-14).

Die Behandlung der Teilnehmer mit ACE-I und ARBs entspricht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse (16) und entspricht der deutschen Versorgungsrealität, wie anhand einer Krankenkassendatenanalyse ermittelt werden konnte (149). Auch die Behandlung mit Antidiabetika entspricht den in Leitlinien empfohlenen Behandlungsstandard (25). Somit erfolgte in der DAPA-CKD Studie eine patientenindividuelle Behandlung der Komorbiditäten entsprechend dem medizinischen Stand der Erkenntnisse.

Anhand der Daten aus Tabelle 4-15 deutlich, dass der HbA1c-Wert von Studienteilnehmern, die neben der CKD auch eine T2DM-Erkrankung hatten, bei den Patienten beider Studienarme während der Studie stabil blieb. Auch das Körpergewicht (siehe Tabelle 4-16) und der systolische Blutdruck (siehe Tabelle 4-17) aller Studienteilnehmer waren gut kontrolliert und blieben über die Studiendauer stabil, was darauf hinweist, dass die Studienteilnehmer durch die patientenindividuelle Begleitbehandlung adäquat hinsichtlich der Behandlung ihrer Komorbiditäten eingestellt waren.

### **Beschreibung der Intervention und der Kontrollbehandlung der Studie DAPA-CKD**

Basistherapie für alle Studienteilnehmer war eine gemäß aktueller Leitlinienvorgaben patientenindividuelle Therapie der CKD sowie die Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Die Hintergrundtherapie der DAPA-CKD Studie entspricht den Vorgaben der aktuellen Leitlinienempfehlungen (4, 15, 150-154). Dabei ist unter anderem die Behandlung der Hypertonie oder die Behandlung eines T2DM vorgesehen. Nahezu alle Patienten (97,0 %) waren in der Studie mit einem ARB (66,7 %) oder ACE-I (31,5 %) vorbehandelt. Dies entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen der KDIGO zur Behandlung von CKD-Patienten (4). In einer Überprüfung der zVT im Anschluss an die *Positive Opinion* des CHMP bestätigte der G-BA, dass in der Indikation CKD die Behandlung mit ACE-I und ARBs dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht (16). Auch in der deutschen Versorgungsrealität spiegelt sich die Verwendung der Blutdrucksenker ACE-I und ARB zur Behandlung von Patienten mit CKD-Diagnose wider.

So konnte in einer Krankenkassendatenanalyse des WIG2 Instituts gezeigt werden, dass ca. 60 % der CKD-Patienten im Beobachtungszeitraum unter Behandlung mit einem ACE-I und ca. 45 % der Patienten einen ARB erhielten (149). Bezüglich eines T2DM wurden die Patienten wie empfohlen mit oralen Antidiabetika wie z. B. Biguanide (43,0 %), zu denen auch Metformin gehört, sowie mit Sulfonylharnstoffen (26,8 %) oder Insulinen (55,4 %) behandelt (25).

Die Studienbehandlung erfolgte entweder mit Dapagliflozin 10 mg oder entsprechendem Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC. In Einzelfällen, wenn ein klinisch relevantes Ereignis wie Volumenmangel, Hypotonie und/oder unerwartete Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt wurde und dieses nicht durch eine Reduzierung der Dosis oder Einstellung begleitender nicht essenzieller Medikamente behoben werden konnte, war eine Reduzierung von Dapagliflozin 10 mg auf Dapagliflozin 5 mg, bzw. entsprechendem Placebo zugelassen. Wurde die Dosis verringert oder die Dapagliflozin-Gabe unterbrochen, war die Dosis wieder auf Dapagliflozin 10 mg (oder entsprechendem Placebo) zu erhöhen, sobald der Zustand des Patienten gemäß der Einschätzung des Prüfarztes stabil war. Bei 90 Patienten (4,2 %) im Dapagliflozin + SoC-Arm bzw. bei 61 Patienten (2,8 %) im Placebo + SoC-Arm wurde die Dosis unabhängig vom Zeitpunkt der Studie auf 5 mg gesenkt (2). Zudem war auch empfohlen, die Dosis der Begleitmedikation beizubehalten, jedoch konnte auch diese angepasst werden, wenn dies klinisch angezeigt war.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DAPA-CKD auf den deutschen Versorgungskontext**

Zur Abschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und zur Ermittlung der Patientenzahlen in der Zielpopulation im Rahmen von Modul 3 wurde beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) eine Krankenkassendatenanalyse in Auftrag gegeben. Diese ergab für die Zielpopulation von Dapagliflozin in der Indikation CKD ein mittleres Alter von 70,0 ( $\pm 11,4$ ) Jahren (149). Das Durchschnittsalter der Studienpopulation der DAPA-CKD lag nur leicht darunter bei 61,9 ( $\pm 12,1$ ) Jahren. In der DAPA-CKD Studie entsprach auch die Geschlechterverteilung der deutschen Versorgungsrealität. Der Frauenanteil lag in der Studie DAPA-CKD bei 33,1 %. Etwa im gleichen Rahmen lag der Frauenanteil in der Zielpopulation, der basierend auf der Krankenkassendatenanalyse des WIG2 bei CKD-Patienten in Deutschland etwa 43,8 % (Anteil Männer: 56,2 %) beträgt (149). Zudem waren mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer der Studie DAPA-CKD (53,2 %) kaukasischer Ethnie. Ungefähr ein Drittel (28,6 %) der Patienten stammte aus europäischen Staaten, unter anderem auch aus Deutschland.

Der mögliche Einfluss der genannten Faktoren (Alter, Geschlecht, Region und Ethnie) auf die Studienergebnisse wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht (Abschnitt 4.3.1.3.2). Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Patienten mit einer CKD weisen häufig mindestens eine oder mehrere Komorbiditäten auf. Dieser Zusammenhang konnte auch durch die Krankenkassendatenanalyse des WIG2 für CKD-Patienten in Deutschland bestätigt werden. So zeigte die WIG2-Analyse eine häufige Assoziation der CKD mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre sowie periphere vaskuläre Erkrankungen, Herzversagen, Anämien, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Nephropathien (149). Diese Erkrankungen spiegeln sich auch in den Patientencharakteristika der DAPA-CKD Studie wider. In der DAPA-CKD Studie wiesen 95,7 % der Studienteilnehmer einen Hypertonus, 67,5 % einen T2DM und 69,4 % eine Dyslipidämie auf. Im Vergleich dazu ergab die Krankenkassendatenanalyse des WIG2-Instituts, dass 96,0 % der Patienten einen Hypertonus, 51,4 % einen T2DM und 69,4 % der Patienten eine Dyslipidämie hatten.

Zur Behandlung der Komorbiditäten wurde eine patientenindividuelle Therapie festgelegt, bei der alle Komorbiditäten individuell entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnisse therapiert werden (16). In Einklang mit den aktuell gültigen Leitlinien wurden Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in der DAPA-CKD Studie mit ACE-I und ARB behandelt (4, 15); ungefähr 31,5 % erhielten ACE-I und 66,7 % erhielten ARBs. Diese Behandlung ist vergleichbar mit den Angaben der WIG2-Analyse zur Versorgungsrealität der CKD in Deutschland (149).

Die aktuellen Leitlinien der KDIGO und der DEGAM (4, 15) sprechen zur Behandlung der Hypertonie der CKD-Patienten zwar in der Erstlinie keine Empfehlungen aus, jedoch wird bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Proteinurie nicht nur die Behandlung mit einem ACE-I, sondern auch die Behandlung mit ARBs empfohlen (4, 15). Die Blutdrucktherapie wird bei jedem Patienten individuell basierend auf der Verträglichkeit, eventuellen Kontraindikationen und dem Ansprechen festgelegt. In einer Überprüfung der zVT im Anschluss an die *Positive Opinion* des CHMP bestätigte der G-BA, dass in der Indikation CKD die Behandlung mit ACE-I und ARBs dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht (16).

Aus diesen Gründen wird insgesamt von einer robusten Übertragbarkeit der Studienergebnisse der DAPA-CKD auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### 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 4-18: 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			
D169AC00001 (DAPA-CKD)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DAPA-CKD (D169AC00001) handelt es sich um eine multizentrische, internationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase 3-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein *Interactive Web Response System* (IWRS). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Prüfarzte waren aufgrund des doppelt verblindeten Studiendesigns bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet. Die durch die Studie generierten und im Studienbericht sowie im Studienprotokoll und in der Studienpublikation dargestellten Ergebnisse sind untereinander konform und entsprechen den Auswertungen gemäß des statistischen Analyseplans (2, 148, 155). In den Studienunterlagen konnten zudem keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie DAPA-CKD auf Studienebene abschließend als *niedrig* eingestuft.

## **Charakteristika der supportiven Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF und deren CKD-Subpopulationen**

### **4.3.1.2.3 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. 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 4-19: 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/ Datenschnitte <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 Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko: Patienten im Alter ≥40 Jahre mit nachgewiesener CV-Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebro- vaskuläre Erkrank- ung) 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 patienten- individuellen Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und kardio- vaskulärer Risiko- faktoren, und Komorbiditäten (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) 04/2013 – 09/2018	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MACE-3 (Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall)</li> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod</li> </ul> <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes renaler Endpunkt (bestätigte anhaltende ≥ 40% ige Reduzierung der eGFR zu eGFR &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (mittels CKD-EPI-Gleichung) und/oder ESRD (Dialyse ≥90 Tage oder Nierentransplantation, bestätigt anhaltende eGFR &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) und/oder Nierentod oder kardiovaskulärer Tod)</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li><u>Sicherheitsendpunkte:</u></li> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate SUE</li> <li>• UESI</li> <li><u>Explorative Endpunkte:</u></li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Myokardinfarkt</li> <li>• Ischämischer Schlaganfall</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>• 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)</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisierung aufgrund von koronarer oder nicht koronarer Revaskularisation</li> <li>• Kombiniertes renaler Endpunkt (bestätigte anhaltende <math>\geq 40\%</math>ige Reduzierung der eGFR zu eGFR &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (mittels CKD-EPI-Gleichung) und/oder ESRD (Dialyse <math>\geq 90</math> Tage oder Nierentransplantation, bestätigt anhaltende eGFR &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) und/oder Nierentod)</li> <li>• Veränderung des HbA1c</li> <li>• Beginn einer Insulintherapie</li> <li>• Notwendigkeit eines der folgenden: Eine Erhöhung der Dosis einer oralen Diabetes-Medikation, eine <math>\geq 25\%</math> Erhöhung einer Insulindosis oder eine zusätzliche neue Anti-Diabetes Medikation <math>\geq 3</math> Monate</li> </ul>

- Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren 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:
  - *Baseline* Mikroalbuminurie zu Normalalbuminurie
  - *Baseline* Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie
  - Die vorherigen zwei Punkte kombiniert
- eGFR (bestätigte anhaltende Reduzierung  $\geq 30\%$  zu bestätigter anhaltender eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mittels der CKD-EPI Gleichung)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR (bestätigte anhaltende Reduzierung <math>\geq 40\%</math> zu bestätigter anhaltender eGFR <math>&lt; 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> mittels der CKD-EPI-Gleichung)</li> <li>• Albumin/Kreatinin-Verhältnis</li> <li>• Gewichtsveränderung</li> <li>• Erblindung/Visusverschlechterung (Veränderungen des Augenhintergrundes, diabetische Retinopathie)</li> <li>• Veränderung des Blutdrucks</li> <li>• Amputationen Jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt)</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1699C00001 (DAPA-HF)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Phase 3-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Dapagliflozin 10 mg: n = 2.373 Placebo: n = 2.371 (jeweils zusätzlich zu einer patienten-individuellen Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM (SoC))	Ereignisgesteuerte Studie  <u>Mittlere (mediane) Behandlungsdauer:</u> Dapagliflozin + SoC: 16,8 (17,8) Monate Placebo + SoC: 16,6 (17,6) Monate  <u>Mittlere (mediane) Beobachtungsdauer:</u> Dapagliflozin + SoC: 18,0 (18,7) Monate Placebo + SoC: 17,9 (18,6) Monate	Europa (Bulgarien, Tschechische Republik, Dänemark, Deutschland, Ungarn, Niederlande, Polen, Russland, Slowakei, Schweden, Großbritannien), Nordamerika (Kanada, USA), Südamerika (Argentinien, Brasilien), Asien (China, Indien, Japan, Taiwan, Vietnam)  02/2017 – 7/2019	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz</li> </ul> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod</li> <li>KCCQ-TSS</li> <li>Kombinierter renaler Endpunkt (bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR und/oder ESRD (chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR &lt; 15 mL/min/</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						1,73 m <sup>2</sup> ) und/oder renaler Tod) • Tod aus jeglicher Ursache <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • SUE • Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE • Klinische Parameter • UESI
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b>	<b>Placebo + SoC</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58)	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC	Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC	Vier bis acht Wochen Placebo-run-in- Phase (zusätzlich zu Vorbehandlung) für alle Patienten
D1699C00001 (DAPA-HF)	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC	Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC	In Einzelfällen, wenn ein klinisch relevantes Ereignis wie Volumenmangel, Hypotonie und/oder unerwarteter Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt wurde und diese nicht durch Reduzierung der Dosis oder Einstellung begleitender nicht essenzieller Medikamente behooben werden konnte, war eine Reduzierung von Dapagliflozin 10 mg auf Dapagliflozin 5 mg, bzw. entsprechendem Placebo zugelassen. Wenn die Dosis verringert oder unterbrochen wurde, wurde die Dosis wieder auf Dapagliflozin 10 mg (oder entsprechendem Placebo) erhöht, sobald der Zustand des Patienten stabil war.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der CKD-Subpopulation – Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1693C00001, DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.962	Placebo + SoC N = 2.954
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	64,3 (7,06)	64,4 (7,10)
Median	64,0	65,0
Min-Max	40-92	40-86
<b>Altersklassen, n (%)</b>		
< 65 Jahre	1.519 (51,3)	1.472 (49,8)
≥ 65 Jahre	1.443 (48,7)	1.482 (50,2)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	2.030 (68,5)	1.971 (66,7)
Weiblich	932 (31,5)	983 (33,3)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiatisch	440 (14,9)	458 (15,5)
Afroamerikanisch	104 (3,5)	116 (3,9)
Kaukasisch	2.308 (77,9)	2.267 (76,7)
Andere	110 (3,7)	113 (3,8)
<b>Region, n (%)</b>		
Asien	404 (13,6)	422 (14,3)
Europa	1.197 (40,4)	1.209 (40,9)
Lateinamerika	361 (12,2)	322 (10,9)
Nordamerika	1.000 (33,8)	1.001 (33,9)
<b>eGFR Ausgangswert (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
n	2.961	2.954
MW (SD)	80,3 (19,52)	79,4 (19,38)
Median	84,0	83,0
Min-Max	11-132	13-142
< 30	13 (0,4)	7 (0,2)
30-< 45	80 (2,7)	89 (3,0)
45-< 60	513 (17,3)	563 (19,1)
60-< 90	1.150 (38,8)	1.165 (39,4)
≥ 90	1.205 (40,7)	1.130 (38,3)

Studie	D1693C00001, DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.962	Placebo + SoC N = 2.954
<b>UACR Ausgangswert (mg/g), n (%)</b>		
n	2.945	2.940
MW (SD)	246,5 (484,75)	282,0 (788,74)
Median	76,8	79,4
Min-Max	1-7.313	1-26.876
< 30	334 (11,3)	352 (12,0)
> 300	594 (20,2)	575 (19,6)
≥ 30-≤ 300	2.017 (68,5)	2.013 (68,5)
≤ 1.000	2.780 (94,4)	2.745 (93,4)
> 1.000	165 (5,6)	195 (6,6)
<b>Körpergröße Ausgangswert (cm)</b>		
n	2.961	2.953
MW (SD)	168,4 (10,13)	168,3 (10,10)
Median	169,0	169,0
Min-Max	112-201	138-202
<b>Körpergewicht Ausgangswert (kg)</b>		
n	2.962	2.954
MW (SD)	92,9 (20,62)	92,3 (21,20)
Median	91,8	90,2
Min-Max	42-196	42-201
<b>BMI Ausgangswert (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>		
n	2.961	2.953
MW (SD)	32,6 (6,07)	32,4 (6,15)
Median	31,9	31,7
Min-Max	17-66	14-64
< 30	1.075 (36,3)	1.137 (38,5)
≥ 30	1.886 (63,7)	1.816 (61,5)
<b>HbA1c Ausgangswert (%)</b>		
n	2.962	2.953
MW (SD)	8,5 (1,27)	8,4 (1,24)
Median	8,2	8,2
Min-Max	6-12	7-12

<b>Studie</b>	<b>D1693C00001, DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)</b>	
	<b>Dapagliflozin + SoC N = 2.962</b>	<b>Placebo + SoC N = 2.954</b>
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (156). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Dapagliflozin in der Indikation CKD werden im vorliegenden Dossier nur die Ergebnisse einer CKD-Subpopulation aus der DECLARE-TIMI 58 Studie berichtet. Orientierend an der KDIGO-Leitlinie liegt eine CKD vor, wenn die Patienten eine eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR  $> 30$  mg/g aufweisen (4). Basierend auf diesen Kriterien wurden in der DECLARE-TIMI 58 Studie rund 34 % an Patienten identifiziert, die neben einem T2DM auch eine CKD aufwiesen. Die Charakterisierung der Patientenpopulation wird im Folgenden auf Basis dieser bewertungsrelevanten CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie durchgeführt.

Die Merkmale zu den Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Abstammung und Region sind gleichmäßig zwischen den beiden Behandlungsarmen verteilt, sodass keine wesentlichen Schwankungen von  $> 10$  % zwischen den Behandlungsarmen der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 Studie auftreten.

Die krankheitsspezifischen bzw. patientenspezifischen Merkmale bezüglich der eGFR, der Körpergröße, des Körpergewichts, des BMI sowie des HbA1c-Wertes sind ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen der CKD-Subpopulation durch die Randomisierung ähnlich verteilt, sodass auch hierzu kein Ungleichgewicht (Schwankungen von  $> 10$  %) zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

Tabelle 4-22: Krankheitsbezogene Vorerkrankungen der CKD-Subpopulation – Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1693C00001, DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.962	Placebo + SoC N = 2.954
<b>Diabetes</b>		
Jegliche Diabetes Krankheitsgeschichte	2.962 (100,0)	2.954 (100,0)
T2DM	2.962 (100,0)	2.954 (100,0)
Diabetes-Therapie und/oder Diät	2.218 (74,9)	2.273 (76,9)
DM, ADA-Kriterien erfüllt	2.043 (69,0)	2.099 (71,1)
Retinopathie	496 (16,7)	495 (16,8)
Nephropathie	458 (15,5)	452 (15,3)
Laserbehandlung bei Retinopathie	167 (5,6)	172 (5,8)
Retinopathie-Behandlung, außer Laser	51 (1,7)	54 (1,8)
<b>CV medizinische und chirurgische Krankheitsgeschichte</b>		
Jegliche CV medizinische und chirurgische Krankheitsgeschichte	2.942 (99,3)	2.935 (99,4)
Behandlung des Bluthochdrucks	2.745 (92,7)	2.699 (91,4)
Bestehende vaskuläre Erkrankung	1.342 (45,3)	1.368 (46,3)
Untersuchung der linksventrikulären Funktion	1.023 (34,5)	1.013 (34,3)
Bestimmung des exakten LVEF	782 (26,4)	777 (26,3)
PCI	666 (22,5)	702 (23,8)
MI	684 (23,1)	677 (22,9)
Angina pectoris	532 (18,0)	516 (17,5)
LDL-Wert > 130 md/dL innerhalb der letzten 12 Monate	522 (17,6)	497 (16,8)
Tabakkonsum $\geq$ 5 Zigaretten/Tag $\geq$ 1 Jahr	455 (15,4)	436 (14,8)
Koronarstenose $\geq$ 50 % in $\geq$ 2 Arterien	428 (14,4)	436 (14,8)
Kongestives Herzversagen	354 (12,0)	373 (12,6)
CABG	363 (12,3)	360 (12,2)
Vorhofflimmern / -flattern	242 (8,2)	273 (9,2)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	240 (8,1)	249 (8,4)
Ischämischer Schlaganfall	235 (7,9)	233 (7,9)

Studie	D1693C00001, DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.962	Placebo + SoC N = 2.954
Symptome eines Claudicatio intermittens	218 (7,4)	225 (7,6)
Untersuchung des LVEF-Bereichs	98 (3,3)	114 (3,9)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz vor Randomisierung	97 (3,3)	93 (3,1)
Stentimplantation in peripheren Arterien	70 (2,4)	84 (2,8)
Chirurgische Revaskularisation	43 (1,5)	57 (1,9)
Amputation der unteren Extremitäten aufgrund von PAOD	34 (1,1)	40 (1,4)
Enderarteriektomie der Arteria carotis	25 (0,8)	33 (1,1)
Stentimplantation in der Arteria carotis	33 (1,1)	18 (0,6)
<b>Onkologische Erkrankung</b>		
Jegliche onkologische Erkrankung	98 (3,3)	72 (2,4)
Malignität > 5 Jahre zurückliegend	98 (3,3)	72 (2,4)
<b>Risikofaktoren der Leber/ Lebensstilbetreffende Ereignisse</b>		
Jegliche Risikofaktoren der Leber/ Lebensstilbetreffende Ereignisse	29 (1,0)	27 (0,9)
Krankheitsgeschichte einer Lebererkrankung	15 (0,5)	8 (0,3)
Niedriger Blutdruck zum Zeitpunkt der Leberverletzung und/oder abnormale Leberwerte	7 (0,2)	9 (0,3)
Alkoholkonsum	5 (0,2)	6 (0,2)
Erhöhter Alkoholkonsum innerhalb eines Monats vor dem gemeldeten Ereignis	4 (0,1)	2 (0,1)
Bluttransfusion	1 (0,0)	3 (0,1)
Änderung der Diät / Fastenepisoden / Diät zur Gewichtsabnahme	1 (0,0)	3 (0,1)
Krankheitsgeschichte Hypotonie	0 (0,0)	3 (0,1)
Tätowierung	0 (0,0)	2 (0,1)
Reisen (Gefährdete Gebiete im letzten Jahr)	0 (0,0)	2 (0,1)
Akupunktur	0 (0,0)	1 (0,0)

Studie	D1693C00001, DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.962	Placebo + SoC N = 2.954
Parenterale Ernährung	1 (0,0)	0 (0,0)
Schwangerschaft	0 (0,0)	1 (0,0)
Frühere Arzneimittelreaktion (verbunden mit einer Erhöhung der Leberwerte)	1 (0,0)	0 (0,0)
Sexuell übertragbare Krankheiten	1 (0,0)	0 (0,0)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (156).  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bezüglich der Krankheitsgeschichte der CKD-Subpopulation aus der DECLARE-TIMI 58 Studie wird ebenfalls deutlich, dass es hier keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorliegen und Vorerkrankungen bzw. die Merkmale dieser zwischen den Behandlungsarmen nahezu gleich verteilt sind. Für die DECLARE-TIMI 58 Studie wurden Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen. Als Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko galten Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahre und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer  $\geq 55$  Jahre sowie Frauen  $\geq 60$  Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. Für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie zeigt sich in Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien, dass zu Studienbeginn alle Patienten eine T2DM-Erkrankung aufwiesen. Zudem hatten nahezu alle Patienten (> 99 %) eine kardiovaskuläre medizinische und chirurgische Krankheitsgeschichte.

Tabelle 4-23: Vorbehandlungen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes – Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1693C00001, DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)	
	Dapagliflozin + SoC N = 2.962	Placebo + SoC N = 2.954
<b>Vorbehandlungen</b>		
Jegliche Medikation	2.959 (99,9)	2.950 (99,9)
<b>CV Medikation</b>		
Jegliche CV Medikation	2.933 (99,0)	2.918 (98,8)
Statine	2.221 (75,0)	2.236 (75,7)
Jegliche Thrombozyten- aggregationshemmer	1.889 (63,8)	1.890 (64,0)
Acetylsalicylsäure	1.700 (57,4)	1.713 (58,0)
Betablocker	1.667 (56,3)	1.672 (56,6)
ACE-I	1.446 (48,8)	1.452 (49,2)
Kalziumkanalblocker	1.215 (41,0)	1.275 (43,2)
ARB	1.096 (37,0)	1.071 (36,3)
Thiazid-Diuretika	717 (24,2)	672 (22,7)
Schleifendiuretika	409 (13,8)	470 (15,9)
Duale Thrombozyten- aggregationshemmer	284 (9,6)	316 (10,7)
Gerinnungshemmer	243 (8,2)	270 (9,1)
Ezetimib	177 (6,0)	153 (5,2)
Mineralokortikoid Rezeptor Antagonist	135 (4,6)	174 (5,9)
<b>Diabetes Medikation</b>		
Jegliche Diabetes Medikation	2.921 (98,6)	2.914 (98,6)
Metformin	2.368 (79,9)	2.355 (79,7)
Insulin	1.474 (49,8)	1.446 (49,0)
Sulfonylharnstoff	1.209 (40,8)	1.222 (41,4)
DPP4-Inhibitor	443 (15,0)	505 (17,1)
GLP-1 Analoga	151 (5,1)	121 (4,1)
Andere Medikamente	2 (0,1)	3 (0,1)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (156). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Auch hinsichtlich der Vorbehandlung liegen zwischen den Behandlungsarmen der CKD-Subpopulation aus der DECLARE-TIMI 58 Studie keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Übereinstimmend damit, dass für die DECLARE-TIMI 58 Studie Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko eingeschlossen wurden (Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung sowie Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren) waren nahezu alle Patienten in den beiden Behandlungsarmen der CKD-Subpopulation ~ 99 % mit einer CV Medikation vorbehandelt worden. Am häufigsten wurden hierbei Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Acetylsalicylsäure, Betablocker, ACE-I und ARB verwendet. Da gemäß den Einschlusskriterien der Studie zu Beginn alle Patienten eine T2DM-Erkrankung vorliegen hatten, wurden zudem nahezu alle Patienten bezüglich ihres Diabetes vorbehandelt (98,6 %). Am häufigsten erhielten die Patienten eine Therapie mit Metformin (~ 80 %), und rund die Hälfte der Patienten wurde bereits mit Insulin behandelt.

Anhand der Begleitmedikation waren die Patienten gut hinsichtlich ihrer Komorbiditäten eingestellt. So blieben die Werte der Gesamtpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie zum HbA1c sowie zum Körpergewicht und zum systolischen Blutdruck über den Studienverlauf nahezu unverändert (vgl. Nutzenbewertungsverfahren 2019-07-01-D-461 (62)).

Tabelle 4-24: Charakterisierung der CKD-Subpopulation – Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1699C00001, DAPA-HF (NCT03036124)	
	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	71,0 (8,92)	70,8 (8,99)
Median	72,0	72,0
Min-Max	25-93	34-93
<b>Altersklassen, n (%)</b>		
≤ 65 Jahre	235 (24,4)	247 (25,6)
> 65 Jahre	727 (75,6)	717 (74,4)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	685 (71,2)	707 (73,3)
Weiblich	277 (28,8)	257 (26,7)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiatisch	187 (19,4)	187 (19,4)
Afroamerikanisch	44 (4,6)	46 (4,8)
Kaukasisch	712 (74,0)	716 (74,3)
Andere	19 (2,0)	15 (1,6)

Studie	D1699C00001, DAPA-HF (NCT03036124)	
	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964
<b>Region, n (%)</b>		
Asien	184 (19,1)	181 (18,8)
Europa	455 (47,3)	436 (45,2)
Nordamerika	138 (14,3)	167 (17,3)
Südamerika	185 (19,2)	180 (18,7)
<b>eGFR Ausgangswert (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
n	962	964
MW (SD)	47,0 (7,92)	47,0 (8,17)
Median	48,0	48,0
Min-Max	24-59	26-59
< 30	13 (1,4)	11 (1,1)
30-< 45	349 (36,3)	346 (35,9)
45-< 60	600 (62,4)	607 (63,0)
<b>Körpergröße Ausgangswert (cm)</b>		
n	962	964
MW (SD)	167,8 (9,86)	168,0 (9,80)
Median	168,0	168,0
Min-Max	127-196	141-211
<b>Körpergewicht Ausgangswert (kg)</b>		
n	962	964
MW (SD)	80,4 (18,94)	80,9 (20,14)
Median	79,0	78,0
Min-Max	31-144	30-186
<b>BMI Ausgangswert (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n	962	964
MW (SD)	28,4 (5,61)	28,5 (6,01)
Median	28,0	28,0
Min-Max	15-54	14-60
< 30	604 (62,8)	596 (61,8)
≥ 30	358 (37,2)	368 (38,2)

Studie	D1699C00001, DAPA-HF (NCT03036124)	
	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964
<b>HbA1c Ausgangswert (%)</b>		
n	961	961
MW (SD)	6,6 (1,35)	6,6 (1,40)
Median	6,2	6,2
Min-Max	4-17	5-15
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (157). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Dapagliflozin in der Indikation CKD werden im vorliegenden Dossier nur die Ergebnisse einer CKD-Subpopulation aus der DAPA-HF Studie berichtet. Orientierend an der KDIGO-Leitlinie liegt eine CKD vor, wenn die Patienten eine eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und/oder eine UACR  $> 30 \text{ mg/g}$  aufweisen (4). Da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde, erfolgte die Selektion der CKD-Patienten der DAPA-HF Studie basierend auf dem eGFR-Kriterium ( $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Diese Definition der CKD-Subpopulation steht im Einklang mit der im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten Publikation zur CKD-Subpopulation aus der DAPA-HF Studie (75). Basierend auf diesem Kriterium wurden in der DAPA-HF Studie rund 41 % an Patienten identifiziert, die neben einer Herzinsuffizienz auch eine CKD aufwiesen. Die Charakterisierung der Patientenpopulation wird im Folgenden auf Basis dieser bewertungsrelevanten CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie durchgeführt.

Auch in der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie sind die Merkmale zu den Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Abstammung und Region sind gleichmäßig zwischen den beiden Behandlungsarmen verteilt, sodass keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erkennbar sind.

Zudem sind auch die krankheitsspezifischen bzw. patientenspezifischen Merkmale bezüglich der eGFR, der Körpergröße, des Körpergewichts, des BMI sowie des HbA1c-Wertes zwischen den Behandlungsarmen der CKD-Subpopulation in der DAPA-HF Studie ähnlich verteilt, sodass auch hier keine wesentlichen Unterschiede (Schwankungen von  $> 10 \%$ ) zwischen den Behandlungsarmen erkennbar sind.

Tabelle 4-25: Krankheitsbezogene Vorerkrankungen der CKD-Subpopulation – Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1699C00001, DAPA-HF (NCT03036124)	
	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964
<b>SOC Herzerkrankungen<sup>a</sup></b>		
Jegliche PT	858 (89,2)	867 (89,9)
MI	427 (44,4)	482 (50,0)
Vorhofflimmern	460 (47,8)	420 (43,6)
Stenose der Koronararterie	419 (43,6)	439 (45,5)
Herzklappenerkrankung	213 (22,1)	245 (25,4)
Angina pectoris	223 (23,2)	196 (20,3)
Ventrikuläre Arrhythmie	182 (18,9)	171 (17,7)
Vorhofflattern	51 (5,3)	62 (6,4)
Angina pectoris instabil	30 (3,1)	22 (2,3)
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Jegliche PT	777 (80,8)	785 (81,4)
Dyslipidämie	628 (65,3)	637 (66,1)
T2DM	450 (46,8)	472 (49,0)
Gicht	140 (14,6)	139 (14,4)
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Jegliche PT	45 (4,7)	39 (4,0)
Osteoporose	45 (4,7)	39 (4,0)
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Jegliche PT	52 (5,4)	50 (5,2)
Kolorektales Karzinom	7 (0,7)	12 (1,2)
Prostatakarzinom	12 (1,2)	6 (0,6)
Brustkrebs	6 (0,6)	8 (0,8)
Hautkrebs	7 (0,7)	5 (0,5)
Lymphom	4 (0,4)	3 (0,3)
Neubildung der Niere	3 (0,3)	4 (0,4)
Bösartige Neubildung	4 (0,4)	2 (0,2)
Neubildung der Lunge bösartig	3 (0,3)	2 (0,2)
Magenkarzinom	2 (0,2)	2 (0,2)
Blasenkrebs	1 (0,1)	2 (0,2)
Pharynxkarzinom	1 (0,1)	1 (0,1)

Studie	D1699C00001, DAPA-HF (NCT03036124)	
	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964
Schilddrüsenkrebs	0 (0,0)	2 (0,2)
Uteruskarzinom	1 (0,1)	1 (0,1)
Ösophaguskarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Jegliche PT	274 (28,5)	269 (27,9)
Ischämischer Schlaganfall	102 (10,6)	105 (10,9)
Stenose der Arteria carotis	64 (6,7)	64 (6,6)
Periphere Neuropathie	55 (5,7)	70 (7,3)
Synkope	67 (7,0)	46 (4,8)
Transitorische ischämische Attacke	37 (3,8)	44 (4,6)
Hämorrhagischer Schlaganfall	11 (1,1)	8 (0,8)
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Jegliche PT	409 (42,5)	454 (47,1)
CKD	408 (42,4)	451 (46,8)
Nierenarterienstenose	6 (0,6)	10 (1,0)
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Jegliche PT	231 (24,0)	240 (24,9)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	139 (14,4)	135 (14,0)
Schlafapnoe-Syndrom	62 (6,4)	75 (7,8)
Asthma	44 (4,6)	53 (5,5)
Lungenembolie	24 (2,5)	20 (2,1)
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Jegliche PT	14 (1,5)	22 (2,3)
Hautulkus	14 (1,5)	22 (2,3)
<b>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>		
Jegliche PT	625 (65,0)	654 (67,8)
Perkutane Intervention an einer Koronararterie	349 (36,3)	374 (38,8)
Anlage eines implantierbaren Defibrillators	192 (20,0)	225 (23,3)
Koronararterien-Bypass	191 (19,9)	210 (21,8)
Ventrikuläre Resynchronisationstherapie	97 (10,1)	89 (9,2)

Studie	D1699C00001, DAPA-HF (NCT03036124)	
	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964
Einsetzen eines Herzschrittmachers	86 (8,9)	79 (8,2)
Periphere Revaskularisation	20 (2,1)	23 (2,4)
Einführung eines Stents in eine periphere Arterie	21 (2,2)	17 (1,8)
Amputation	18 (1,9)	14 (1,5)
Einführung eines Carotis-Stents	8 (0,8)	6 (0,6)
Revaskularisation der Karotis	5 (0,5)	7 (0,7)
Einführung eines Stents in die Nierenarterie	3 (0,3)	3 (0,3)
Revaskularisationsoperation der Niere	3 (0,3)	3 (0,3)
Einführung eines Stents in die Zerebralarterie	3 (0,3)	0 (0,0)
Revaskularisierung der Zerebralarterie	1 (0,1)	1 (0,1)
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>		
Jegliche PT	789 (82,0)	790 (82,0)
Hypertonie	782 (81,3)	779 (80,8)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	72 (7,5)	84 (8,7)
Aortenaneurysma	24 (2,5)	25 (2,6)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (157). a: Die in der Tabelle dargestellten SOC zu Herzerkrankungen traten bei Patienten der DAPA-HF Studie zusätzlich zu einer chronischen Herzinsuffizienz auf (Einschlusskriterium der DAPA-HF Studie). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Mehrheit (~ 90 %) der Patienten der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF hatte vor Studieneinschluss zusätzlich zur Herzinsuffizienz bereits eine weitere Herzerkrankung. So hatten bei Studieneinschluss etwa die Hälfte der Patienten bereits einen Myokardinfarkt oder ein Vorhofflimmern in der Vergangenheit. Neben dem Einschlusskriterium einer chronischen Herzinsuffizienz konnten die Patienten der Studie DAPA-HF bei Studieneinschluss zudem eine T2DM-Erkrankung aufweisen. Diese lag bei rund der Hälfte der Patienten der CKD-Subpopulation aus DAPA-HF vor. Zudem wiesen rund Zweidrittel der Patienten eine Dyslipidämie auf. Alle weiteren Krankheitsvorgeschichten sind zwischen den Behandlungsarmen ähnlich häufig aufgetreten. Bei 44,6 % der Patienten lag zudem zu *Baseline* bereits eine CKD-Diagnose vor. Die restlichen Patienten der CKD-Subpopulation der DAPA-HF wiesen zu *Baseline* zwar keine CKD-Diagnose auf, erfüllten aber anhand ihrer verringerten eGFR die Kriterien einer CKD und werden somit für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-26: Vorbehandlung bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes der CKD-Subpopulation – Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1699C00001, DAPA-HF (NCT03036124)	
	Dapagliflozin + SoC N = 962 n (%)	Placebo + SoC N = 964 n (%)
<b>Vorbehandlung</b>		
<b>Vorbehandlung bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen</b>		
Jegliche CV-Medikation	962 (100,0)	964 (100,0)
Betablocker	912 (94,8)	926 (96,1)
Schleifendiuretika	817 (84,9)	817 (84,8)
Statine	655 (68,1)	690 (71,6)
Andere Diuretika + MRA	659 (68,5)	637 (66,1)
ACE-I	478 (49,7)	497 (51,6)
Orale Gerinnungshemmer	455 (47,3)	452 (46,9)
Thrombozyten- aggregationshemmer ASA	429 (44,6)	443 (46,0)
ARB	308 (32,0)	267 (27,7)
Andere Thrombozyten- aggregationshemmer	176 (18,3)	188 (19,5)
Vasodilatoren	182 (18,9)	181 (18,8)
Digitalis-Glykoside	178 (18,5)	160 (16,6)
Andere Diuretika	125 (13,0)	120 (12,4)
ARNI	111 (11,5)	110 (11,4)
Lipidsenker	59 (6,1)	75 (7,8)
Ivabradin	36 (3,7)	34 (3,5)
Gerinnungshemmer außer oral	6 (0,6)	6 (0,6)
Phosphatbinder	1 (0,1)	10 (1,0)
Statine + Thrombozyten- aggregationshemmer ASA	6 (0,6)	3 (0,3)
Thrombozyten- aggregationshemmer ASA + andere Thrombozyten- aggregationshemmer	5 (0,5)	2 (0,2)
Statine + Lipidsenker	3 (0,3)	2 (0,2)
Kaliumbinder	0 (0,0)	2 (0,2)
Statine + andere Thrombozyten- aggregationshemmer	0 (0,0)	1 (0,1)

Studie	D1699C00001, DAPA-HF (NCT03036124)	
	Dapagliflozin + SoC N = 962 n (%)	Placebo + SoC N = 964 n (%)
<b>Vorbehandlung bezüglich Diabetes</b>		
Jegliche Diabetes-Medikation	363 (37,7)	385 (39,9)
Biguanide	190 (19,8)	213 (22,1)
Insulin	151 (15,7)	153 (15,9)
Sulfonylharnstoffe	108 (11,2)	89 (9,2)
DPP4-Inhibitor	87 (9,0)	74 (7,7)
Alpha-Glukosidase-Inhibitoren	15 (1,6)	21 (2,2)
Glinide	12 (1,2)	10 (1,0)
GLP-1 Analoga	8 (0,8)	7 (0,7)
Thiazolidindione	2 (0,2)	2 (0,2)
Biguanide + DPP4-Inhibitoren	0 (0,0)	3 (0,3)
Aldose-Reduktase-Inhibitor	1 (0,1)	1 (0,1)
Biguanide + Sulfonylharnstoffe	0 (0,0)	1 (0,1)
SGLT2-Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,1)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (157). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Da bei allen Patienten der Studie DAPA-HF und somit auch bei der hier zu bewertenden CKD-Subpopulation zum Einschluss in die Studie eine Herzinsuffizienz vorliegen musste, erhielten zu Studienbeginn auch alle Patienten (100 %) der CKD-Subpopulation bereits eine Behandlung bezüglich der Herzinsuffizienz, sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren und Symptome. Die Mehrheit der Patienten (~95 %) war bereits mit einem Betablocker behandelt worden, rund Zweidrittel erhielt zuvor ein Statin, etwa die Hälfte der Patienten erhielt einen ACE-I, knapp ein Drittel ein ARB und rund 11,5 % der Patienten wurden mit einem ARNI behandelt.

Im Einklang mit dem Anteil der Patienten der CKD-Subpopulation aus der DAPA-HF Studie, die zu Studienbeginn neben der Herzinsuffizienz einen Diabetes hatte, wurden rund 40 % der Patienten bezüglich eines Diabetes behandelt, insbesondere mit Biguaniden (Metformin), Sulfonylharnstoff, DPP-4 und Insulin. Anhand der Medikamente, mit denen die Patienten der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF vorbehandelt wurden, lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen erkennen.

Anhand der Begleitmedikation waren die Patienten gut hinsichtlich ihrer Komorbiditäten eingestellt. So blieben die Werte der Gesamtpopulation der DAPA-HF Studie zum HbA1c – bei Patienten mit T2DM – sowie zum Körpergewicht und zum systolischen Blutdruck über den Studienverlauf nahezu unverändert (vgl. Nutzenbewertungsverfahren 2020-12-01-D-613 (36)).

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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) und deren Subpopulation von Patienten mit einer CKD**

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  $\geq 40$  Jahre und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer  $\geq 55$  Jahre sowie Frauen  $\geq 60$  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 einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung des T2DM und Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen (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 die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Indikation CKD ist nur eine Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studienpopulation relevant. Orientierend an der KDIGO-Leitlinie liegt eine CKD vor, wenn die Patienten eine eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR  $> 30$  mg/g aufweisen (4). Basierend auf diesen Kriterien wurden in der DECLARE-TIMI 58 Studie rund 34 % an Patienten identifiziert, die neben einem T2DM auch eine CKD aufwiesen. Hinsichtlich der Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 erfolgte demnach ein Zuschnitt auf diese Subpopulation. Die Charakteristika und Ergebnisse dieser CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt, und im Kontext der IPD Metaanalyse zu den Patienten der DAPA-CKD Studie, sowie der CKD-Subpopulationen aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

### Charakterisierung der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58

Insgesamt wurden für die Gesamtpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie 17.160 Patienten randomisiert, von denen 17.143 Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden. Nach Zuschnitt der Population auf die bewertungsrelevante CKD-Subpopulation (*Baseline* eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder *Baseline* UACR > 30 mg/g) verblieben insgesamt 5.916 randomisierte Patienten, von denen 5.908 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Wirksamkeitsanalysen basieren auf allen randomisierten Patienten (FAS). Für alle Sicherheitsanalysen wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAS). Bei den Sicherheitsanalysen wurden auch jene nicht-schwerwiegende UE berücksichtigt, die bis 7 Tage nach der letzten Studienmedikation und alle schwerwiegenden UE, die bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation aufgetreten sind.

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie über beide Behandlungsarme vergleichbar (Tabelle 4-21). Das mittlere Alter betrug in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe 64,3 Jahre bzw. 64,4 Jahre in der Placebo + SoC-Gruppe, der Anteil der Frauen lag bei 31,5 % bzw. 33,3 %. Die Mehrheit der Patienten war in beiden Behandlungsarmen kaukasischer Abstammung (77,9 % bzw. 76,7 %). 40,4 % bzw. 40,9 % der Patienten kamen aus Europa.

Zu den häufigsten krankheitsbezogenen Vorerkrankungen der Studienteilnehmer der DECLARE-TIMI 58 zählten neben dem Diabetes, der ein Einschlusskriterium für die Studie war, die Hypertonie (92,0 %) und vaskuläre Erkrankungen (45,8 %) (Tabelle 4-22). Dementsprechend war ein Großteil der Patienten mit Statinen (75,3 %), Thrombozytenaggregationshemmer (63,9 %) oder Betablockern (56,4 %) vorbehandelt. Bei der am häufigsten eingesetzten Diabetes-Medikation handelte es sich um Metformin (79,8 %) und etwa die Hälfte der Patienten der CKD-Subpopulation (49,4 %) wurde zuvor mit Insulin behandelt. Außerdem wurden 49 % der Patienten vor Studienbeginn mit einem ACE-I und 36,6 % mit einem ARB behandelt worden (Tabelle 4-23).

Sowohl die antidiabetische Behandlung als auch die Behandlung der weiteren Komorbiditäten, insbesondere auch der CKD in der DECLARE-TIMI 58 Studie entspricht den in Leitlinien empfohlenen Behandlungsstandard (25) und dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse (25, 150, 158, 159).

## **Beschreibung der Intervention und der Kontrollbehandlung der Studie DECLARE-TIMI 58**

Die Studienbehandlung erfolgte entweder mit Dapagliflozin 10 mg oder entsprechendem Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC. In der DECLARE-TIMI 58 Studie entspricht die SoC der Basistherapie, die alle Studienteilnehmer in Form einer patientenindividuellen Therapie sowohl ihres T2DM als auch der jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen gemäß relevanten Leitlinien erhielten. Die Hintergrundtherapie konnte innerhalb der Studie in beiden Behandlungsarmen 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.

## **Übertragbarkeit der Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58 auf den deutschen Versorgungskontext**

Zur Abschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden die Ergebnisse der WIG2-Krankenkassendatenanalyse herangezogen, die Ergebnisse zu den Charakteristika der CKD-Population in Deutschland liefert. Diese ergab für die Zielpopulation von Dapagliflozin in der Indikation CKD ein mittleres Alter von 70,0 ( $\pm$  11,4) Jahren (149). Das Durchschnittsalter der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie lag nur leicht darunter bei 64,4 ( $\pm$  7,1) Jahren.

In der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie entsprach auch die Geschlechterverteilung der deutschen Versorgungsrealität. Der Frauenanteil lag in der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie bei 32,4 %. Etwa im gleichen Rahmen liegt der Frauenanteil in der Zielpopulation, der basierend auf der Krankenkassendatenanalyse des WIG2 bei CKD-Patienten in Deutschland etwa 43,8 % beträgt (149). Zudem waren 77,3 % der Studienteilnehmer der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie kaukasischer Ethnie und 40,7 % der Patienten stammte aus europäischen Ländern, unter anderem auch aus Deutschland.

Der mögliche Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, Region und Ethnie auf die Studienergebnisse wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht (Abschnitt 4.3.1.3.4). Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Analog zur DAPA-CKD Studie wiesen auch die Teilnehmer der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie zu *Baseline* Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (Einschlusskriterium), kardiovaskuläre sowie periphere vaskuläre Erkrankungen und Hypertonie auf. Diese Erkrankungen spiegeln sich auch in den Ergebnissen der WIG2-Krankenkassendatenanalyse zu den Komorbiditäten der CKD-Patienten in Deutschland wider (149).

Aus diesen Gründen wird insgesamt von einer hohen Übertragbarkeit der Studienergebnisse der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

### **Beschreibung der Studie D1699C00001 (DAPA-HF) und deren Subpopulation von Patienten mit einer CKD**

Die Studie DAPA-HF ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion definiert als  $LVEF \leq 40\%$ . Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM (SoC).

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Sekundäre Endpunkte waren der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod, KCCQ-TSS, der kombinierte renale Endpunkt sowie Tod aus jeglicher Ursache.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin in der Indikation CKD ist die Subpopulation der DAPA-HF Studienpopulation mit einer CKD relevant. Orientierend an der KDIGO-Leitlinie liegt eine CKD vor, wenn die Patienten eine  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und/oder eine  $UACR > 30 \text{ mg/g}$  aufweisen (4). Da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde, erfolgte die Selektion der CKD-Patienten der DAPA-HF Studie basierend auf dem  $eGFR$ -Kriterium ( $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Diese Definition der CKD-Subpopulation steht im Einklang mit der im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten Publikation zur CKD-Subpopulation aus der DAPA-HF Studie (75).

Anhand dieses Kriteriums wurden rund 41 % an Patienten identifiziert, die neben einer Herzinsuffizienz ebenfalls eine CKD aufwiesen. Hinsichtlich der Ergebnisse der Studie DAPA-HF erfolgte demnach ein Zuschnitt auf diese Subpopulation. Die Charakteristika und Ergebnisse dieser CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt, und im Kontext der IPD Metaanalyse zu den Patienten der DAPA-CKD Studie, sowie der CKD-Subpopulationen aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

### **Charakterisierung der CKD-Subpopulation der DAPA-HF**

Insgesamt wurden für die DAPA-HF Studie 4.744 Patienten randomisiert, von denen 4.736 Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden. Nach Zuschnitt der Population auf die bewertungsrelevante CKD-Subpopulation (*Baseline*  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) verblieben insgesamt 1.926 randomisierte Patienten. Die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf allen randomisierten Patienten (FAS). Für alle Sicherheitsanalysen wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie über beide Behandlungsarme vergleichbar (Tabelle 4-24). Das mittlere Alter betrug in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe 71,0 Jahre bzw. 70,8 Jahre in der Placebo + SoC-Gruppe, der Anteil der Frauen lag bei 28,8 % bzw. 26,7 %. Die Mehrheit der Patienten war in beiden Behandlungsarmen kaukasischer Abstammung. 47,3 % bzw. 45,2 % der Patienten kamen aus Europa.

Eine Vorgeschichte einer T2DM-Erkrankung wiesen 47,9 % der Patienten auf und 89,6 % der Patienten hatten vor Studienbeginn bereits eine Diagnose einer Herzerkrankung zusätzlich zu einer Herzinsuffizienz. Bei 44,6 % der Patienten der CKD-Subpopulation der DAPA-HF war bereits vor Studienbeginn die Diagnose einer CKD festgestellt worden (Tabelle 4-25). Die verbleibenden 55,4 % der Studienteilnehmer wiesen orientierend an der KDIGO-Leitlinie zu *Baseline* eine CKD auf (bestimmt anhand einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (4), welche vor Studienbeginn noch nicht diagnostiziert wurde.

Entsprechend der vorliegenden Komorbiditäten wurde ein Großteil der Patienten der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie mit Betablockern (95,4 %), Diuretika (Schleifendiuretika: 84,8 % bzw. andere Diuretika: 67,3 %) und Statinen (69,8 %) vorbehandelt worden. Außerdem sind 50,6 % der Patienten vor Studienbeginn mit einem ACE-I und 29,9 % mit einem ARB behandelt worden (Tabelle 4-26).

Diese Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten entspricht den in Leitlinien empfohlenen Behandlungsstandard und dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse (160).

### **Beschreibung der Intervention und der Kontrollbehandlung der Studie DAPA-HF**

Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuelle Therapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM. Die Hintergrundtherapie konnte innerhalb der Studie in beiden Behandlungsarmen gemäß lokalen Therapiestandards/Leitlinienvorgaben unter Berücksichtigung der individuellen Disposition des Patienten angepasst werden.

Die Studienbehandlung erfolgte entweder mit Dapagliflozin 10 mg oder entsprechendem Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC. In Einzelfällen, wenn ein klinisch relevantes Ereignis wie Volumenmangel, Hypotonie und/oder unerwarteter Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt wurde und dieses nicht durch eine Reduzierung der Dosis oder Einstellung begleitender nicht essenzieller Medikamente behoben werden konnte, war eine Reduzierung von Dapagliflozin 10 mg auf Dapagliflozin 5 mg, bzw. entsprechendem Placebo zugelassen. Wurde die Dosis verringert oder die Dapagliflozin-Gabe unterbrochen, war die Dosis wieder auf Dapagliflozin 10 mg (oder entsprechendem Placebo) zu erhöhen, sobald der Zustand des Patienten stabil war.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse der DAPA-HF auf den deutschen Versorgungskontext**

Zur Abschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden die Ergebnisse der WIG2-Krankenkassendatenanalyse herangezogen, die Ergebnisse zu den Charakteristika der CKD-Population in Deutschland liefert. Diese ergab für die Zielpopulation von Dapagliflozin in der Indikation CKD ein mittleres Alter von 70,0 ( $\pm$  11,4) Jahren (149). Das Durchschnittsalter der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie liegt vergleichbar zur CKD-Population der WIG2-Analyse bei 70,9 ( $\pm$  9,0) Jahren. Der Frauenanteil lag in der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie bei 27,7 %. Etwas höher liegt der Frauenanteil in der Zielpopulation, der, basierend auf der Krankenkassendatenanalyse des WIG2, bei CKD-Patienten in Deutschland etwa 43,8 % beträgt (149). Zudem waren 74,1 % der Studienteilnehmer der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie kaukasischer Ethnie und 46,3 % der Patienten stammten aus europäischen Staaten, unter anderem auch aus Deutschland.

Der mögliche Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, Region und Ethnie auf die Studienergebnisse wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht (Abschnitt 4.3.1.3.4). Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Analog zur DAPA-CKD Studie wiesen auch die Teilnehmer der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie zu *Baseline* Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen (Einschlusskriterium) sowie Diabetes mellitus auf. Diese Erkrankungen spiegeln sich auch in den Ergebnissen der WIG2-Krankenkassendatenanalyse zu den Komorbiditäten der CKD-Patienten in Deutschland wider (149).

Aus diesen Gründen wird insgesamt von einer robusten Übertragbarkeit der Studienergebnisse der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### 4.3.1.2.4 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 4-27: 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
D1699C00001 (DAPA-HF)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 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.

Bei der Studie DAPA-HF 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. Die Verblindung wurde über eine identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (*Single-Dummy-Verfahren*). Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich somit ebenfalls keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF auf Studienebene abschließend jeweils als *niedrig* eingestuft.

**Charakteristika der supportiven Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029****4.3.1.2.5 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. 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 4-28: 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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1690C00023 (DELIGHT)	multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase 2/3-Studie; Zuteilungs- verhältnis: 1:1:1	erwachsene Patienten mit einem Typ 2 Diabetes und einer CKD (definiert als eine eGFR $\geq$ 25- $\leq$ 75 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) und einer unzureichenden glykämischen Kontrolle, die mit einem ACE-I oder ARB behandelt werden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozin 10 mg: n = 145</li> <li>• Saxagliptin 2,5 mg + Dapagliflozin 10 mg: n =155</li> <li>• Placebo: n = 148</li> </ul> (jeweils zusätzlich zu einer patienten- individuellen Hintergrundtherapie (SoC))	gesamte Studiendauer 33 Wochen Screening: 2 Wochen Run-in: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow Up: 3 Wochen	116 Zentren in insgesamt 9 Ländern <u>Asien:</u> Japan, Korea, Taiwan <u>Europa:</u> Spanien <u>Nordamerika:</u> Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika <u>Mittel- und Lateinamerika:</u> Mexiko <u>Afrika:</u> Südafrika <u>Australien:</u> Australien <u>Zeitraum:</u> 09/2015 – 05/2018	<u>Primärer Endpunkt</u> Dapagliflozin-Arm <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Veränderung des UACR</li> </ul> <u>sekundäre Endpunkte</u> Dapagliflozin-Arm <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Veränderung des Körpergewichts</li> <li>• &gt; 30%ige Reduzierung des UACR</li> <li>• Veränderung des SBP im Sitzen</li> <li>• Veränderung des HbA1c</li> <li>• Veränderung des FPG</li> <li>• HbA1c &lt; 7 %</li> </ul> <u>Sicherheitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE</li> <li>• Tod aufgrund von UE</li> <li>• Veränderungen von klinischen / hämatologischen Parametern</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• UESI</li> </ul>
D1690C00024 (DERIVE)	multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase 3-Studie; Zuteilungsverhältnis: 1:1	erwachsene Patienten mit T2DM und moderater Nieren- insuffizienz <sup>b</sup> , mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozin 10 mg: n = 160</li> <li>• Placebo: n = 161</li> </ul> (jeweils zusätzlich zu einer patienten- individuellen Hintergrundtherapie (SoC))	gesamte Studiendauer 33 Wochen  Screening: 2 Wochen  Run-in: 4 Wochen  Behandlung: 24 Wochen  Follow Up: 3 Wochen	88 Zentren in insgesamt 8 Ländern  <u>Europa:</u> Bulgarien, Tschechien, Italien, Polen, Spanien, Schweden  <u>Nordamerika:</u> Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika  <u>Zeitraum:</u> 06/2015 – 11/2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des HbA1c-Wertes von <i>Baseline</i> zu Woche 24</li> </ul> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des Körpergewichts von <i>Baseline</i> zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des FPG-Wertes von <i>Baseline</i> zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des systolischen Blutdrucks im Ruhezustand von <i>Baseline</i> zu Woche 24</li> </ul> <u>Sicherheitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der eGFR von <i>Baseline</i> bis zum Ende der Behandlung sowie bis 3 Wochen nach der Behandlung</li> <li>• Anteil der Patienten, die die Studienmedikation aufgrund einer</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Verschlechterung der Niereninsuffizienz (< 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) am Ende der Behandlung abgesetzt haben • Vorkommen von UEs, SUEs; Messung von Vitalparameter und klinisch-chemischen Parametern, Physische Untersuchungen
MB102029	multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase 2/3-Studie; Zuteilungsverhältnis: 1:1:1	Erwachsene Patienten mit T2DM und moderater Niereninsuffizienz <sup>d</sup> , mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle <sup>e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozin 5 mg: n = 83</li> <li>• Dapagliflozin 10 mg: n = 85</li> <li>• Placebo: n = 84</li> </ul> (jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC))	gesamte Studiendauer 104 Wochen Qualifikationsperiode: bis zu 2 Wochen Run-in: 1 Woche Behandlung ST Behandlungsperiode: 24 Wochen LT Behandlungsperiode: 28 Wochen ALT Verlängerungsperiode: zusätzliche 52 Wochen	109 Zentren in insgesamt 13 Ländern <u>Asien:</u> Indien, Singapur <u>Europa:</u> Italien, Frankreich, Spanien, Dänemark <u>Nordamerika:</u> USA, Kanada <u>Mittel- und Lateinamerika:</u> Mexico, Argentinien, Puerto Rico, Peru <u>Australien und Ozeanien:</u> Australien	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Veränderung des HbA1c-Wertes von <i>Baseline</i> zu Woche 24 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung der eGFR von <i>Baseline</i> zu Woche 52 • Veränderung der geschätzten Kreatinin-Clearance (eCrCl) von <i>Baseline</i> zu Woche 52 • Veränderung der FGP von <i>Baseline</i> zu Woche 24 • Veränderung des Körpergewichtes von <i>Baseline</i> zu Woche 24

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					<u>Zeitraum:</u> 06/2008 – 06/2011	<u>Sicherheitsendpunkte</u> • Unerwünschte Ereignisse
<p>a: Es werden nur Angaben zu den patientenrelevanten Endpunkten des Dapagliflozin-Monotherapie-Arms dargestellt, da nur dieser Behandlungsarm in der vorliegenden Indikation bewertungsrelevant ist.</p> <p>b: Definiert als eGFR von 45 bis 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, CKD Stadium 3A.</p> <p>c: Definiert als HbA1c-Wert von ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 %.</p> <p>d: Definiert als eGFR von 30 bis 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> gemäß <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>.</p> <p>e: Definiert als HbA1c-Wert von ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 %</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Charakterisierung der Studienpopulation - DELIGHT

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D1690C00023 (DELIGHT)	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC <sup>a</sup>	Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC	<p><u>Vorbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit ACE-I oder ARB für mindestens 3 Monate vor Visite 1 (die Dosierung musste für mind. 4 Wochen vor Visite 1 stabil sein)</li> <li>• Vorbehandlung mit einer stabilen anti-diabetischen Therapie in Form einer Ernährungs- und Bewegungstherapie allein oder in Kombination mit einer oder beiden der folgenden Alternativen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine Behandlung mit einem beliebigen zugelassenen oralen Antidiabetikum (außer SGLT2-Inhibitoren), bei der in den 12 Wochen vor der Randomisierung keine Dosisänderung stattgefunden hat</li> <li>2. Jedes insulinbasierte Therapieregime war erlaubt, solange die Dosis für 12 Wochen vor der Randomisierung stabil war; Änderungen von <math>\pm 10\%</math> waren erlaubt (durchschnittliche tägliche Anzahl der Einheiten während der 12 Wochen vor Randomisierung im Vergleich zum Durchschnitt der letzten Woche vor der Randomisierung).</li> </ol> </li> <li>• Stratifizierung erfolgt gemäß folgenden antidiabetischen Therapien: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insulinbasiertes Therapieregime</li> <li>2. Metformin-basiertes Therapieregime</li> <li>3. Sulfonylharnstoff-basiertes Therapieregime</li> <li>4. Thiazolidindion-basiertes Therapieregime</li> <li>5. Anderer Therapieansatz</li> </ol> </li> </ul> <p><u>Begleittherapien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten während der doppelblinden Studienphase eine Begleitmedikation</li> <li>• Begleittherapien: Blutdrucksenker (ARB, ACE-I), Diuretika, kardiovaskuläre Medikation, Kortikosteroide waren während der Studie erlaubt</li> </ul> <p><u>Studien- und Begleittherapien während der Studienperioden</u></p>

Studie	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p><i>Screening (2 Wochen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Einnahme einer Studienmedikation.</li> </ul> <p><i>Run-in (4 Wochen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4-wöchige einfach-verblindete Run-in-Periode in der alle Studienteilnehmer Placebo erhielten.</li> <li>Die Verschreibung von Antidiabetika und Blutdrucksenkern (einschließlich Diuretika) sollte während der gesamten 4-wöchigen Run-in-Periode konstant gehalten werden.</li> </ul> <p><i>Behandlungsperiode (24 Wochen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der doppelblinden Behandlungsphase wurden die Studienteilnehmer auf die Behandlungsarme Dapagliflozin 10 mg und Placebo randomisiert (stratifiziert nach anti-diabetischer Hintergrundtherapie).</li> <li>Studienteilnehmer mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle konnten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine unverblindete Notfallmedikation mit einem beliebigen zugelassenen Antidiabetikum mit Ausnahme von SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Agonisten oder DPP4-Inhibitoren erhalten. Die Empfehlung zum Einsatz einer Notfallmedikation basierte auf dem FPG-Wert, der durch ein Zentrallabor bestimmt wurde.</li> <li>Die Kriterien für die Initiierung einer Notfallmedikation waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>Woche 4 bis Woche 12 (ohne Woche 12): FPG-Spiegel &gt; 240 mg/dL (13,3 mmol/L)</li> <li>Woche 12 bis Woche 24 (ohne Woche 24): FPG-Spiegel &gt; 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</li> </ul> </li> <li>Die Dosierung der insulinbasierten Hintergrundtherapie sollte möglichst unverändert beibehalten werden. Eine Erhöhung der Insulindosis um mehr als 10 % (über mehr als 7 aufeinanderfolgende Tage) im Vergleich zur Insulindosis zu <i>Baseline</i> wurde als Notfallmedikation erachtet.</li> </ul> <p><i>Follow Up (3 Wochen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studienteilnehmer waren nicht an protokolldefinierten Kriterien zum Einsatz der Notfallmedikation gebunden und konnten ihr antidiabetisches Regime nach Ermessen des Prüfarztes anpassen, mit Ausnahme des Beginns einer Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor, einem GLP1-Agonisten oder einem DPP4-Inhibitor.</li> </ul>

Studie	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D1690C00024 (DERIVE)	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC	Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC	<p><u>Vorbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit einer stabilen anti-diabetischen Therapie in Form einer Ernährungs- und Bewegungstherapie allein oder in Kombination mit einer oder beiden der folgenden Alternativen:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine Behandlung mit einem beliebigen zugelassenen oralen Antidiabetikum (außer SGLT2-Inhibitoren), bei der in den 12 Wochen vor der Randomisierung keine Dosisänderung stattgefunden hat.</li> <li>2. Lang wirkendes oder intermediär wirkendes Insulin und Mischinsulin war gestattet, solange die Dosis in den letzten 12 Wochen vor der Randomisierung stabil war, Änderungen <math>\pm 10\%</math> waren zulässig (bezogen auf die Anzahl der Einheiten bei Randomisierung). Wenn der Patient z. B. bei der Randomisierung 50 Einheiten/Tag Insulin erhielt, sollte die gesamte Tagesdosis in den letzten 12 Wochen 55 Einheiten nicht überschritten oder 45 Einheiten nicht unterschritten haben. Gelegentliche Ausnahmen (<math>\leq 1</math> Tag/Woche) während dieser Zeitspanne waren jedoch erlaubt.</li> </ol> </li> <li>• Stratifizierung erfolgt gemäß folgenden antidiabetischen Therapien:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insulinbasiertes Therapieregime</li> <li>2. Metformin-basiertes Therapieregime</li> <li>3. Sulfonylharnstoff-basiertes Therapieregime</li> <li>4. Thiazolidindion-basiertes Therapieregime</li> <li>5. Anderer Therapieansatz</li> </ol> </li> </ul> <p><u>Begleittherapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten während der doppelblinden Studienphase eine Begleitmedikation</li> <li>• Begleittherapien: Blutdrucksenker (ARB, ACE-I), Diuretika, kardiovaskuläre Medikation, EPO, Kortikosteroide) waren während der Studie erlaubt</li> </ul> <p><u>Studien- und Begleittherapien während der Studienperioden</u></p> <p><i>Screening (2 Wochen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Einnahme einer Studienmedikation.</li> </ul> <p><i>Run-in (4 Wochen)</i></p>

Studie	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-wöchige einfach-verblindete Run-in-Periode, in der alle Studienteilnehmer Placebo erhielten.</li> <li>• Alle Studienteilnehmer erhielten eine Diät- bzw. Bewegungsberatung gemäß der ADA-Empfehlungen für die Dauer der Studie.</li> </ul> <p><i>Behandlungsperiode (24 Wochen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der doppelblinden Behandlungsphase wurden die Studienteilnehmer auf die Behandlungsarme Dapagliflozin 10 mg und Placebo randomisiert (stratifiziert nach anti-diabetischer Hintergrundtherapie).</li> <li>• Studienteilnehmer mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle konnten eine unverblindete Notfallmedikation mit einem beliebigen zugelassenen Antidiabetikum mit Ausnahme eines SGLT2-Inhibitors, sowie in Übereinstimmung mit den konventionellen Behandlungsstandards und basierend auf dem FPG-Wert des Zentrallabors erhalten. Die Notfallmedikation wurde zusätzlich gegeben und nicht als Ersatz für die Studienmedikation verabreicht</li> <li>• Die Kriterien für die Initiierung einer Notfallmedikation waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Woche 4 bis Woche 12 (ohne Woche 12): FPG-Spiegel &gt; 240 mg/dL (13,3 mmol/L)</li> <li>○ Woche 12 bis Woche 24 (ohne Woche 24): FPG-Spiegel &gt; 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</li> </ul> </li> <li>• Bei Patienten mit einer insulinbasierten Hintergrundtherapie sollte die Dosierung möglichst unverändert beibehalten werden, eine Erhöhung der Insulindosis um mehr als 10 % (über mehr als 7 aufeinanderfolgende Tage) im Vergleich zur mittleren täglichen Insulindosis zu Studienbeginn wurde als Notfallmedikation erachtet.</li> <li>• Patienten mussten ihre tägliche Insulindosis dokumentieren und Dosisänderungen mit dem Prüfarzt besprechen.</li> </ul>

Studie	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MB102029	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC</li> <li>• Dapagliflozin (5 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC</li> </ul>	Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Begleittherapien (Blutdrucksenker (ARB, ACE-I), Diuretika, kardiovaskuläre Medikation, EPO, Kortikosteroide) waren während der Studie erlaubt.</li> <li>• Die Randomisierung war stratifiziert nach der anti-hyperglykämischen Therapie (insulinbasiert, Sulfonylharnstoff-basiert, Thiazolidindion-basiert), die vor der Aufnahme in der Studie durchgeführt wurde.</li> <li>• Studienteilnehmer mussten eine stabile anti-diabetische Therapie in Form einer Ernährungs- und Bewegungstherapie allein oder in Kombination mit jeglichen zugelassenen Antidiabetika, einschließlich Insulin, Exenatid oder Pramlintid innerhalb von 6 Wochen vor Aufnahme in die Studien einhalten oder die Dosen des langwirksamen Insulins oder des intermediär wirkenden Insulins durften sich 6 Wochen vor der Aufnahme in die Studie nicht um mehr als 20% verändern.</li> </ul> <p><u>Qualifikationsperiode (bis zu 14 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Einnahme einer Studienmedikation.</li> </ul> <p><u>Lead-In-Periode (7 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7-tägige Einleitungsphase in der alle Studienteilnehmer Placebo erhielten.</li> <li>• Alle Studienteilnehmer mussten Diät halten und erhielten eine Diät- bzw. Bewegungsberatung gemäß der ADA-Empfehlungen für die Dauer der Studie.</li> <li>• Alle Studienteilnehmer erhielten ein Blutzucker-Messgerät um den Glukose-Spiegel im Blut selbst zu messen.</li> </ul> <p><u>24-wöchige Behandlungsperiode (ST)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Studienteilnehmer mussten ihre ursprüngliche anti-diabetische Therapie fortsetzen.</li> <li>• Studienteilnehmer mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle konnten eine unverblindete Notfallmedikation mit einem beliebigen zugelassenen Antidiabetikum, in Übereinstimmung mit den konventionellen Behandlungsstandards und basierend auf dem FPG-Wert des Zentrallabors erhalten.</li> <li>• Die Kriterien für die Initiierung einer Notfallmedikation waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Woche 4 bis Woche 6: FGF-Spiegel &gt; 270 mg/dL (15,0 mmol/L)</li> <li>○ Woche 6 bis Woche 12: FGF-Spiegel &gt; 240 mg/dL (13,3 mmol/L)</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Woche 12 bis Woche 24: FGF-Spiegel &gt; 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</li> </ul> <p><u>28-wöchige Behandlungsperiode (LT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienteilnehmer führten ihre ursprünglich verblindet zugeteilte Studienmedikation sowie ihre anti-diabetische Therapie fort.</li> <li>• Eine Dosistitration war nicht erlaubt.</li> <li>• Studienteilnehmer mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle konnten eine unverblindete Notfallmedikation basierend auf dem HbA1c-Wert erhalten.</li> <li>• Die Kriterien für die Initiierung einer Notfallmedikation waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Woche 24 bis Woche 52: HbA1c-Wert &gt; 8 %</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Zusätzliche 52-wöchige Verlängerungsperiode (ALT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienteilnehmer führten ihre ursprünglich verblindet zugeteilte Studienmedikation fort.</li> <li>• Die Kriterien für die Initiierung einer Notfallmedikation waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Woche 52 bis Woche 76: HbA1c-Wert &gt; 7,5 %</li> <li>○ Woche 76 bis Woche 104: HbA1c-Wert &gt; 7,0 %</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Follow-Up Periode für Studienteilnehmer, die die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen haben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studienteilnehmer erhielten während des Follow-up keine Studienmedikation und setzten ihre anti-diabetische Therapie fort.</li> <li>• Antidiabetika-Schema umgesetzt</li> </ul>
<p>a: Es werden nur Angaben zu Dosierung und Verabreichung des Dapagliflozin-Monotherapie-Arms dargestellt, da nur dieser Behandlungsarm in der vorliegenden Indikation bewertungsrelevant ist.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Charakterisierung der Studienpopulation - DELIGHT

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1690C00023, (DELIGHT) (NCT02547935)	
	Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup> N = 145	Placebo + SoC N = 148
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	64,7 (8,61)	64,7 (8,53)
Median	66,0	66,0
Min-Max	42-88	40-88
<b>Altersklassen, n (%)</b>		
≤ 65 Jahre	64 (44,1)	68 (45,9)
> 65 Jahre	81 (55,9)	80 (54,1)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	102 (70,3)	105 (70,9)
Weiblich	43 (29,7)	43 (29,1)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Kaukasisch	55 (37,9)	64 (43,2)
Afroamerikanisch	7 (4,8)	11 (7,4)
Asiatisch	67 (46,2)	53 (35,8)
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	2 (1,4)	1 (0,7)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,7)	1 (0,7)
Andere	13 (9,0)	18 (12,2)
<b>Ethnizität, n (%)</b>		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	32 (22,1)	38 (25,7)
Weder hispanisch noch lateinamerikanisch	113 (77,9)	110 (74,3)
<b>Region und Länder, n (%)</b>		
Nordamerika	32 (22,1)	40 (27,0)
Latein- und Südamerika	23 (15,9)	25 (16,9)
Europa	9 (6,2)	7 (4,7)
Asien	61 (42,1)	51 (34,5)
Afrika	11 (7,6)	18 (12,2)
Australien	9 (6,2)	7 (4,7)

Studie	D1690C00023, (DELIGHT) (NCT02547935)	
	Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup> N = 145	Placebo + SoC N = 148
<b>eGFR Ausgangswert (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
n	145	148
MW (SD)	50,2 (13,0)	47,7 (13,5)
Median	50,0	46,0
Min-Max	27-87	22-87
< 30	5 (3,4)	7 (4,7)
30-< 45	48 (33,1)	63 (42,6)
45-< 60	56 (38,6)	50 (33,8)
≥ 60	36 (24,8)	28 (18,9)
<b>UACR Ausgangswert (mg/g)</b>		
n	145	148
MW (SD)	603,9 (776,3)	667,5 (842,3)
Median	270,0	257,5
Min-Max	9-3.682	6-4.400
< 30	10 (6,9)	11 (7,4)
≥ 30-≤ 300	64 (44,1)	65 (43,9)
≥ 300-≤ 3.500	69 (47,6)	71 (48,0)
≤ 3.500	2 (1,4)	1 (0,7)
<b>Vorliegen eines T2DM bei Studienbeginn, n (%)</b>		
n	145	148
Ja	145 (100,0)	148 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Körpergröße Ausgangswert (cm)</b>		
n	145	148
MW (SD)	165,67 (9,94)	166,92 (10,30)
Median	167,00	167,55
Min-Max	140,0-193,0	140,0-195,6
<b>Körpergewicht Ausgangswert (kg)</b>		
n	145	148
MW (SD)	83,48 (19,46)	85,20 (20,50)
Median	81,10	83,10
Min-Max	44,0-164,1	49,2-153,3

Studie	D1690C00023, (DELIGHT) (NCT02547935)	
	Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup> N = 145	Placebo + SoC N = 148
<b>BMI Ausgangswert (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n	145	148
MW (SD)	30,19 (5,29)	30,34 (5,56)
Median	29,67	29,37
Min-Max	19,7-44,4	20,2-46,5
< 25	20 (13,8)	24 (16,2)
≥ 25	125 (86,2)	124 (83,8)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D1690C00023 (142). a: Es werden nur Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation des Dapagliflozin-Monotherapie-Arms dargestellt, da nur dieser Behandlungsarm in der vorliegenden Indikation bewertungsrelevant ist. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Merkmale zu den Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und Ethnizität sind gleichmäßig zwischen den beiden Behandlungsarmen verteilt, sodass keine wesentlichen Schwankungen von > 10 % zwischen den Behandlungsarmen auftreten. Hinsichtlich des Charakteristikums Abstammung ist zu bemerken, dass der Anteil an Patienten mit asiatischer Abstammung im Dapagliflozin + SoC-Arm mit 46,2 % höher ist als im Placebo + SoC-Arm mit 35,8 %. Dementsprechend waren hinsichtlich des Charakteristikums zur Region im Dapagliflozin + SoC-Arm auch mehr Patienten aus asiatischen Studienzentren eingeschlossen (42,1 %) als im Placebo + SoC-Arm (34,5 %), auch wenn in diesem Fall die Schwankungsbreite < 10 % betrug.

Es liegen jedoch keine Hinweise vor, die darauf hindeuten, dass die Abstammung bzw. Region einen Einfluss auf die Behandlungseffekte von Dapagliflozin haben könnten (Abschnitt 4.3.1.3.6), sodass die Unterschiede in diesen Patientencharakteristika für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ins Gewicht fallen.

Die krankheitsspezifischen bzw. patientenspezifischen Merkmale bezüglich der eGFR, der Körpergröße, des Körpergewichts sowie des BMI sind zwischen den Behandlungsarmen durch die Randomisierung ähnlich verteilt, sodass auch hierzu kein Ungleichgewicht (Schwankungen von > 10 %) zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

Hinsichtlich des Merkmals UACR trat zwischen den Behandlungsarmen ein Unterschied von > 10 % auf. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, die darauf hindeuten, dass die UACR einen Einfluss auf die Behandlungseffekte von Dapagliflozin haben könnten (Abschnitt 4.3.1.3.6), sodass die Unterschiede in diesen krankheitsspezifischen Merkmalen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ins Gewicht fallen.

Tabelle 4-31: Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen - Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1690C00023, (DELIGHT) (NCT02547935)	
	Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup> N = 145	Placebo + SoC N = 148
<b>Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen<sup>b</sup></b>		
ACE-I	44 (30,3)	46 (31,1)
ACE-I und Kalziumkanalblocker	4 (2,8)	1 (0,7)
ACE-I und Diuretikum	2 (1,4)	0
ARB	83 (57,2)	79 (53,4)
ARB und Kalziumkanalblocker	7 (4,8)	13 (8,8)
ARB und Diuretika	4 (2,8)	7 (4,7)
ARB Kombinationen	1 (0,7)	0
ARB, andere Kombinationen	1 (0,7)	2 (1,4)
Kalziumkanalblocker		
Benzothiazepin-Derivate	0	2 (1,4)
Dihydropyridin-Derivate	63 (43,4)	56 (37,8)
Phenylalkylamin-Derivate	2 (1,4)	1 (0,7)
Alphablocker	14 (9,7)	20 (13,5)
Alpha- und Betablocker	9 (6,2)	19 (12,8)
Betablocker	7 (4,8)	3 (2,0)
Betablocker, nicht-selektiv	2 (1,4)	0
Betablocker, selektiv	33 (22,8)	38 (25,7)
Betablocker, selektiv, und andere Diuretika	1 (0,7)	0
Betablocker und Diuretika	1 (0,7)	0
Diuretika		
Aldosteron-Antagonist	4 (2,8)	3 (2,0)
Niedrig-dosierte Diuretika und kaliumsparende Wirkstoffe	0	1 (0,7)
Andere niedrig-dosierte Diuretika	0	1 (0,7)
Andere kaliumsparende Medikamente	1 (0,7)	0
Sulfonamide	24 (16,6)	42 (28,4)
Thiazide	31 (21,4)	21 (14,2)
Kaliumbinder	1 (0,7)	1 (0,7)

Studie	D1690C00023, (DELIGHT) (NCT02547935)	
	Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup> N = 145	Placebo + SoC N = 148
Antithrombotika		
Salicylsäure und Derivate	0	2 (1,4)
Faktor Xa Inhibitor	3 (2,1)	1 (0,7)
Heparin	1 (0,7)	5 (3,4)
Heparin oder Heparinoide zur topischen Anwendung	1 (0,7)	0
Andere Thrombozytenaggregationshemmer	70 (48,3)	73 (49,3)
Lipidsenker		
Fibrate	20 (13,8)	21 (14,2)
Statine	103 (71,0)	105 (70,9)
Statine, andere Kombinationen	1 (0,7)	5 (3,4)
Andere	11 (7,6)	18 (12,2)
Andere		
Digitalisglykoside	1 (0,7)	3 (2,0)
Hydrazinophthalazin-Derivate	4 (2,8)	4 (2,7)
Zweiwertiges Eisen	6 (4,1)	12 (8,1)
Eisen in Kombination mit Folsäure	0	1 (0,7)
Dreiwertiges Eisen	1 (0,7)	1 (0,7)
Andere antianämische Präparate	1 (0,7)	1 (0,7)
Trimetazidin Hydrochlorid	2 (1,4)	1 (0,7)
Vitamin D und Analoga	22 (15,2)	14 (9,5)
Methyldopa	1 (0,7)	0
<b>Antidiabetika<sup>b</sup></b>		
Antihyperglykämische Medikation	17 (11,7)	9 (6,1)
Alpha-Glucosidase Inhibitor	5 (3,4)	3 (2,0)
Biganide	82 (56,6)	75 (50,7)
Kombinationen von oralen blutzuckersenkenden Medikamenten	4 (2,8)	3 (2,0)
DPP-4 Inhibitoren	0	0
Glukagon	1 (0,7)	0

Studie	D1690C00023, (DELIGHT) (NCT02547935)	
	Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup> N = 145	Placebo + SoC N = 148
Hypoglykämische Medikation	5 (3,4)	2 (1,4)
Insulin und Analoga	2 (1,4)	5 (3,4)
Insulin und Analoga, Injektion, intermediär-wirkend	20 (13,8)	8 (5,4)
Insulin und Analoga, Injektion, schnell-wirkend	31 (21,4)	32 (21,6)
Insulin und Analoga, Injektion, lang-wirkend	52 (35,9)	70 (47,3)
Insulin/Analoga, Injektion, intermediär- oder langwirkend kombiniert mit schnell-wirkendem Insulin	26 (17,9)	22 (14,9)
Andere blutzuckersenkende Medikamente, außer Insulin	12 (8,3)	5 (3,4)
Sulfonylharnstoffe	36 (24,8)	55 (37,2)
Thiazolidindione	8 (5,5)	7 (4,7)

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D1690C00023 (142).

a: Es werden nur Angaben zu Vorbehandlungen des Dapagliflozin-Monotherapie-Arms dargestellt, da nur dieser Behandlungsarm in der vorliegenden Indikation bewertungsrelevant ist.

b: Ein Patient konnte vor Studienbeginn mehrere der aufgeführten Vortherapien erhalten haben oder zwischen aufgeführten Therapien gewechselt sein.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der DELIGHT Studie wurden über 30 % der Patienten mit einem ACE-I behandelt und über 53 % der Patienten erhielten einen ARB. Zu den weiteren häufigsten Vorbehandlungen in der DELIGHT zählen eine Behandlung mit Statinen (71 %; Lipidhemmer), Biguaniden (54 %; Antidiabetikum), anderen Thrombozytenaggregationshemmern (49 %), langwirkendem Insulin und Insulinaloga zur Injektion (42 %, Antidiabetikum) und mit Dihydropyridin-Derivaten (41 %, Kalziumkanalblocker). Durch die Randomisierung liegt eine ähnliche Verteilung der Patienten bezüglich der Vorbehandlung der CKD, kardiovaskulärer Beschwerden und des T2DM zwischen den Behandlungsarmen vor.

Patienten mit einer Kombination aus CKD und T2DM leiden auch häufig unter anderen Komorbiditäten wie Hypertonie und kardiovaskulären Komplikationen. Diese Komorbiditäten wurden im Studienverlauf durch eine speziell auf den Patientenbedarf ausgerichtete Hintergrundtherapie behandelt. Um zu prüfen, ob die Patienten bezüglich ihrer Komorbiditäten auch während der Studie ausreichend therapiert worden sind, wurde im Studienverlauf die Veränderung des Blutzuckerspiegels über den HbA1c-Wert (Tabelle 4-32) sowie die Veränderung des Körpergewichts (Tabelle 4-33) und des systolischen Blutdrucks (Tabelle 4-34) aller Studienteilnehmer untersucht.

Tabelle 4-32: Veränderung des Blutzuckerspiegels über den Studienverlauf gemessen anhand des HbA1c-Wertes – Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup> N = 144		Placebo + SoC N = 148	
		n <sup>b</sup>	Wert MW (SD)	n <sup>b</sup>	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des HbA1c in %</b>					
D1690C00023 (DELIGHT)	<i>Baseline</i>	140	8,41 (1,01)	145	8,58 (1,23)
	Woche 4	137	8,07 (1,03)	143	8,49 (1,30)
	Woche 8	135	7,96 (1,07)	132	8,41 (1,24)
	Woche 12	133	7,87 (1,06)	126	8,32 (1,15)
	Woche 16	129	7,96 (1,07)	126	8,26 (1,13)
	Woche 24	123	7,97 (1,11)	118	8,19 (1,23)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D1690C00023 (142).					
a: Es werden nur Angaben zur Veränderung des Körpergewichts des Dapagliflozin-Monotherapie-Arms dargestellt, da nur dieser Behandlungsarm in der vorliegenden Indikation bewertungsrelevant ist.					
b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn bzw. vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Tabelle 4-33: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup> N = 144		Placebo + SoC N = 148	
		n <sup>b</sup>	Wert MW (SD)	n <sup>b</sup>	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des Gesamtkörpergewichts in kg</b>					
D1690C00023 (DELIGHT)	Baseline	144	83,21 (19,27)	148	85,20 (20,50)
	Woche 4	137	81,89 (18,71)	142	84,74 (20,76)
	Woche 8	137	82,01 (19,07)	135	84,94 (20,77)
	Woche 12	137	82,10 (19,23)	136	86,38 (24,63)
	Woche 16	136	81,71 (19,31)	138	85,16 (20,95)
	Woche 24	132	81,37 (19,44)	134	85,40 (20,94)
<p>Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D1690C00023 (142).</p> <p>a: Es werden nur Angaben zur Veränderung des Körpergewichts des Dapagliflozin-Monotherapie-Arms dargestellt, da nur dieser Behandlungsarm in der vorliegenden Indikation bewertungsrelevant ist.</p> <p>b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn bzw. vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Tabelle 4-34: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup> N = 144		Placebo + SoC N = 148	
		n <sup>b</sup>	Wert MW (SD)	n <sup>b</sup>	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg</b>					
D1690C00023 (DELIGHT)	Baseline	144	138,0 (16,6)	147	140,4 (18,6)
	Woche 4	137	133,1 (16,3)	141	138,3 (18,3)
	Woche 8	137	132,7 (16,9)	136	138,9 (17,9)
	Woche 12	137	132,4 (17,6)	136	138,2 (18,1)
	Woche 16	136	133,6 (17,5)	138	138,5 (18,4)
	Woche 24	132	133,4 (17,6)	134	137,4 (18,7)
<p>Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D1690C00023 (142).</p> <p>a: Es werden nur Angaben zur Veränderung des Körpergewichts des Dapagliflozin-Monotherapie-Arms dargestellt, da nur dieser Behandlungsarm in der vorliegenden Indikation bewertungsrelevant ist.</p> <p>b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn bzw. vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Durch die Daten aus Tabelle 4-32, Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34 wird deutlich, dass die Patienten bezüglich T2DM-Erkrankung bzw. ihrer Komorbiditäten gut behandelt wurden. Wie im Studienprotokoll vorgeschrieben, wiesen die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu *Baseline* eine unzureichende glykämische Kontrolle auf, die jedoch im Studienverlauf sowohl im Dapagliflozin + SoC-Arm als auch im Placebo + SoC-Arm verbessert werden konnte. Das Körpergewicht und der systolische Blutdruck blieb bei den Studienteilnehmern beider Behandlungsarme über den Studienverlauf nahezu unverändert und folglich stabil.

#### Charakterisierung der Studienpopulation - DERIVE

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1690C00024 (DERIVE) (NCT02413398)	
	Dapagliflozin + SoC N = 160	Placebo + SoC N = 161
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	65,3 (6,22)	66,2 (6,49)
Median	66,0	68,0
Min-Max	44-74	43-74
<b>Altersklassen, n (%)</b>		
< 65 Jahre	64 (40,0)	46 (28,6)
≥ 65 Jahre	96 (60,0)	115 (71,4)
<b>Altersklasse Frauen, n (%)</b>		
< 50 Jahre	1 (1,4)	2 (2,9)
≥ 50 Jahre	68 (98,6)	68 (97,1)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	91 (56,9)	91 (56,5)
Weiblich	69 (43,1)	70 (43,5)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Kaukasisch	141 (88,1)	140 (87,0)
Afroamerikanisch	11 (6,9)	12 (7,5)
Asiatisch	5 (3,1)	8 (5,0)
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	2 (1,3)	0 (0,0)
Andere	1 (0,6)	1 (0,6)

Studie	D1690C00024 (DERIVE) (NCT02413398)	
	Dapagliflozin + SoC N = 160	Placebo + SoC N = 161
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	33 (20,6)	44 (27,3)
weder hispanisch noch lateinamerikanisch	127 (79,4)	117 (72,7)
<b>Region und Länder, n (%)</b>		
Nordamerika	64 (40,0)	76 (47,2)
Europa	96 (60,0)	85 (52,8)
<b>Körpergröße Ausgangswert (cm)</b>		
n	160	161
MW (SD)	168,2 (10,6)	167,0 (9,3)
Median	168,0	165,0
Min-Max	144-203	145-188
<b>Körpergewicht Ausgangswert (kg)</b>		
n	160	161
MW (SD)	92,37 (16,77)	88,30 (16,23)
Median	91,50	85,60
Min-Max	55,8-140,8	58,0-128,2
<b>BMI Ausgangswert (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n	160	161
MW (SD)	32,6 (4,7)	31,6 (5,0)
Median	32,4	30,9
Min-Max	22-44	22-46
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) in Gruppen, n (%)</b>		
< 25	8 (5,0)	11 (6,8)
≥ 25	152 (95,0)	150 (93,2)
≥ 27	144 (90,0)	129 (80,1)
≥ 30	110 (68,8)	97 (60,2)
<b>eGFR Ausgangswert (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
n	160	161
MW (SD)	53,26 (8,72)	53,56 (10,57)
Median	54,15	54,00
Min-Max	32,9-86,2	21,8-117,5

Studie	D1690C00024 (DERIVE) (NCT02413398)	
	Dapagliflozin + SoC N = 160	Placebo + SoC N = 161
<b>eGFR (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) in Gruppen, n (%)</b>		
< 30	0	1 (0,6)
≥ 30-< 45	24 (15,0)	28 (17,4)
≥ 45-< 60	103 (64,4)	100 (62,1)
≥ 60-< 90	33 (20,6)	30 (18,6)
≥ 90	0	2 (1,2)
<b>UACR Ausgangswert (mg/g)</b>		
n	159	161
MW (SD)	222,6 (613,4)	267,9 (850,9)
Median	23,5	29,0
Min-Max	2,7-5852,0	3,8-8474,0
<b>UACR (mg/g) in Gruppen, n (%)</b>		
< 30	89 (55,6)	84 (52,2)
≥ 30-≤ 300	46 (28,8)	51 (31,7)
> 300-< 2.200	22 (13,8)	23 (14,3)
≥ 2.200	2 (1,3)	3 (1,9)
<b>Dauer des T2DM (Jahre)</b>		
n	160	161
MW (SD)	14,3 (8,14)	14,5 (8,25)
Median	13,0	13,1
Min-Max	1-40	1-39
<b>Dauer des T2DM (Jahre) in Gruppen, n (%)</b>		
< 3 Jahre	8 (5,0)	9 (5,6)
≥ 3 Jahre bis ≤ 10 Jahre	46 (28,8)	50 (31,1)
> 10 Jahre	106 (66,3)	102 (63,4)
<b>HbA1c (%)</b>		
n	160	161
MW (SD)	8,3 (1,08)	8,0 (1,08)
Median	8,2	7,8
Min-Max	5-12	5-12

Studie	D1690C00024 (DERIVE) (NCT02413398)	
	Dapagliflozin + SoC N = 160	Placebo + SoC N = 161
<b>HbA1c (%) in Gruppen, n (%)</b>		
< 8 %	61 (38,1)	93 (57,8)
≥ 8 %-< 9 %	56 (35,0)	40 (24,8)
≥ 9 %-< 10 %	29 (18,1)	19 (11,8)
≥ 10 %	14 (8,8)	9 (5,6)
<b>FPG (mmol/L)</b>		
n	159	161
MW (SD)	10,1 (3,69)	9,6 (2,95)
Median	9,4	9,1
Min-Max	3-23	3-24
<b>FPG (mmol/L) in Gruppen, n (%)</b>		
< 6,11	12 (7,5)	14 (8,7)
≥ 6,11-< 8,33	41 (25,6)	40 (24,8)
≥ 8,33-< 11,10	59 (36,9)	63 (39,1)
≥ 11,10-< 13,32	20 (12,5)	26 (16,1)
≥ 13,32-< 16,65	15 (9,4)	15 (9,3)
≥ 16,65	12 (7,5)	3 (1,9)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - D1690C00024 (143). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Merkmale zu den Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnizität und Region der DERIVE Studie sind gleichmäßig zwischen den beiden Behandlungsarmen verteilt, sodass keine wesentlichen Schwankungen von > 10 % zwischen den Behandlungsarmen auftreten. Lediglich bezüglich der Altersklassen < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre lag zwischen den Behandlungsarmen jeweils ein Unterschied 11,4 % vor. Dennoch sind der Alters-Mittelwert bzw. der Alters-Median ist zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Die krankheitsspezifischen bzw. patientenspezifischen Merkmale bezüglich der eGFR, der Körpergröße, des Körpergewichts, des BMI sowie spezifischer Merkmale bezüglich der T2DM-Erkrankung sind zwischen den Behandlungsarmen durch die Randomisierung ähnlich verteilt, sodass auch hierzu kein Ungleichgewicht (Schwankungen von > 10 %) zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

Hinsichtlich des Merkmals UACR trat zwischen den Behandlungsarmen ein Unterschied von > 10 % auf. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, die darauf hindeuten, dass die UACR einen Einfluss auf die Behandlungseffekte von Dapagliflozin haben könnten (Abschnitt 4.3.1.3.6), sodass die Unterschiede in diesen krankheitsspezifischen Merkmalen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ins Gewicht fallen.

Tabelle 4-36: Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen - Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1690C00024 (DERIVE) (NCT02413398)	
	Dapagliflozin + SoC N = 160	Placebo + SoC N = 161
<b>Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen<sup>a</sup></b>		
ACE-I	56 (35,0)	61 (37,9)
ACE-I und Kalziumkanalblocker	4 (2,5)	5 (3,1)
ACE-I und Diuretikum	7 (4,4)	10 (6,2)
ACE-I, andere Kombinationen	2 (1,3)	1 (0,6)
ARB	56 (35,0)	55 (34,2)
ARB und Kalziumkanalblocker	3 (1,9)	2 (1,2)
ARB und Diuretikum	17 (10,6)	9 (5,6)
ARB, andere Kombinationen	0	1 (0,6)
Kalziumkanalblocker		
Benzothiazepin-Derivate	2 (1,3)	2 (1,2)
Dihydropyridin-Derivate	52 (32,5)	54 (33,5)
Phenylalkylamin-Derivate	3 (1,9)	1 (0,6)
Kalziumkanalblocker und Diuretika	1 (0,6)	1 (0,6)
Alphablocker	28 (17,5)	26 (16,1)
Alpha- und Betablocker	19 (11,9)	13 (8,1)
Betablocker	5 (3,1)	2 (1,2)
Betablocker, nicht-selektiv	1 (0,6)	0
Betablocker, selektiv	59 (36,9)	77 (47,8)
Diuretika		
Aldosteron-Antagonist	11 (6,9)	5 (3,1)
Niedrig-dosierte Diuretika und kaliumsparende Wirkstoffe	1 (0,6)	4 (2,5)

Studie	D1690C00024 (DERIVE) (NCT02413398)	
	Dapagliflozin + SoC N = 160	Placebo + SoC N = 161
Osmotische Diurese erzeugende Lösungen	0	2 (1,2)
Sulfonamide	40 (25,0)	33 (20,5)
Thiazide	24 (15,0)	36 (22,4)
Kaliumbinder	3 (1,9)	0
Antithrombotika		
Salicylsäure und Derivate	4 (2,5)	2 (1,2)
Faktor Xa Inhibitor	5 (3,1)	5 (3,1)
Thrombin Inhibitor	0	2 (1,2)
Heparin	5 (3,1)	6 (3,7)
PDE-3-Hemmer	1 (0,6)	0
Andere Thrombozytenaggregationshemmer	75 (46,9)	81 (50,3)
Lipidsenker		
Fibrate	22 (13,8)	15 (9,3)
Statine	108 (67,5)	113 (70,2)
Statine, andere Kombinationen	1 (0,6)	3 (1,9)
Andere	14 (8,8)	4 (2,5)
Andere kardiale Präparate	3 (1,9)	5 (3,1)
Andere		
Digitalisglykoside	4 (2,5)	3 (1,9)
Hydrazinophthalazin-Derivate	0	4 (2,5)
Zweiwertiges Eisen	21 (13,1)	12 (7,5)
Vitamin D und Analoga	28 (17,5)	39 (24,2)
<b>Antidiabetika<sup>a</sup></b>		
Antihyperglykämische Medikation	18 (11,3)	25 (15,5)
Alpha-Glucosidase Inhibitor	3 (1,9)	4 (2,5)
Biguanide	112 (70,0)	104 (64,6)
Kombinationen von oralen blutzuckersenkenden Medikamenten	13 (8,1)	11 (6,8)
DPP-4 Inhibitoren	46 (28,8)	39 (24,2)

Studie	D1690C00024 (DERIVE) (NCT02413398)	
	Dapagliflozin + SoC N = 160	Placebo + SoC N = 161
GLP-1-Rezeptor Analoga	5 (3,1)	3 (1,9)
Hypoglykämische Medikation	1 (0,6)	3 (1,9)
Insulin und Analoga, Injektion, schnell-wirkend	14 (8,8)	9 (5,6)
Insulin und Analoga, Injektion, intermediär- oder langwirkend kombiniert mit schnell-wirkendem Insulin	22 (13,8)	31 (19,3)
Insulin und Analoga, Injektion, intermediär- wirkend	13 (8,1)	13 (8,1)
Insulin und Analoga, Injektion, lang-wirkend	46 (28,8)	39 (24,2)
Sulfonylharnstoffe	64 (40,0)	68 (42,2)
Thiazolidindione	3 (1,9)	1 (0,6)
Andere blutzuckersenkende Medikamente, außer Insulin	8 (5,0)	5 (3,1)

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - D1690C00024 (143).  
a: Ein Patient konnte vor Studienbeginn mehrere der aufgeführten Vortherapien erhalten haben oder zwischen aufgeführten Therapien gewechselt sein.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der DERIVE Studie wurden über 37 % der Patienten mit einem ACE-I behandelt und über 35 % der Patienten erhielten einen ARB. Zu den weiteren häufigsten Vorbehandlungen in der DERIVE zählen eine Behandlung mit Statinen (69 %; Lipidhemmer), Biguaniden (67 %; Antidiabetikum), anderen Thrombozytenaggregationshemmern (49 %), Sulfonylharnstoffen (41 %, Antidiabetikum) und mit selektiven Betablockern (42 %). Durch die Randomisierung liegt eine ähnliche Verteilung der Patienten bezüglich der Vorbehandlung der CKD, kardiovaskulärer Beschwerden und des T2DM zwischen den Behandlungsarmen vor.

Patienten mit einer Kombination aus CKD und T2DM leiden auch häufig unter anderen Komorbiditäten wie Hypertonie und kardiovaskulären Komplikationen. Diese Komorbiditäten wurden im Studienverlauf durch eine speziell auf den Patientenbedarf ausgerichtete Hintergrundtherapie behandelt (Tabelle 4-36).

Um zu prüfen, ob die Patienten bezüglich ihrer Komorbiditäten auch während der Studie ausreichend therapiert worden sind, wurde im Studienverlauf die Veränderung des Blutzuckerspiegels über den HbA1c-Wert (Tabelle 4-32) sowie die Veränderung des Körpergewichts (Tabelle 4-33) und des systolischen Blutdrucks (Tabelle 4-34) aller Studienteilnehmer untersucht.

Tabelle 4-37: Veränderung des Blutzuckerspiegels über den Studienverlauf gemessen anhand des HbA1c-Wertes – Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC N = 159		Placebo + SoC N = 161	
		n	Wert MW (SD)	n	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des HbA1c in %</b>					
D1690C00024 (DERIVE)	Baseline <sup>a</sup>	157	8,35 (1,06)	159	8,03 (1,09)
	Woche 4 <sup>b</sup>	156	8,08 (1,16)	158	8,02 (1,13)
	Woche 12 <sup>b</sup>	149	7,84 (1,25)	147	7,93 (1,00)
	Woche 24 <sup>b</sup>	142	7,82 (1,12)	134	7,93 (1,05)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - D1690C00024 (143). a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn. b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Tabelle 4-38: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC N = 159		Placebo + SoC N = 161	
		n	Wert MW (SD)	n	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des Gesamtkörpergewichts in kg</b>					
D1690C00024 (DERIVE)	Baseline <sup>a</sup>	159	92,51 (16,73)	161	88,30 (16,23)
	Woche 1 <sup>b</sup>	159	92,02 (16,76)	161	88,38 (16,20)
	Woche 4 <sup>b</sup>	156	91,60 (17,01)	159	88,42 (16,30)
	Woche 12 <sup>b</sup>	153	90,95 (16,46)	151	87,85 (15,85)
	Woche 24 <sup>b</sup>	149	90,81 (16,54)	146	87,94 (15,70)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - D1690C00024 (143). a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn. b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Tabelle 4-39: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC N = 159		Placebo + SoC N = 161	
		n	Wert MW (SD)	n	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg</b>					
D1690C00024 (DERIVE)	<i>Baseline</i> <sup>a</sup>	158	135,7 (14,6)	161	135,0 (15,6)
	Woche 1 <sup>b</sup>	158	135,7 (14,6)	161	135,0 (15,6)
	Woche 4 <sup>b</sup>	154	135,6 (14,7)	159	135,2 (15,7)
	Woche 12 <sup>b</sup>	153	135,4 (14,7)	151	134,9 (15,4)
	Woche 24 <sup>b</sup>	146	135,4 (14,1)	145	134,9 (15,3)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - D1690C00024 (143). a: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt. b: Anzahl an Patienten im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Durch die Daten aus Tabelle 4-37, Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 wird deutlich, dass die Patienten bezüglich ihrer T2DM-Erkrankung bzw. ihrer Komorbiditäten gut behandelt wurden. Wie im Studienprotokoll vorgeschrieben, wiesen die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu *Baseline* eine unzureichende glykämische Kontrolle auf, die jedoch im Studienverlauf sowohl im Dapagliflozin + SoC-Arm als auch im Placebo + SoC-Arm verbessert werden konnte. Das Körpergewicht und der systolische Blutdruck blieb bei den Studienteilnehmern beider Behandlungsarme über den Studienverlauf nahezu unverändert und folglich stabil.

Charakterisierung der Studienpopulation – MB102029

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MB102029 (NCT00663260)	
	Dapagliflozin + SoC N = 85	Placebo + SoC N = 84
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	68	67
Median	68	67
Min-Max	52-83	46-84
<b>Altersklassen, n (%)</b>		
< 65 Jahre	29 (34,1)	36 (42,9)
≥ 65 Jahre	56 (65,9)	48 (57,1)
≥ 75 Jahre	16 (18,8)	19 (22,6)
<b>Altersklasse Frauen, n (%)</b>		
≤ 50 Jahre	0	0
> 50 Jahre	29 (100,0)	31 (100,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	56 (65,9)	53 (63,1)
Weiblich	29 (34,1)	31 (36,9)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Kaukasisch	77 (90,6)	69 (82,1)
Afroamerikanisch	4 (4,7)	1 (1,2)
Asiatisch	3 (3,5)	6 (7,1)
Andere	1 (1,2)	8 (9,5)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	2 (2,4)	1 (1,2)
Nicht Hispanisch oder Latino	32 (37,6)	21 (25,0)
Keine Angabe	51 (60,0)	62 (73,8)
<b>Region und Länder, n (%)</b>		
Nordamerika	48 (56,5)	41 (48,8)
Lateinamerika	17 (20,0)	23 (27,4)
Europa	9 (10,6)	11 (13,1)
Asien / Pazifik	11 (12,9)	9 (10,7)

Studie	MB102029 (NCT00663260)	
	Dapagliflozin + SoC N = 85	Placebo + SoC N = 84
<b>Körpergewicht Ausgangswert (kg)</b>		
n	85	84
MW (SD)	93,25	89,61
Median	90,00	90,90
Min-Max	55,4-140,5	50,1-136,0
<b>BMI Ausgangswert (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>		
< 25	5 (5,9)	9 (10,7)
≥ 25	80 (94,1)	75 (89,3)
≥ 27	75 (88,2)	68 (81,0)
≥ 30	54 (63,5)	50 (59,5)
<b>eGFR Ausgangswert (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
n	85	84
MW (SD)	43,90 (10,61)	45,59 (10,00)
Median	41,39	45,98
Min-Max	20,0-91,7	23,0-89,0
<b>eGFR (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) in Gruppen, n (%)</b>		
< 30	2 (2,4)	4 (4,8)
≥ 30-< 45	47 (55,3)	34 (40,5)
≥ 45-< 60	33 (38,8)	41 (48,8)
≥ 60	3 (3,5)	5 (6,0)
<b>UACR Ausgangswert (mg/g)</b>		
n	85	84
MW (SD)	401,1 (785,50)	477,8 (1.193,22)
Median	73	67,0
Min-Max	2-4.792	2-9.262
<b>UACR (mg/g) in Gruppen, n (%)</b>		
< 30	29 (34,1)	27 (32,1)
≥ 30-≤ 300	34 (40,0)	33 (39,3)
> 300-< 2.200	20 (23,5)	19 (22,6)
≥ 2.200	2 (2,4)	5 (6,0)

Studie	MB102029 (NCT00663260)	
	Dapagliflozin + SoC N = 85	Placebo + SoC N = 84
<b>Dauer des T2DM (Jahre)</b>		
n	85	84
MW (SD)	18,21 (10,11)	15,67 (9,46)
Median	16,80	14,55
Min-Max	0,1-39,8	0,0-43,7
<b>Dauer des T2DM (Jahre) in Gruppen, n (%)</b>		
< 3 Jahre	4 (4,7)	6 (7,1)
≥ 3 Jahre bis ≤ 10 Jahre	17 (20,0)	19 (22,6)
> 10 Jahre	64 (75,3)	59 (70,2)
<b>HbA1c (%)</b>		
n	85	84
MW (SD)	8,22 (0,98)	8,53 (1,28)
Median	8,00	8,40
Min-Max	6,5-10,5	6,5-13,2
<b>HbA1c (%) in Gruppen, n (%)</b>		
< 8 %	42 (49,4)	29 (34,5)
≥ 8 % - < 9 %	21 (24,7)	29 (34,5)
≥ 9 % - < 10 %	15 (17,6)	11 (13,1)
≥ 10 %	7 (8,2)	15 (17,9)
<b>FPG (mg/dL)</b>		
n	85	84
MW (SD)	164,49 (66,47)	149,54 (48,23)
Median	153,00	143,50
Min-Max	58,0-466,0	61,0-288,0
Quelle: Studienbericht MB102029 (145). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Merkmale zu den Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnizität und Region sind gleichmäßig zwischen den beiden Behandlungsarmen verteilt, sodass keine wesentlichen Schwankungen von > 10 % zwischen den Behandlungsarmen auftreten.

Die krankheitsspezifischen bzw. patientenspezifischen Merkmale bezüglich der eGFR, der Körpergröße, des Körpergewichts, des BMI sowie spezifischer Merkmale bezüglich der T2DM-Erkrankung sind ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen durch die Randomisierung ähnlich verteilt, sodass auch hierzu kein Ungleichgewicht (Schwankungen von > 10 %) zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

Hinsichtlich des Merkmals UACR trat zwischen den Behandlungsarmen ein Unterschied von > 10 % auf. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, die darauf hindeuten, dass die UACR einen Einfluss auf die Behandlungseffekte von Dapagliflozin haben könnten (Abschnitt 4.3.1.3.6), sodass die Unterschiede in diesen krankheitsspezifischen Merkmalen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ins Gewicht fallen.

Tabelle 4-41: Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen - Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MB102029 (NCT00663260)	
	Dapagliflozin + SoC N = 85	Placebo + SoC N = 84
<b>Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen<sup>a</sup></b>		
Diabetes-Therapie	80 (94,1)	80 (95,2)
Verdauungstrakt- und Stoffwechselmedikamente	7 (8,2)	12 (14,3)
Mineralergänzungsmittel		
Kalzium/Magnesium	1 (1,2)	0
Kalzium/Vitamin D	0	2 (2,4)
Vitamine		
Calcitriol	2 (2,4)	0
Vitamin D	4 (4,7)	3 (3,6)
Anti-anämische Präparate	8 (9,4)	9 (10,7)
Antithrombotika	18 (21,2)	17 (20,2)
ACE-I		
Benazepril	0	1 (1,2)
Captopril	2 (2,4)	1 (1,2)
Cilazapril	0	1 (1,2)
Enalapril	9 (10,6)	15 (17,9)
Fosinopril	1 (1,2)	2 (2,4)
Lisinopril	13 (15,3)	9 (10,7)
Quinapril	2 (2,4)	1 (1,2)
Ramipril	9 (10,6)	11 (13,1)

Studie	MB102029 (NCT00663260)	
	Dapagliflozin + SoC N = 85	Placebo + SoC N = 84
ACE-I und Diuretikum		
Enalapril/HCTZ	1 (1,2)	1 (1,2)
HCTZ/Lisinopril	2 (2,4)	1 (1,2)
Indapamid/Perdop	1 (1,2)	0
Perinodopril	2 (2,4)	4 (4,8)
ARB		
Candesartan	2 (2,4)	1 (1,2)
Irbesartan	3 (3,5)	8 (9,5)
Losartan	10 (11,8)	6 (7,1)
Olmesartan	3 (3,5)	1 (1,2)
Telmisartan	5 (5,9)	4 (4,8)
Valsartan	6 (7,1)	5 (6,0)
ARB und Diuretikum		
Candesartan/HCTZ	2 (2,4)	1 (1,2)
HCTZ/Irbesartan	3 (3,5)	3 (3,6)
HCTZ/Losartan	0	3 (3,6)
HCTZ/Olmesartan	1 (1,2)	1 (1,2)
HCTZ/Telmisartan	0	2 (2,4)
HCTZ/Valsartan	1 (1,2)	3 (3,6)
Renin Inhibitor		
Aliskiren	0	1 (1,2)
Kalziumkanalblocker	32 (37,6)	29 (34,5)
Kalziumkanalblocker und ACE-I		
Amlodipin/Benazepril	2 (2,4)	0
Kalziumkanalblocker und ARB		
Amlodipin/Valsartan	0	1 (1,2)
Alpha-Blocker		
Prazosin	2 (2,4)	0
Terazosin	3 (3,5)	2 (2,4)
Betablocker	37 (43,5)	38 (45,2)
Diuretika	54 (63,5)	44 (52,4)

Studie	MB102029 (NCT00663260)	
	Dapagliflozin + SoC N = 85	Placebo + SoC N = 84
Lipidsenker		
Statine		
Atorvastatin	23 (27,1)	26 (31,0)
Ezet/Simva	6 (7,1)	1 (1,2)
Fluvastatin	0	1 (1,2)
Lovastatin	0	1 (1,2)
Pravastatin	2 (2,4)	5 (6,0)
Rosuvastatin	6 (7,1)	7 (8,3)
Simvastatin	17 (20,0)	14 (16,7)
Andere		
Hämatologische Präparate	0	1 (1,2)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - MB102029 (145). a: Ein Patient konnte vor Studienbeginn mehrere der aufgeführten Vortherapien erhalten haben oder zwischen aufgeführten Therapien gewechselt sein. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der MB102029 Studie wurden Patienten mit den in Tabelle 4-41 angegebenen ACE-I und ARB behandelt. Zu den weiteren häufigsten Vorbehandlungen in der MB102029 Studie zählen eine Behandlung mit Statinen, Kalziumkanalblockern, Betablockern und mit Diuretika. Durch die Randomisierung liegt eine ähnliche Verteilung der Patienten bezüglich der Vorbehandlung der CKD, kardiovaskulärer Beschwerden und des T2DM zwischen den Behandlungsarmen vor.

Patienten mit einer Kombination aus CKD und T2DM leiden auch häufig unter anderen Komorbiditäten wie Hypertonie oder kardiovaskulären Komplikationen. Diese Komorbiditäten wurden im Studienverlauf durch eine speziell auf den Patientenbedarf ausgerichtete Hintergrundtherapie behandelt. Um zu prüfen, ob die Patienten bezüglich ihrer Komorbiditäten auch während der Studie ausreichend therapiert worden sind, wurde im Studienverlauf die Veränderung des Blutzuckerspiegels über den HbA1c-Wert (Tabelle 4-42) sowie die Veränderung des Körpergewichts (Tabelle 4-43) und des systolischen Blutdrucks (Tabelle 4-44) aller Studienteilnehmer untersucht.

Tabelle 4-42: Veränderung des Blutzuckerspiegels über den Studienverlauf gemessen anhand des HbA1c-Wertes – Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin 10 mg+ SoC N <sup>a</sup> = 85		Placebo + SoC N <sup>a</sup> = 84	
		n	Veränderung von <i>Baseline</i>	n	Veränderung von <i>Baseline</i>
			Wert MW (SD)		Wert MW (SD)
<b>Veränderung des HbA1c in %</b>					
MB102029	<i>Baseline</i> <sup>b</sup>	83	8,23 (0,976)	84	8,53 (1,275)
	Woche 4 <sup>b</sup>	76	-0,44 (0,0896)	75	-0,38 (0,0902)
	Woche 6 <sup>b</sup>	74	-0,53 (0,0976)	70	-0,37 (0,0986)
	Woche 8 <sup>b</sup>	73	-0,67 (0,1052)	70	-0,40 (0,1064)
	Woche 10 <sup>b</sup>	71	-0,63 (0,1169)	68	-0,43 (0,1185)
	Woche 12 <sup>b</sup>	72	-0,69 (0,1230)	70	-0,49 (0,1247)
	Woche 14 <sup>b</sup>	69	-0,67 (0,1208)	67	-0,52 (0,1224)
	Woche 16 <sup>b</sup>	71	-0,66 (0,1203)	62	-0,52 (0,1222)
	Woche 18 <sup>b</sup>	69	-0,66 (0,1200)	62	-0,55 (0,1220)
	Woche 20 <sup>b</sup>	69	-0,64 (0,1268)	62	-0,62 (0,1291)
	Woche 22 <sup>b</sup>	68	-0,60 (0,1276)	63	-0,62 (0,1300)
	Woche 24 <sup>b</sup>	67	-0,63 (0,1313)	62	-0,62 (0,1340)
	Woche 28 <sup>b</sup>	67	-0,69 (0,1283)	62	-0,59 (0,1311)
	Woche 32 <sup>b</sup>	66	-0,69 (0,1285)	60	-0,48 (0,1318)
	Woche 36 <sup>b</sup>	66	-0,72 (0,1310)	55	-0,52 (0,1352)
	Woche 40 <sup>b</sup>	65	-0,73 (0,1310)	58	-0,62 (0,1356)
	Woche 44 <sup>b</sup>	65	-0,78 (0,1342)	57	-0,67 (0,1396)
	Woche 48 <sup>b</sup>	64	-0,76 (0,1360)	55	-0,73 (0,1421)
	Woche 52 <sup>b</sup>	63	-0,80 (0,1324)	49	-0,68 (0,1393)
	Woche 60 <sup>b</sup>	59	-0,72 (0,1312)	52	-0,70 (0,1369)
Woche 68 <sup>b</sup>	54	-0,80 (0,1547)	50	-0,63 (0,1603)	
Woche 76 <sup>b</sup>	51	-0,81 (0,1605)	48	-0,54 (0,1661)	
Woche 90 <sup>b</sup>	51	-0,76 (0,1695)	45	-0,54 (0,1761)	
Woche 104 <sup>b</sup>	51	-0,74 (0,1531)	42	-0,56 (0,1608)	
Quelle: Studienbericht MB102029 (145).					
a: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen.					
b: Bei <i>Baseline</i> - Anzahl der randomisierten Probanden mit nicht fehlendem <i>Baseline</i> -Wert und mindestens einem Post- <i>Baseline</i> -Wert. In allen anderen Fällen - Anzahl der randomisierten Probanden mit nicht fehlenden <i>Baseline</i> - und Woche-t-Werten.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Tabelle 4-43: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC N <sup>a</sup> = 85		Placebo + SoC N <sup>a</sup> = 84	
		n	Veränderung von <i>Baseline</i>	n	Veränderung von <i>Baseline</i>
			Wert MW (SD)		Wert MW (SD)
<b>Veränderung des Gesamtkörpergewichts in kg</b>					
MB102029	<i>Baseline</i> <sup>b</sup>	85	93,25 (17,31)	84	89,61 (20,05)
	Woche 1 <sup>b</sup>	81	-0,83 (0,309)	77	0,28 (0,322)
	Woche 2 <sup>b</sup>	81	-1,07 (0,322)	78	-0,02 (0,333)
	Woche 4 <sup>b</sup>	79	-0,94 (0,337)	75	0,11 (0,348)
	Woche 8 <sup>b</sup>	73	-1,25 (0,349)	70	0,30 (0,360)
	Woche 12 <sup>b</sup>	71	-1,33 (0,359)	65	0,56 (0,371)
	Woche 16 <sup>b</sup>	69	-1,49 (0,376)	61	0,46 (0,388)
	Woche 20 <sup>b</sup>	67	-1,46 (0,410)	61	0,84 (0,423)
	Woche 24 <sup>b</sup>	69	-1,72 (0,437)	63	0,68 (0,452)
	Woche 28 <sup>b</sup>	67	-1,69 (0,474)	62	0,64 (0,491)
	Woche 36 <sup>b</sup>	66	-2,00 (0,500)	53	1,07 (0,531)
	Woche 44 <sup>b</sup>	63	-1,85 (0,517)	55	1,07 (0,549)
	Woche 52 <sup>b</sup>	64	-1,75 (0,555)	51	1,10 (0,596)
	Woche 60 <sup>b</sup>	59	-1,84 (0,606)	52	1,77 (0,645)
	Woche 68 <sup>b</sup>	53	-1,51 (0,623)	49	1,56 (0,660)
	Woche 76 <sup>b</sup>	50	-1,71 (0,677)	48	1,67 (0,715)
Woche 90 <sup>b</sup>	51	-1,32 (0,721)	45	1,88 (0,762)	
Woche 104 <sup>b</sup>	51	-1,10 (0,742)	42	2,63 (0,790)	
Quelle: Studienbericht MB102029 (145).					
a: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation einnahmen.					
b: Bei <i>Baseline</i> - Anzahl der randomisierten Probanden mit nicht fehlendem <i>Baseline</i> -Wert und mindestens einem Post- <i>Baseline</i> -Wert. In allen anderen Fällen - Anzahl der randomisierten Probanden mit nicht fehlenden <i>Baseline</i> - und Woche-t-Werten.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Tabelle 4-44: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – Studie MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC N = 85		Placebo + SoC N = 84	
		n <sup>a</sup>	Wert MW (SD)	n <sup>a</sup>	Wert MW (SD)
<b>Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg</b>					
MB102029	Baseline	77	133,43 (17,555)	76	132,29 (14,812)
	Woche 1	68	129,97 (17,261)	69	131,22 (15,594)
	Woche 12	65	126,94 (14,508)	62	130,63 (16,914)
	Woche 24	62	126,73 (16,390)	57	132,35 (20,126)
	Woche 52	60	128,90 (18,184)	49	133,33 (17,134)
	Woche 104	49	133,37 (20,053)	41	135,20 (18,121)
Quelle: Studienbericht MB102029 (145). a: Anzahl der randomisierten Probanden mit nicht fehlenden <i>Baseline</i> - und Woche-t-Werten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Durch die Daten aus Tabelle 4-42, Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44 wird deutlich, dass die Patienten bezüglich T2DM-Erkrankung bzw. ihrer Komorbiditäten gut behandelt wurden. Wie im Studienprotokoll vorgeschrieben, wiesen die Patienten in beiden Behandlungsarmen zu *Baseline* eine unzureichende glykämische Kontrolle auf, die jedoch im Studienverlauf sowohl im Dapagliflozin + SoC-Arm als auch im Placebo + SoC verbessert werden konnte. Das Körpergewicht und der systolische Blutdruck blieb bei den Studienteilnehmern beider Behandlungsarme über den Studienverlauf nahezu unverändert und folglich stabil.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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 D1690C00023 (DELIGHT)**

Die Studie DELIGHT (D1690C00023) ist eine multizentrische, internationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase 2/3-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Männer und Frauen  $\geq 18$  Jahre. Zum Einschluss in die Studie DELIGHT mussten die Patienten eine CKD und einen T2DM mit unzureichender glykämischer Kontrolle aufweisen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit einer Monotherapie aus 10 mg Dapagliflozin, einer Kombinationstherapie aus 2,5 mg Saxagliptin und 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) der CKD mit besonderem Augenmerk auf relevante Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Komorbiditäten umfassten die Behandlung des T2DM, der Hypertonie, sowie Dyslipidämie und Anämie. Für das vorliegende Dossier ist nur die Monotherapie mit Dapagliflozin bewertungsrelevant, sodass im Folgenden keine weiteren Angaben zur Kombinationstherapie aus Saxagliptin und Dapagliflozin gemacht werden.

Der primäre Endpunkt des Dapagliflozin-Monotherapie-Arm war die prozentuale Veränderung des UACR analysiert als kontinuierlicher Endpunkt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Veränderung des Körpergewichts, die  $> 30\%$ ige Reduzierung des UACR, die Veränderung des systolischen Blutdrucks und der Werte des HbA1c und FPG sowie das Erreichen eines HbA1c  $< 7\%$ , wobei es sich sowohl um binäre als auch kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte handelt.

**Charakterisierung der DELIGHT Studienpopulation**

Zum Einschluss in die Studie DELIGHT mussten die Patienten eine CKD, definiert als eGFR von  $\geq 25$  bis  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> plus UACR  $\geq 30$  bis  $\leq 3.500$  mg/g, aufweisen. Zudem mussten die Patienten bezüglich ihrer Komorbiditäten gut eingestellt und daher für mindestens 3 Monate vor dem Screening mit einem ACE-I oder ARB behandelt worden sein. Die Dosierung der ACE-I oder ARB musste als adäquat für den Patienten beurteilt werden und für mindestens 4 Wochen vor Visite 1 stabil sein.

Zusätzlich mussten alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine T2DM-Erkrankung als Grunderkrankung aufweisen, die mindestens 12 Monate vor dem Screening diagnostiziert wurde. Zu Visite 1 mussten die Patienten trotz eines stabilen antidiabetischen Therapieregimes eine unzureichende glykämische Kontrolle, definiert als HbA1c-Wert  $\geq 7,0\%$  und  $\leq 11\%$ , aufweisen.

Patienten mit T1DM oder schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening waren von der Studie ausgeschlossen.

Es wurden 145 Patienten auf den Dapagliflozin + SoC-Arm und 148 Patienten auf den Placebo + SoC-Arm randomisiert. Von diesen 293 Patienten erhielten alle Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf allen randomisierten Patienten (FAS). Für alle Sicherheitsanalysen wurden ausschließlich jene randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAS).

Die Verteilung der demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-30). Das mittlere Alter betrug in beiden Armen 64,7 Jahre und der Anteil der Frauen lag bei 29,7 % bzw. 29,1 %. Unterschiede traten bei der Abstammung der Patienten auf. So war die Mehrheit der Patienten im Dapagliflozin + SoC-Arm asiatischer Abstammung (46,2 % vs. 35,8 %) und im Placebo + SoC-Arm kaukasischer Abstammung (43,2 % vs. 37,9 %). Es liegen jedoch keine Hinweise vor, die darauf hindeuten, dass die Abstammung einen Einfluss auf die Behandlungseffekte von Dapagliflozin haben könnten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6), sodass die Unterschiede in diesem Patientencharakteristikum für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ins Gewicht fallen.

Da alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn neben einer CKD auch eine T2DM-Erkrankung mit unzureichender glykämischer Kontrolle aufwiesen, wurden die Parameter HbA1c-Wert, Körpergewicht und systolischer Blutdruck erhoben. Mithilfe dieser Parameter wurde geprüft, ob die Patienten im Studienverlauf durch die Hintergrundtherapien hinsichtlich der T2DM-Erkrankung stabil eingestellt werden konnten. Durch die Daten aus Tabelle 4-32 wird deutlich, dass in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der HbA1c-Werte erreicht werden konnte. Das Körpergewicht (siehe Tabelle 4-33) und der systolische Blutdruck (Tabelle 4-34) aller Studienteilnehmer blieben über die Studiendauer nahezu unverändert und folglich stabil.

### **Beschreibung der Intervention und der Kontrollbehandlung der Studie DELIGHT**

Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuelle Therapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der CKD und des T2DM sowie bei Bedarf kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten. Die Hintergrundtherapie konnte innerhalb der Studie in beiden Behandlungsarmen gemäß lokalen Therapiestandards/Leitlinienvorgaben unter Berücksichtigung der individuellen Disposition des Patienten angepasst werden (4, 15, 150-154).

Die Studienbehandlung erfolgte entweder mit einer Kombinationstherapie aus Dapagliflozin 10 mg und Saxagliptin 2,5 mg oder einer Monotherapie mit Dapagliflozin 10 mg oder entsprechendem Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC. Im vorliegenden Dossier wird nur der Vergleich der Dapagliflozin-Monotherapie gegenüber Placebo dargestellt, da nur die Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertungsrelevant ist.

Nahezu alle Patienten wurden vor Studienbeginn mit einem ARB (> 53 %) oder ACE-I (>30 %) behandelt (die Behandlung mit einem ARB oder ACE-I war ein Einschlusskriterium). Dies entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen der KDIGO zur Behandlung der CKD (4). Bezüglich des T2DM wurden die meisten Patienten zudem mit Biguaniden (54 %) oder langwirkendem Insulin und Insulinanaloge zur Injektion (42 %) behandelt.

Patienten, die nach Beginn des 24-wöchigen Behandlungszeitraums weiterhin eine unzureichende glykämische Kontrolle aufwiesen, waren berechtigt zusätzlich zu ihrer verblindeten Studienbehandlung eine unverblindete Notfallmedikation zu erhalten, um ihre Hyperglykämie zu behandeln. Als Notfallmedikation waren in der Studie DELIGHT die Fachinformations-konforme Anwendung von SGLT2-Inhibitoren, GLP-1 Agonisten oder DPP4-Inhibitoren zugelassen.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse der DELIGHT auf den deutschen Versorgungskontext**

Zur Abschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden die Ergebnisse der WIG2-Krankenkassendatenanalyse herangezogen, die Ergebnisse zu den Charakteristika der CKD-Population in Deutschland liefert. Diese ergab für die Zielpopulation von Dapagliflozin in der Indikation CKD ein mittleres Alter von 70,0 ( $\pm$  11,4) Jahren (149). Das Durchschnittsalter der Studienpopulation der DELIGHT liegt vergleichbar zur CKD-Population der WIG2-Analyse bei 64,4 ( $\pm$  8,78) Jahren. Der Frauenanteil lag in der Studienpopulation der DELIGHT bei 29,2 % und ist somit niedriger als der Frauenanteil in der Zielpopulation, der, basierend auf der Krankenkassendatenanalyse des WIG2, bei CKD-Patienten in Deutschland etwa 43,8 % beträgt (149). Zudem waren 43,8 % der Studienteilnehmer der Studienpopulation der DELIGHT kaukasischer Ethnie. Insgesamt stammten 5,4 % der Patienten aus europäischen Ländern.

Der mögliche Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, Region und Ethnie auf die Studienergebnisse wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht (Abschnitt 4.3.1.3.6). Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Aus diesen Gründen wird insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studienpopulation der DELIGHT auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

### **Beschreibung der Studie D1690C00024 (DERIVE)**

Die Studie D1690C00024 (NCT02413398) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Männer und Frauen ( $\geq$  18 Jahre bis < 75 Jahre) mit T2DM und einer zusätzlich moderaten Nierenbeeinträchtigung (eGFR 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bis 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), die eine unzureichende glykämische Kontrolle (HbA1c  $\geq$  7 % und  $\leq$  11 %) bei Studienbeginn hatten.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von *Baseline* zu Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren die prozentuale Veränderung des Körpergewichtes, die Veränderung des FPG-Wertes sowie die Veränderung des systolischen Blutdrucks.

### Charakterisierung der DERIVE Studienpopulation

Zum Einschluss in die Studie DERIVE mussten die Patienten eine moderate Nierenbeeinträchtigung, definiert als eGFR von 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bis 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, aufweisen.

Zusätzlich mussten alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine T2DM-Erkrankung als Grunderkrankung aufweisen, die mindestens 12 Monate vor dem Screening diagnostiziert worden war. Zu Visite 1 mussten die Patienten trotz eines stabilen antidiabetischen Therapieregimes eine unzureichende glykämische Kontrolle, definiert als HbA1c-Wert  $\geq 7,0\%$  und  $\leq 11\%$ , aufweisen.

Schwangere/stillende Patienten, Patienten mit  $\geq 2$  hyperglykämischen oder schweren kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 3 Monaten vor dem Studieneinschluss sowie Patienten mit rapider Verschlechterung der renalen Funktionalität waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 321 Patienten randomisiert, von denen alle mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation während der 24-wöchigen Behandlungsperiode behandelt wurden. Die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf allen randomisierten Patienten (FAS). Für alle Sicherheitsanalysen wurden ausschließlich jener randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAS).

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in den beiden Behandlungsarmen (10 mg Dapagliflozin und Placebo) vergleichbar (143). Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug in der Dapagliflozin-Gruppe 65,3 Jahre und in der Placebo-Gruppe 66,2 Jahre. Der Anteil der Frauen lag bei 43,1 % und 43,5 %. Die Mehrheit der Patienten (87,5 %) in beiden Behandlungsarmen war kaukasischer Abstammung. Dabei stammten 56,4 % aller Patienten aus Europa und 43,6 % aus Nordamerika. Das mittlere Gewicht der gesamten Studienpopulation betrug 90,3 kg und war in beiden Behandlungsarmen (Dapagliflozin-Gruppe 92,4 kg; Placebo-Gruppe 88,3 kg) vergleichbar. Auch bei der Körpergröße (168,2 cm; 167,0 cm) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. Der mittlere BMI lag zu Studienbeginn bei 32,6 kg/m<sup>2</sup> in der Dapagliflozin-Gruppe und bei 31,6 kg/m<sup>2</sup> in der Placebo-Gruppe. Dabei gruppierten sich 64,5 % aller Patienten in die Kategorie der adipösen Patienten ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ein.

Die mittlere eGFR betrug in der Dapagliflozin-Gruppe 53,26 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, wobei 64,4 % der Patienten eine eGFR zwischen 45 und  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen. In der Placebo-Gruppe zeigten, bei einer mittleren eGFR von 53,56 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 62,1 % der Patienten eine eGFR zwischen 45 und  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Zu Studienbeginn trat bei 45,8 % der randomisierten Studienteilnehmer eine Mikro- oder Makroalbuminurie in Form einer UACR  $\geq 30$  mg/g auf.

Im Mittel waren die Patienten 14,4 Jahre an T2DM erkrankt und der HbA1c-Wert zeigte zu Studienbeginn keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (8,3 %; 8,0 %). Die mittleren *Baseline*-FPG-Werte waren zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen und betragen in der Dapagliflozin-Gruppe 182,4 mg/dL sowie 173,4 mg/dL in der Placebo-Gruppe.

In der DERIVE Studie wurden über 37 % der Patienten mit einem ACE-I behandelt und über 35 % der Patienten erhielten einen ARB. Zu den weiteren häufigsten Vorbehandlungen in der DERIVE zählen eine Behandlung mit Statinen (69 %; Lipidhemmer), Biguaniden (67 %; Antidiabetikum), anderen Thrombozytenaggregationshemmern (49 %), Sulfonylharnstoffen (41 %, Antidiabetikum) und mit selektiven Betablockern (42 %). Durch die Randomisierung wies die Verteilung in die beiden Behandlungsarmen keine wesentlichen Unterschiede auf.

Da alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn neben einer Niereninsuffizienz auch eine T2DM-Erkrankung mit unzureichender glykämischer Kontrolle aufwiesen, wurden die Parameter HbA1c-Wert, Körpergewicht und systolischer Blutdruck erhoben. Mithilfe dieser Parameter wurde geprüft, ob die Patienten im Studienverlauf durch die Hintergrundtherapien hinsichtlich der T2DM-Erkrankung stabil eingestellt werden konnten. Durch die Daten aus Tabelle 4-37 wird deutlich, dass in beiden Behandlungsarmen die HbA1c-Werte stabilisiert werden konnten. Das Körpergewicht (siehe Tabelle 4-38) und der systolische Blutdruck (siehe Tabelle 4-39) aller Studienteilnehmer blieben über die Studiendauer nahezu unverändert und folglich stabil.

### **Beschreibung der Intervention und der Kontrollbehandlung der Studie DERIVE**

Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie (SoC) gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung des T2DM und der CKD mit beispielsweise Blutdrucksenkern (ARB, ACE-I), Diuretika, kardiovaskulären Medikamenten, EPO und Kortikosteroiden. Die Studienbehandlung erfolgte entweder mit Dapagliflozin 10 mg oder entsprechendem Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC. Eine Dosistitration von Dapagliflozin war zu keinem Zeitpunkt in der Studie erlaubt. Patienten mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle konnten jederzeit, gemäß der definierten Kriterien, eine Notfallmedikation mit jeglichem zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der Hyperglykämie, mit Ausnahme von SGLT2-Inhibitoren, erhalten. Die Studienbehandlung erfolgte entweder mit Dapagliflozin 10 mg oder entsprechendem Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse der DERIVE auf den deutschen Versorgungskontext**

Zur Abschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden die Ergebnisse der WIG2-Krankenkassendatenanalyse herangezogen, die Ergebnisse zu den Charakteristika der CKD-Population in Deutschland liefert. Diese ergab für die Zielpopulation von Dapagliflozin in der Indikation CKD ein mittleres Alter von 70,0 ( $\pm$  11,4) Jahren (149). Das Durchschnittsalter der Studienpopulation der Studie DERIVE liegt vergleichbar zur CKD-Population der WIG2-Analyse bei 65,8 ( $\pm$  6,36) Jahren. Der Frauenanteil lag in der Studienpopulation der Studie DERIVE bei 43,3 % und ist somit vergleichbar zum Frauenanteil in der Zielpopulation, der, basierend auf der Krankenkassendatenanalyse des WIG2, bei CKD-Patienten in Deutschland etwa 43,8 % beträgt (149). Zudem waren 87,5 % der Studienteilnehmer der Studienpopulation der Studie DERIVE kaukasischer Ethnie, wovon 56,4 % der Patienten aus europäischen Ländern stammte.

Der mögliche Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, Region und Ethnie auf die Studienergebnisse wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht (Abschnitt 4.3.1.3.6). Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Aus diesen Gründen wird insgesamt von einer robusten Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studienpopulation der Studie DERIVE auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

### **Beschreibung der Studie MB102029**

Die Studie MB102029 (NCT00663260) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 2/3-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Männer und Frauen ( $\geq$  18 Jahre) mit T2DM und zusätzlicher krankheitsbedingter, moderater Nierenbeeinträchtigung (eGFR 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bis 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), die eine unzureichende glykämischer Kontrolle (HbA1c  $\geq$  7 % und  $\leq$  11 %) bei Studienbeginn hatten.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen *Short Term* (ST), einer 28-wöchigen *Long-Term* (LT) Behandlungsperiode und einer sich daran anschließenden 52-wöchigen Verlängerungsperiode. Die Behandlung erfolgte mit 5 mg Dapagliflozin, 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC). Das vorliegende Dossier fokussiert sich, gemäß den Angaben der Fachinformation des Arzneimittels, auf den Vergleich von 10 mg Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von *Baseline* zu Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der eGFR, die Veränderung der eCRCl sowie die Veränderung des FPG-Spiegels.

### **Charakterisierung der MB102029 Studienpopulation**

Zum Einschluss in die Studie MB102029 mussten die Patienten eine moderate Nierenbeeinträchtigung, definiert als eGFR von 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bis 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, aufweisen.

Zusätzlich mussten alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine T2DM-Erkrankung als Grunderkrankung aufweisen. Die Patienten mussten bei der Einschlussvisite eine unzureichende glykämische Kontrolle, definiert als HbA1c-Wert  $\geq 7,0\%$  und  $\leq 11\%$ , aufweisen.

Patienten mit schwerem unkontrolliertem Bluthochdruck (definiert als systolischer Blutdruck  $\geq 180$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 110$  mmHg) oder schweren kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten vor dem Studieneinschluss sowie Patienten mit rapider Verschlechterung der renalen Funktionalität oder anderen renalen Erkrankungen wie einer Lupus-Nephritis oder renalen Vaskulitis waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 252 Patienten randomisiert, von denen alle mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation während der 24-wöchigen Behandlungsperiode (ST) behandelt wurden. Die primären Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der doppelblinden Behandlungsphase (ST + LT) erhalten haben (Randomized Data Set). Bei der Auswertung der Daten auf Basis des Randomized Data Sets werden die Patienten, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung, gemäß ihrer zu Beginn der ST-doppelblinden Behandlungsphase zugeordneten Behandlungsarm dargestellt. Für alle Sicherheitsanalysen wurden Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung dargestellt, mit der Ausnahme von Fällen, in denen Informationen verfügbar waren, die darauf hinweisen, dass ein Studienteilnehmer während seiner gesamten Studienteilnahme (oder des gesamten Zeitraums) eine andere Behandlung erhalten hat. In diesem Fall werden die Sicherheitsdaten für diesen Studienteilnehmer nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung dargestellt (Treated Subjects Data Set).

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in den beiden Behandlungsarmen (10 mg Dapagliflozin und Placebo) vergleichbar (145). Das mittlere Alter betrug in der Dapagliflozin-Gruppe 68 Jahre und in der Placebo-Gruppe 67 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 34,1 % vs. 39,9 %. Die Mehrheit der Patienten ( $> 78\%$ ) war in beiden Behandlungsarmen kaukasischer Abstammung (83,7 %). Auch bei Patienten mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (88,2 % vs. 81,0 %).

Die mittlere eGFR betrug in der Dapagliflozin-Gruppe 43,90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, wobei 55,3 % der Patienten eine eGFR zwischen 30 und 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen. In der Placebo-Gruppe zeigten, bei einer mittleren eGFR von 45,59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 40,5 % der Patienten eine eGFR zwischen 30 und 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Zu Studienbeginn hatten mit 34,1 % der Studienteilnehmer im Dapagliflozin-Arm und 32,1 % im Placebo-Arm etwa ein Drittel der Patienten eine UACR  $< 30$  mg/g.

Im Mittel waren die Patienten zwischen 15-16 Jahre an T2DM erkrankt. Der HbA1c-Ausgangswert betrug in der 10 mg Dapagliflozin + SoC-Gruppe 8,22 % und 8,53 % in der Placebo + SoC-Gruppe. Das Körpergewicht lag zu Studienbeginn bei 93,25 kg in der Dapagliflozin-Gruppe und bei 89,61 kg in der Placebo-Gruppe.

In der MB102029 Studie wurden Patienten mit den in Tabelle 4-41 angegebenen ACE-I und ARB behandelt. Zu den weiteren häufigsten Vorbehandlungen in der MB102029 Studie zählen eine Behandlung mit Statinen, Kalziumkanalblockern, Betablockern und mit Diuretika. Durch die Randomisierung liegt eine ähnliche Verteilung der Patienten bezüglich der Vorbehandlung der CKD, kardiovaskulärer Beschwerden und des T2DM zwischen den Behandlungsarmen vor.

Da alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn neben der Nierenfunktionsbeeinträchtigung auch eine T2DM-Erkrankung mit unzureichender glykämischer Kontrolle aufwiesen, wurden die Parameter HbA1c-Wert, Körpergewicht und systolischer Blutdruck erhoben. Mithilfe dieser Parameter wurde geprüft, ob die Patienten im Studienverlauf durch die Hintergrundtherapien hinsichtlich der T2DM-Erkrankung stabil eingestellt waren. Durch die Daten aus Tabelle 4-42 wird deutlich, dass in beiden Behandlungsarmen die HbA1c-Werte stabilisiert und sogar verbessert werden konnten. Das Körpergewicht (siehe Tabelle 4-43) und der systolische Blutdruck (siehe Tabelle 4-44) aller Studienteilnehmer blieben über die Studiendauer nahezu unverändert und folglich stabil.

### **Beschreibung der Intervention und der Kontrollbehandlung der Studie MB102029**

Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung des T2DM und der CKD mit beispielsweise Blutdrucksenkern (ARB, ACE-I), Diuretika, kardiovaskulären Medikamenten, EPO und Kortikosteroiden. Die Studienbehandlung erfolgte entweder mit Dapagliflozin 5 mg, 10 mg oder entsprechendem Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC. Eine Dosisitration von Dapagliflozin im jeweiligen Studienarm war zu keinem Zeitpunkt in der Studie erlaubt. Patienten mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle konnten jederzeit, gemäß der definierten Kriterien, eine Notfallmedikation mit jeglichem zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der Hyperglykämie, mit Ausnahme Metformin, erhalten.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse der MB102029 auf den deutschen Versorgungskontext**

Zur Abschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden die Ergebnisse der WIG2-Krankenkassendatenanalyse herangezogen, die Ergebnisse zu den Charakteristika der CKD-Population in Deutschland liefert. Diese ergab für die Zielpopulation von Dapagliflozin in der Indikation CKD ein mittleres Alter von 67,0 ( $\pm$  11,4) Jahren (149). Das Durchschnittsalter der Studienpopulation der MB102029 liegt wie bei der CKD-Population der WIG2-Analyse bei 67 Jahren. Der Frauenanteil lag in der Studienpopulation der MB102029 bei 34,9 % und ist somit vergleichbar zum Frauenanteil in der Zielpopulation, der, basierend auf der Krankenkassendatenanalyse des WIG2, bei CKD-Patienten in Deutschland etwa 43,8 % beträgt (149). Zudem waren 83,7 % der Studienteilnehmer der Studienpopulation der MB102029 kaukasischer Ethnie, wovon 11,5 % der Patienten aus europäischen Ländern, unter anderem aus Deutschland, stammten.

Der mögliche Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, Region und Ethnie auf die Studienergebnisse wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht (Abschnitt 4.3.1.3.6). Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Aus diesen Gründen wird insgesamt von einer robusten Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studienpopulation der MB102029 auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### 4.3.1.2.6 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 4-45: 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			
DELIGHT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DERIVE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MB102029	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIGHT handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein IWRS. Die Patienten und Behandler waren verblindet. Die Verblindung wurde über identisch aussehende Studienmedikationen gewährleistet (*Double-Dummy-Verfahren*). Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich somit ebenfalls keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie DELIGHT auf Studienebene abschließend als *niedrig* eingestuft.

Auch die Studie DERIVE ist eine doppelblinde, randomisierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive Web Response System IWRS. Die Patienten und Behandler waren während der 24-wöchigen vergleichenden Behandlungsphase verblindet. Die Verblindung wurde über eine identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (*Single-Dummy-Verfahren*). 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.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie DERIVE auf Studienebene abschließend als *niedrig* eingestuft.

Bei der Studie MB102029 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein IVRS. Die Patienten und Behandler waren verblindet. Die Verblindung wurde über identisch aussehende Studienmedikationen gewährleistet (*Double-Dummy*-Verfahren). Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich somit ebenfalls keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie MB102029 auf Studienebene abschließend als *niedrig* eingestuft.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

#### Ergebnisse der DAPA-CKD

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 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nutzen-dimension	Endpunkte	Darstellung im Dossier
DAPA-CKD	Mortalität	Veränderung der Mortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache oder kardiovaskulärer Tod oder renaler Tod)	ja
	Morbidität	Veränderung der renalen Morbidität	ja
		Veränderung der kardiovaskulären Morbidität	ja
		Neudiagnose von T2DM	ja
		Gesamthospitalisierungen	ja
		Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum	ja
		Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes	ja
	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Veränderung der nierenspezifischen Lebensqualität	ja
	Nebenwirkungen	Auftreten von UE jeglichen Grades	ja
		Auftreten von nicht-schweren UE	ja
		Auftreten von schweren UE	ja
		Auftreten von SUE	ja
		Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben	ja
		UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	ja
		Auftreten von UESI	ja
UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT		ja	
UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT (deskriptiv)	ja		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT (DAPA-CKD)

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

Im Folgenden wird die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und werden die Ergebnisse aller Endpunkte der entsprechenden Nutzendimensionen in einem separaten Abschnitt untersucht.

### 4.3.1.3.1.1 Mortalität

#### 4.3.1.3.1.1.1 Veränderung der Mortalität

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Veränderung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
DAPA-CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtmortalität: Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache (sekundärer Endpunkt; TTE-Analyse, FAS)</li> <li>- Renale Mortalität: Zeit zwischen Randomisierung und renalem Tod (Einzelkomponente des primären Endpunkts; TTE-Analyse, FAS)</li> <li>- Kardiovaskuläre Mortalität: Zeit zwischen Randomisierung und kardiovaskulärem Tod (Einzelkomponente des primären Endpunkts; TTE-Analyse, FAS)</li> </ul>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der 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
DAPA-CKD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie DAPA-CKD ist eine doppelt verblindete Studie. Daher waren sowohl die Patienten sowie die behandelnden Prüfarzte verblindet.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur Studie DAPA-CKD beschreiben die Erhebung, Analyse und Darstellung der Ergebnisse zur Veränderung der Mortalität transparent, übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Anhand der Studienunterlagen liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der Veränderung der Mortalität schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial zur Veränderung der Mortalität der Studie DAPA-CKD insgesamt als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Veränderung der Mortalität aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

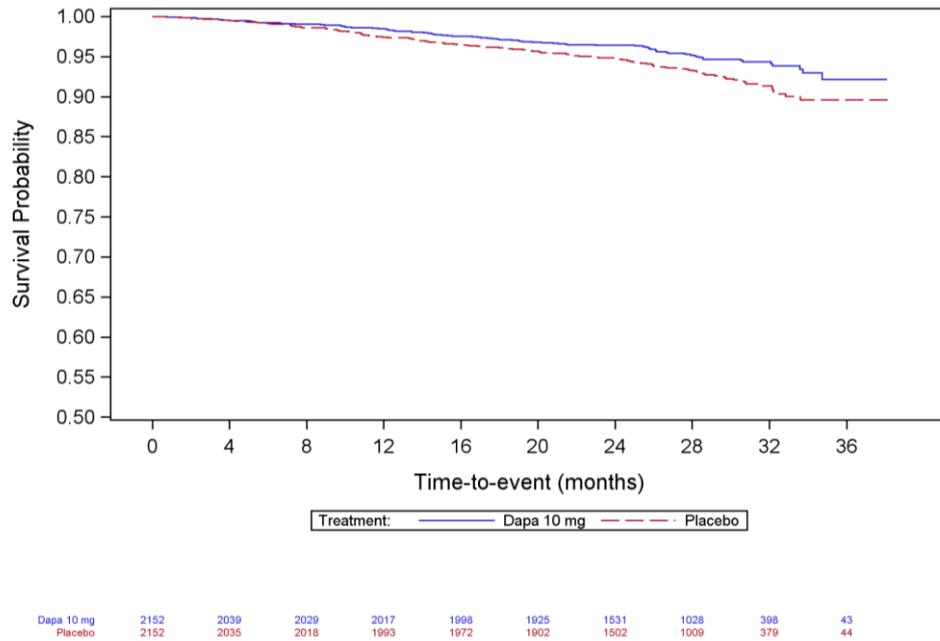
Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)<sup>b</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	101 (4,7)	2,2	2.152	146 (6,8)	3,1	0,687 [0,533; 0,885] 0,003
<b>Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität)<sup>b</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	2 (0,1)	0,0	2.152	6 (0,3)	0,1	0,343 [0,069; 1,701] 0,170
<b>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität)<sup>b</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	65 (3,0)	1,4	2.152	80 (3,7)	1,7	0,809 [0,583; 1,122] 0,203

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$ mg/g; $> 1.000$ mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable. Bei der Analyse wird eine Zensierung von Patienten ohne ein primäres Ereignis angewendet. Zur Berechnung der p-Werte wird die Efron-Methode verwendet. Inferentielle Ergebnisse (p-Werte, Konfidenzintervalle) werden auch berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse weniger als 10 Ereignisse betrug.							
b: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Studie DAPA-CKD verstarben insgesamt 101 Patienten (4,7 %) des Interventionsarms unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC und 146 Patienten (6,8 %) des Kontrollarms unter der Behandlung mit Placebo + SoC. Somit verstarben im Kontrollarm mehr Patienten als im Interventionsarm. Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich der Gesamtmortalität ist statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,687 [0,533; 0,885]; p = 0,003).

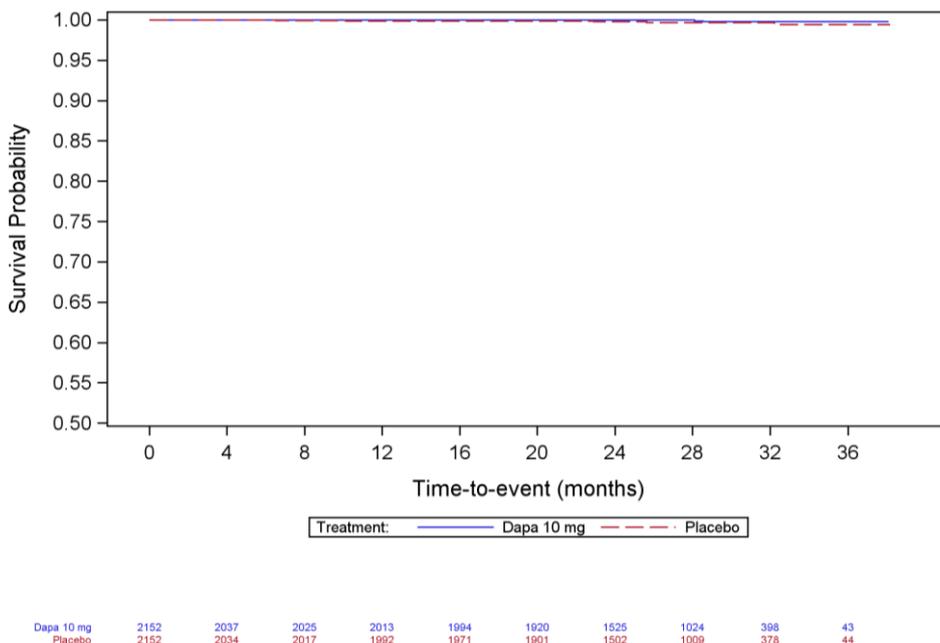
Im Interventionsarm sind mit 2 Patienten (< 0,1 %) weniger renale Todesfälle aufgetreten als im Kontrollarm mit 6 Patienten (0,3 %). Für die Zeit bis zum renalen Tod zeigt sich ein numerischer Vorteil für Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC, der aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen jedoch statistisch nicht signifikant ist (HR [95 %-KI]: 0,343 [0,069; 1,701]; p = 0,170).

Zudem verstarben 65 Patienten (3,0 %) des Interventionsarms mit Dapagliflozin + SoC und 80 Patienten (3,7 %) des Kontrollarms mit Placebo + SoC aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse. Es zeigt sich ein numerischer Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens kardiovaskulärer Todesfälle, welcher jedoch anhand der Effektschätzer nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen ist (HR [95 %-KI]: 0,809 [0,583; 1,122]; p = 0,203).



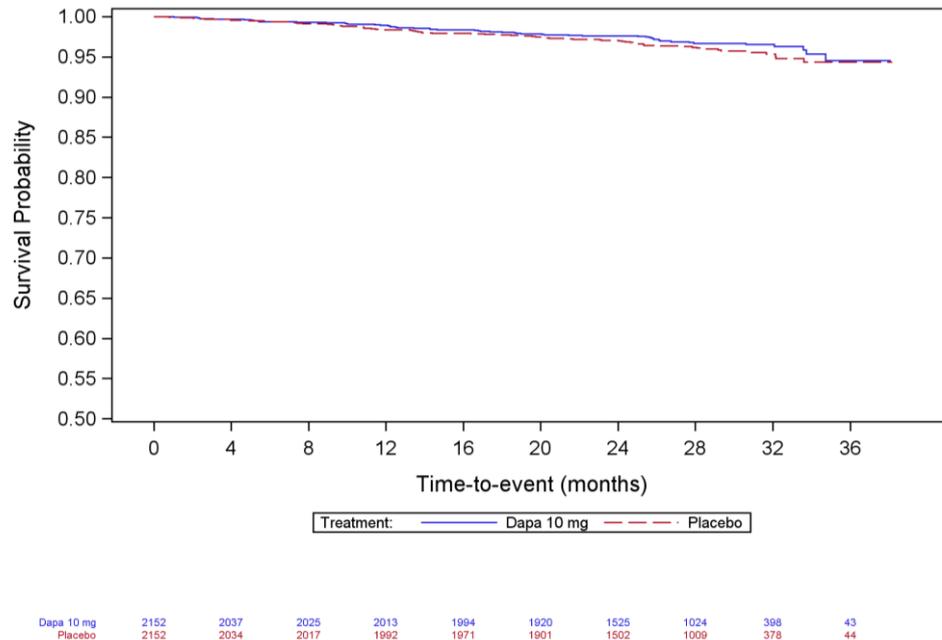
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität) der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) der Studie DAPA-CKD

*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.*

Die Ergebnisse zur Veränderung der Mortalität aus DAPA-CKD wurden mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der supportiv berichteten Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF metaanalytisch zusammengefasst. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abschnitt 4.3.1.3.3.1.1 dargestellt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität

##### 4.3.1.3.1.2.1 Veränderung der renalen Morbidität

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 Veränderung der renalen Morbidität

Studie	Operationalisierung
DAPA-CKD	<p><u>Hauptanalysen</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts (primärer Endpunkt; TTE-Analyse, FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> <li>• ESRD <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dialyse <math>\geq 90</math> Tage</li> <li>○ Nierentransplantation</li> <li>○ bestätigte anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Renaler Tod</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> </ul> <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 <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR, ESRD und dessen Subkomponenten präsentiert. Die Einzelkomponenten renaler Tod und kardiovaskulärer Tod sind bereits unter den Endpunkten zur Mortalität in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.</p> <p>Zudem werden folgende kombinierte Analysen dargestellt:</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache (<i>post-hoc</i> definierter Endpunkt; TTE-Analyse, FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> <li>• ESRD <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chronische Dialyse-Behandlung</li> <li>○ Nierentransplantation</li> <li>○ bestätigt anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts ohne Berücksichtigung von kardiovaskulären Todesfällen (sekundärer Endpunkt; TTE-Analyse, FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> <li>• ESRD <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chronische Dialyse-Behandlung</li> <li>○ Nierentransplantation</li> <li>○ bestätigt anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Renaler Tod</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts bestehend aus folgenden Komponenten (explorativer Endpunkt; TTE-Analyse, FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dialyse <math>\geq 90</math> Tage</li> <li>• Nierentransplantation</li> <li>• Renaler Tod</li> </ul> <p>Zudem werden die Anteile der Patienten mit Übergang in das CKD-Stadium 4 oder 5 dargestellt (binäre Analyse, FAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR <math>&gt; 40</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen (explorativer Endpunkt)</li> <li>• Anteil der Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind (<i>post-hoc</i> definierter EP)</li> </ul> <p>Gemäß international anerkannten Kriterien weisen Patienten im CKD-Stadium 4 eine eGFR von 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion und Patienten im CKD-Stadium 5 eine eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und damit ein Nierenversagen auf (4).</p> <p><u>Zusätzliche Analysen</u></p> <p>I. Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> (explorativer Endpunkt, MMRM-Analyse, FAS)</p> <p>II. Prozentuale Veränderung der eGFR (explorativer Endpunkt, TTE-Analyse, FAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden <math>\geq 30\%</math>igen Reduzierung der eGFR</li> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden <math>\geq 40\%</math>igen Reduzierung der eGFR</li> </ul> <p>III. Veränderung des Serum-Kreatinin-Spiegels und der eGFR (TTE-Analyse, FAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR <math>\leq 45</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (<i>post-hoc</i> definierter EP)</li> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (<i>post-hoc</i> definierter EP)</li> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels (explorativer Endpunkt)</li> </ul> <p>IV. Stetige Veränderung der UACR im Vergleich zu <i>Baseline</i> (explorativer Endpunkt, MMRM-Analyse, FAS)</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 die Veränderung der renalen 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
DAPA-CKD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie DAPA-CKD ist eine doppelt verblindete Studie. Daher waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Prüfarzte verblindet.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

#### Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur Studie DAPA-CKD beschreiben die Erhebung, Analyse und Darstellung der Ergebnisse zur Veränderung der renalen Morbidität transparent, übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

#### Sonstige Aspekte

Anhand der Studienunterlagen liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der Veränderung der renalen Morbidität schließen lassen könnten.

#### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial zur Veränderung der renalen Morbidität der Studie DAPA-CKD insgesamt als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der renalen Morbidität 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 die Veränderung der renalen Morbidität aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus <math>\geq 50\%</math>iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod<sup>b</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	197 (9,2)	4,6	2.152	312 (14,5)	7,5	0,606 [0,507; 0,725] < 0,001
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup> unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache<sup>c</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	226 (10,5)	5,0	2.152	354 (16,4)	8,0	0,615 [0,521; 0,727] < 0,001
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup> ohne CV-Tod</b>							
DAPA-CKD	2.152	142 (6,6)	3,3	2.152	243 (11,3)	5,8	0,556 [0,452; 0,684] < 0,001
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod</b>							
DAPA-CKD	2.152	71 (3,3)	1,5	2.152	103 (4,8)	2,3	0,662 [0,489; 0,896] 0,007
<b>Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden <math>\geq 50\%</math>igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	112 (5,2)	2,6	2.152	201 (9,3)	4,8	0,534 [0,423; 0,672] < 0,001
<b>Zeit bis zur ESRD<sup>d</sup> als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	109 (5,1)	2,5	2.152	161 (7,5)	3,8	0,644 [0,505; 0,822] < 0,001
<b>Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von <math>&lt; 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> als ein Ereignis der ESRD<sup>d</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	84 (3,9)	1,9	2.152	120 (5,6)	2,8	0,668 [0,505; 0,884] 0,004
<b>Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD<sup>d</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	68 (3,2)	1,5	2.152	99 (4,6)	2,2	0,660 [0,485; 0,899] 0,008

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<i>Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD<sup>d</sup></i>							
DAPA-CKD	2.152	3 (0,1)	0,1	2.152	8 (0,4)	0,2	0,350 [0,093; 1,321] 0,105
<p>Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR (<math>\leq 1.000</math> mg/g; <math>&gt; 1.000</math> mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable. Bei der Analyse wird eine Zensierung von Patienten ohne ein primäres Ereignis angewendet. Zur Berechnung der p-Werte wird die Efron-Methode verwendet. Inferentielle Ergebnisse (p-Werte, Konfidenzintervalle) werden auch berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse weniger als 10 Ereignisse betrug.</p> <p>b: Der kombinierte renale Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden renalen Ereignisse: bestätigt anhaltende <math>\geq 50\%</math>igen Reduzierung der eGFR, ESRD, renaler Tod, kardiovaskulärer Tod.</p> <p>c: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>d: Als ESRD ist das Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert: bestätigt anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, Chronische Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Studie DAPA-CKD hatten 312 Patienten (14,5 %) unter Placebo + SoC ein Ereignis des primären, kombinierten renalen Endpunktes, unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC hingegen nur 197 Patienten (9,2 %). Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens eines Ereignisses des primären kombinierten renalen Endpunktes ist nicht nur statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC, sondern anhand des berechneten Effektschätzers zudem auch klinisch relevant von erheblichem Ausmaß (HR [95 %-KI]: 0,606 [0,507; 0,725];  $p < 0,001$ ).

Der eindeutige Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ist auch bei der Analyse der kombinierten Endpunkte unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache sowie unter Ausschluss von Todesfällen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen ersichtlich. Der Unterschied von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes inklusive Todesfälle jeglicher Ursache ist sowohl statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC als auch klinisch relevant von erheblichem Ausmaß (HR [95 %-KI]: 0,615 [0,521; 0,727];  $p < 0,001$ ).

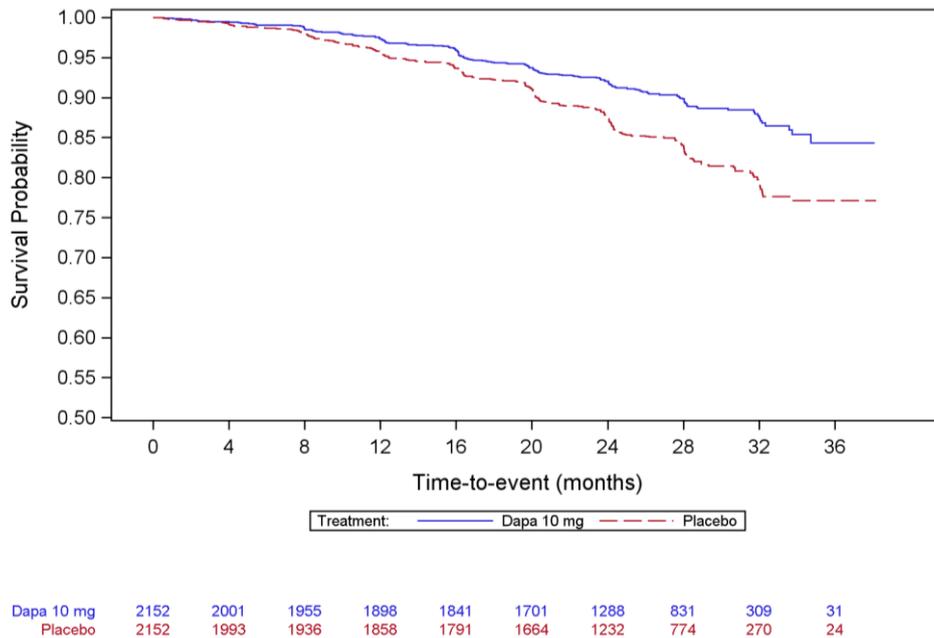
Zusätzlich belegt die Auswertung des ersten Auftretens eines Ereignisses des renalen Endpunktes ohne Berücksichtigung von kardiovaskulären Todesfällen sowohl einen signifikanten als auch klinisch relevanten Vorteil erheblichen Ausmaßes von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,556 [0,452; 0,684];  $p < 0,001$ ).

Der Unterschied von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod ist ebenfalls statistisch signifikant Vorteil von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,662 [0,489; 0,896];  $p = 0,007$ ).

Konsistent zur Analyse des primären, kombinierten renalen Endpunktes spiegelt sich der eindeutige Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC zudem in den Analysen der Einzelkomponenten zur anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR und ESRD wider. Bezüglich des ersten Erreichens einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC von erheblichem Ausmaß vor (HR [95 %-KI]: 0,534 [0,423; 0,672];  $p < 0,001$ ). Dies ist auch anhand der Analyse der Patienten, die unter der Behandlung eine ESRD erreichen, erkennbar: mit 161 Patienten (7,5 %) haben unter Placebo + SoC signifikant mehr Patienten eine ESRD und somit ein Nierenversagen als unter Dapagliflozin + SoC mit 109 Patienten (5,1 %). Dieser signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ist klinisch relevant von erheblichem Ausmaß (HR [95 %-KI]: 0,644 [0,505; 0,822];  $p < 0,001$ ).

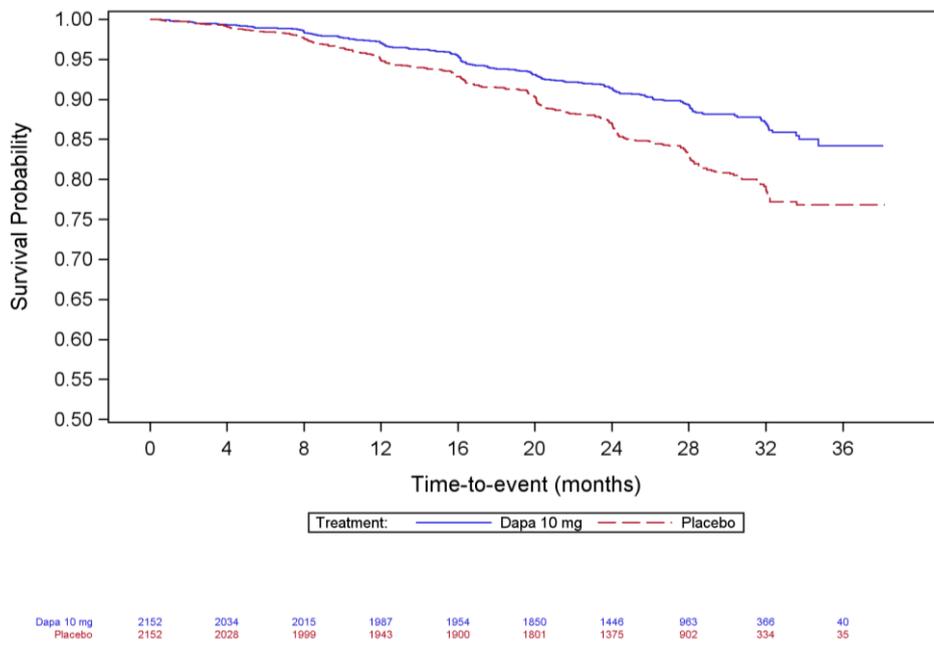
Bezüglich der Analysen zu den Subkomponenten der ESRD erreichten signifikant mehr Patienten unter Placebo + SoC eine anhaltende eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  als unter Dapagliflozin + SoC, was einen erheblichen Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC impliziert (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,505; 0,884];  $p = 0,004$ ). Zudem zeigte sich ein Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC auch bei der Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung (HR [95 %-KI]: 0,660 [0,485; 0,899];  $p = 0,008$ ). In Bezug auf die Analyse zur Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants zeigt sich aufgrund der geringen Ereigniszahlen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,350 [0,093; 1,321];  $p = 0,105$ ).

Die Ergebnisse der Analysen zu den Einzelkomponenten renaler Tod und kardiovaskulärer Tod sind bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 dargestellt. Auch diese implizieren einen Vorteil der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC, auch wenn dieser Vorteil aufgrund der geringen Ereigniszahlen numerisch, jedoch nicht signifikant ist (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1).



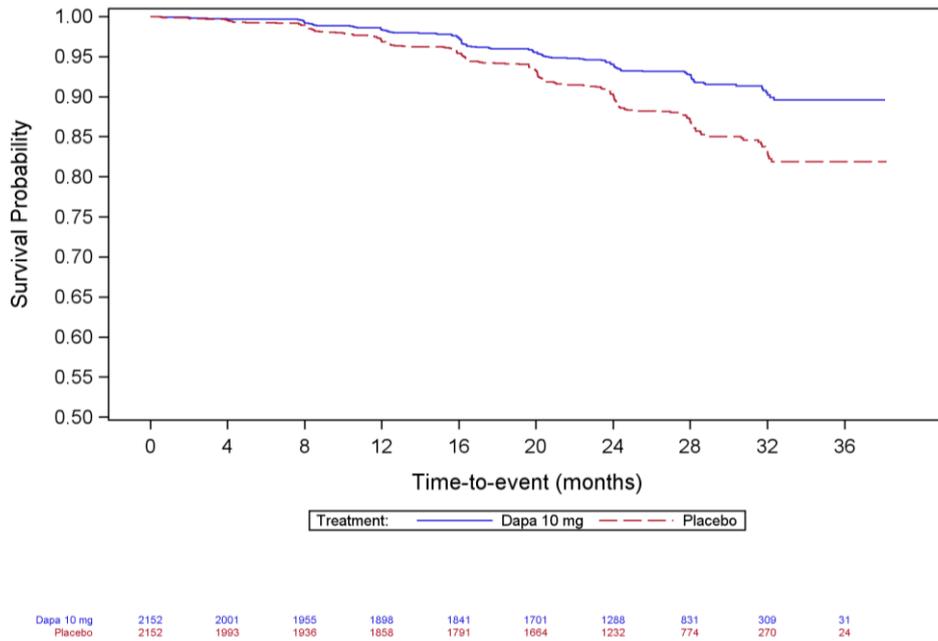
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes der Studie DAPA-CKD



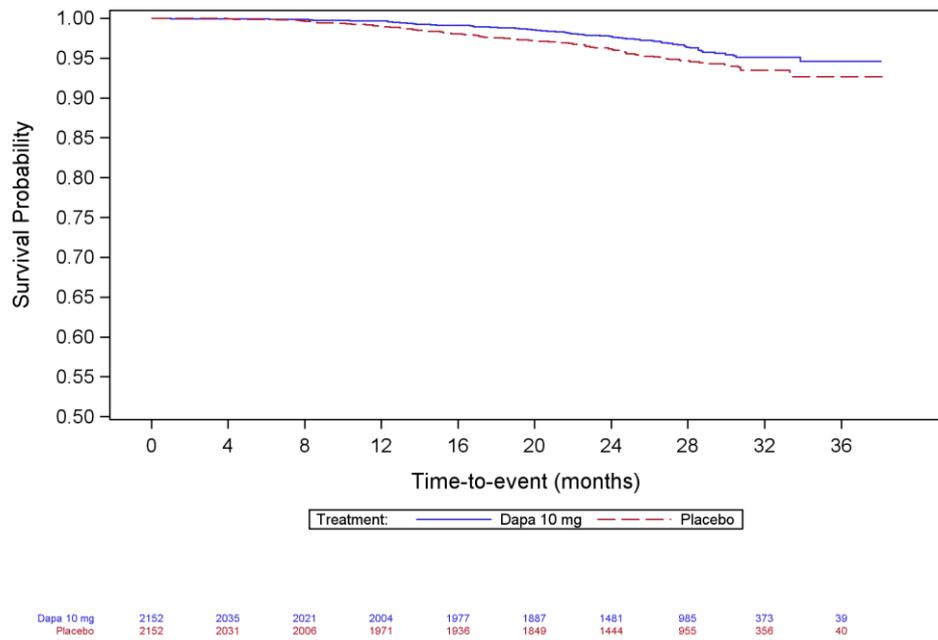
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache der Studie DAPA-CKD



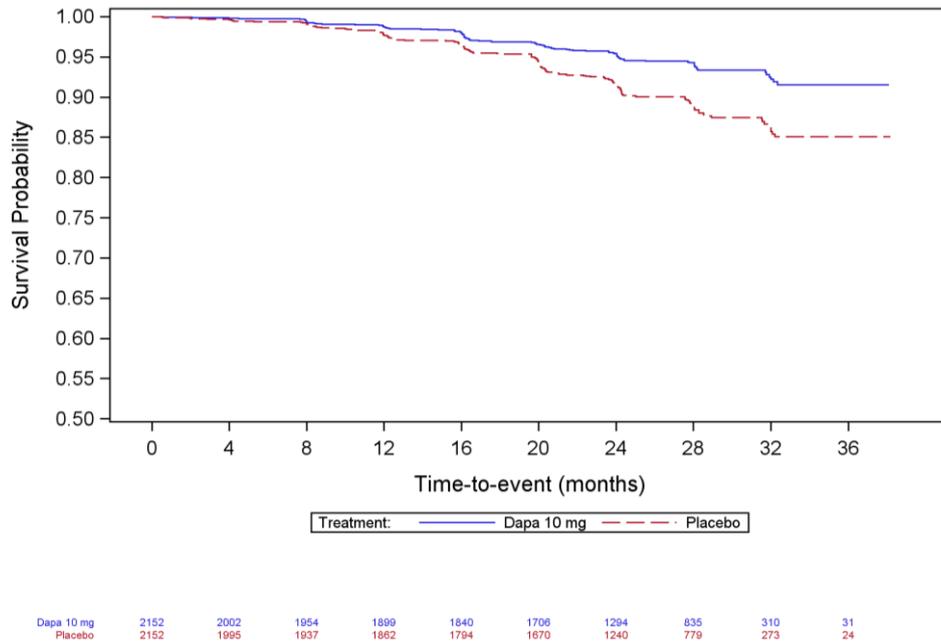
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod der Studie DAPA-CKD



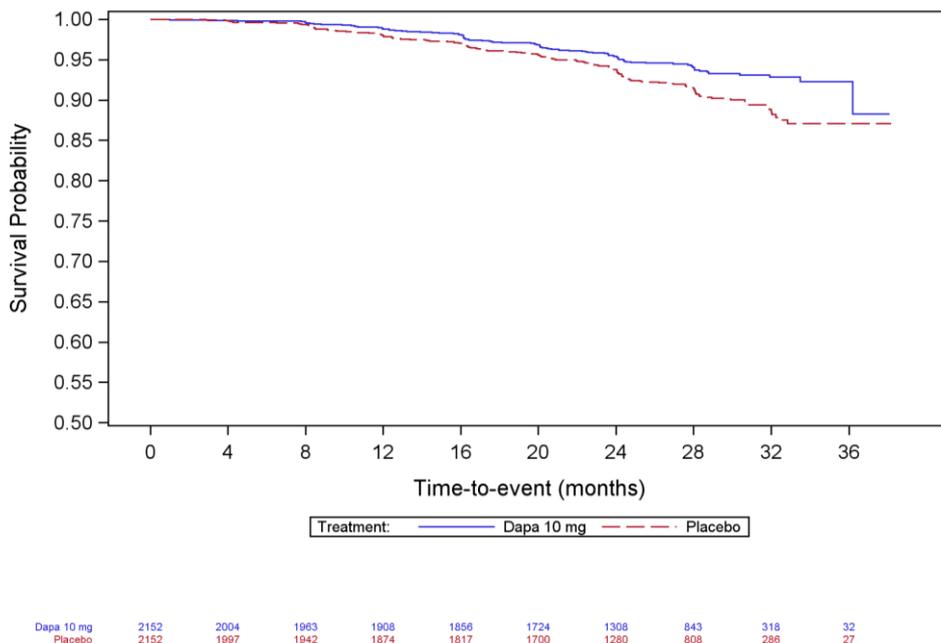
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod der Studie DAPA-CKD



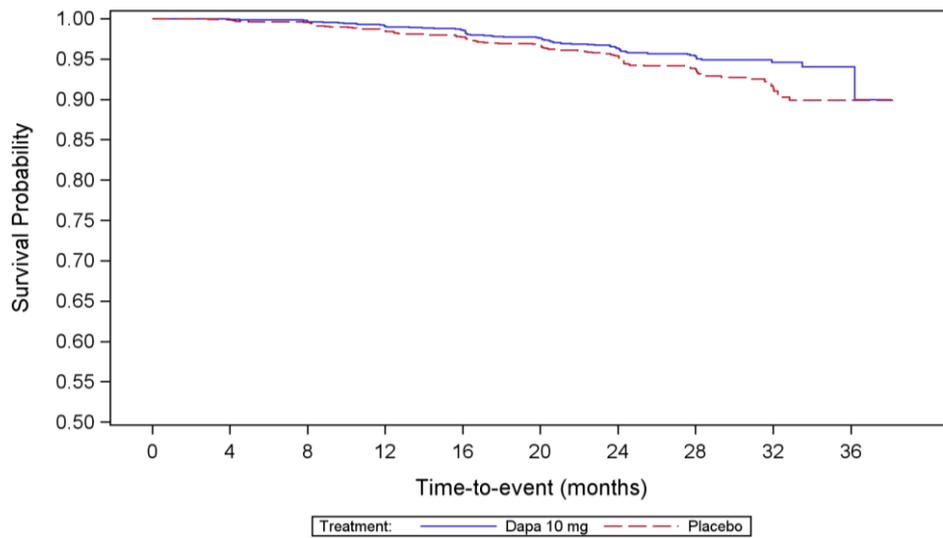
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der Studie DAPA-CKD



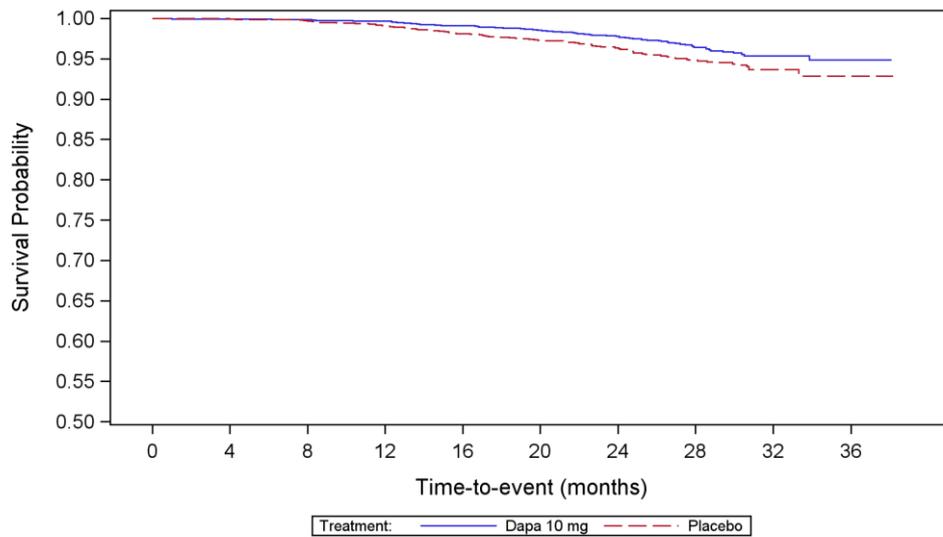
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der Studie DAPA-CKD



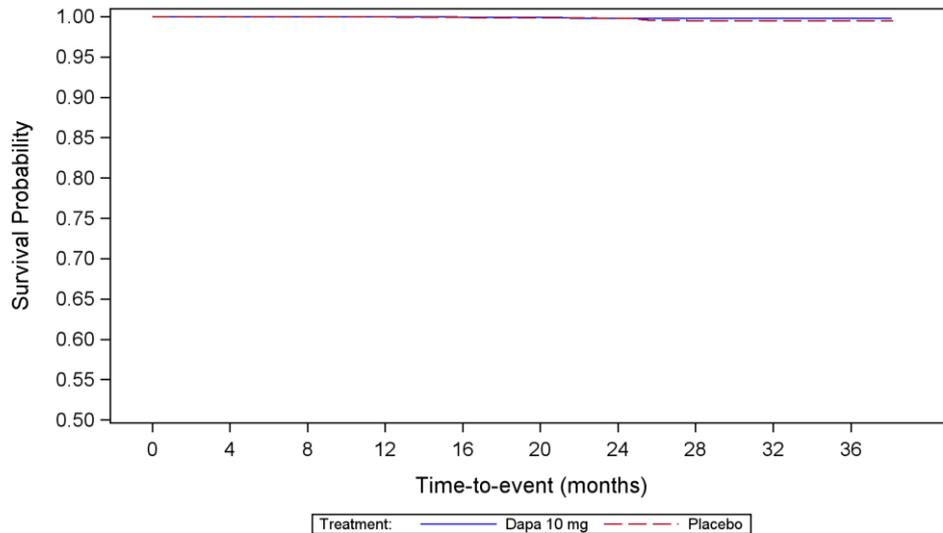
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhalten eGFR von < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als ein Ereignis der ESRD der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD der Studie DAPA-CKD



Dapa 10 mg	2152	2036	2023	2009	1986	1907	1509	1015	388	41
Placebo	2152	2032	2012	1985	1962	1885	1464	993	371	44

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD der Studie DAPA-CKD

Zudem wurde im Rahmen der Analysen zur renalen Morbidität der Anteil an Patienten ermittelt, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 oder 5 übergegangen sind und somit eine patientenrelevante Verminderung der Nierenfunktion aufweisen. Die statistische Auswertung hierzu ist in Tabelle 4-53 dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Veränderung der renalen Morbidität anhand der Anteile an Patienten mit Übergang in das CKD-Stadium 4 oder 5 der Studie DAPA-CKD

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>Anteil der Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4<sup>d</sup> übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR ≥ 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen</b>							
DAPA-CKD	1.135	84 (7,4)	1.134	132 (11,6)	0,636 [0,490; 0,825]	0,594 [0,444; 0,796]	-4,2 [-6,7; -1,7]
					p-Wert <sup>c</sup>		
					< 0,001		
<b>Anteil der Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5<sup>e</sup> übergegangen sind</b>							
DAPA-CKD	2.152	84 (3,9)	2.152	120 (5,6)	0,700 [0,533; 0,919]	0,703 [0,525; 0,942]	-1,7 [-3,0; -0,4]
					0,010		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige $\leq$ dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Gemäß international anerkannter Kriterien weisen Patienten im CKD-Stadium 4 eine eGFR von 15-29 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> und folglich eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion auf (4).							
e: Gemäß international anerkannter Kriterien weisen Patienten im CKD-Stadium 5 eine eGFR < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> und damit ein Nierenversagen auf (4).							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Studie DAPA-CKD gingen 132 Patienten (11,6 %) aus dem Placebo + SoC-Arm in das CKD-Stadium 4 über, während unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC nur 84 Patienten (7,4 %) eine Verschlechterung der Nierenfunktion in das CKD-Stadium 4 aufweisen. Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich des Anteils der Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq$  40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> hatten, ist statistisch signifikant und klinisch zugunsten von Dapagliflozin (RR [95 %-KI]: 0,636 [0,490; 0,825]; p < 0,001).

Bezüglich des Übergangs in das CKD-Stadium 5 wird der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ebenfalls deutlich. So verschlechterten sich signifikant mehr Patienten unter Placebo + SoC in das CKD-Stadium 5 als unter Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,700 [0,533; 0,919]; p = 0,010).

#### Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität

Neben der anhaltenden  $\geq$  50%igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des primären renalen Endpunktes wurde die kontinuierliche Veränderung der eGFR über den Studienzeitraum untersucht. Der Anteil an Patienten, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden und für die ein eGFR-Messwert vorlag, ist in Tabelle 4-54 gelistet. Die Werte der stetigen Veränderung der eGFR sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz beider Studienarme ist in Tabelle 4-55 dargestellt. Zudem ist der Verlauf der adjustierten Veränderung der eGFR über den Studienzeitraum in Abbildung 4-15 präsentiert.

Tabelle 4-54: Anteil an Patienten, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie DAPA-CKD befanden und für die ein eGFR-Messwert vorliegt

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren (N; %)		Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren und für die ein eGFR-Wert zur Visite und zu Baseline vorlag (n; %)	
	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC
<b>D169AC00001 (DAPA-CKD) – Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der stetigen Veränderung der eGFR</b>				
Baseline	2.152 (100,0)	2.152 (100,0)	2.152 (100,0)	2.152 (100,0)
Tag 14	2.152 (100,0)	2.152 (100,0)	2.082 (96,7)	2.089 (97,1)
Monat 2	2.138 (99,3)	2.136 (99,3)	2.047 (95,1)	2.052 (95,4)
Monat 4	2.109 (98,0)	2.108 (98,0)	2.047 (95,1)	2.035 (94,6)
Monat 8	2.028 (94,2)	2.027 (94,2)	1.943 (90,3)	1.913 (88,9)
Monat 12	2.017 (93,7)	2.008 (93,3)	1.888 (87,7)	1.858 (86,3)
Monat 16	2.004 (93,1)	1.981 (92,1)	1.848 (85,9)	1.827 (84,9)
Monat 20	1.980 (92,0)	1.961 (91,1)	1.784 (82,9)	1.752 (81,4)
Monat 24	1.861 (86,5)	1.841 (85,5)	1.629 (75,7)	1.591 (73,9)
Monat 28	1.450 (67,4)	1.414 (65,7)	1.175 (54,6)	1.143 (53,1)
Monat 32	872 (40,5)	865 (40,2)	695 (32,3)	652 (30,3)
Monat 36	289 (13,4)	278 (12,9)	232 (10,8)	231 (10,7)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Da es sich bei der DAPA-CKD Studie um eine ereignisgesteuerte Studie handelt, die aufgrund der überzeugenden Datenlage anhand präspezifizierter Kriterien vorzeitig beendet wurde, befanden sich weniger Studienteilnehmer zu späteren Visitenzeitpunkten in der Studie als zu Studienbeginn (bis Monat 20 > 90 % und bis Monat 32 > 40 % der Studienteilnehmer). Die Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Visiten ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Anhand der Daten aus Tabelle 4-54 wird dennoch deutlich, dass die Mehrheit der Patienten, die sich zu den entsprechenden Zeitpunkten noch in der Studie befanden, einen eGFR-Wert zum entsprechenden Visitenzeitpunkt aufwies. Bis Monat 24 wurden für > 70 % der Patienten, die sich zu dem entsprechenden Zeitpunkt noch in der Studie befanden, ein eGFR-Wert zu den jeweiligen Visiten erhoben. Die Anteile an Patienten, die sich zu den jeweiligen Visiten noch in der Studie befunden haben und zu den Visiten einen eGFR-Wert vorliegen hatten, ist zwischen den Studienarmen vergleichbar.

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

Tabelle 4-55: Zusätzliche Analysen I – Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
<b>Veränderung der eGFR in mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>								
DAPA-CKD	<i>Baseline</i>	2.152/2.152 (100,0)	43,2 (12,3)	- (-)	2.152/2.152 (100,0)	43,0 (12,4)	- (-)	- [-; -]; -
	Tag 14	2.082/2.152 (96,7)	-3,9 (6,7)	-3,9 (0,1) [-4,2; -3,7]	2.089/2.152 (97,1)	-0,8 (6,8)	-0,8 (0,1) [-1,1; -0,5]	-3,1 (0,2) [-3,5; -2,7] < 0,001
	Monat 2	2.047/2.152 (95,1)	-3,4 (7,3)	-3,4 (0,2) [-3,7; -3,0]	2.052/2.152 (95,4)	-1,2 (7,5)	-1,2 (0,2) [-1,5; -0,9]	-2,1 (0,2) [-2,6; -1,7] < 0,001
	Monat 4	2.047/2.152 (95,1)	-3,0 (7,4)	-3,0 (0,2) [-3,3; -2,7]	2.035/2.152 (94,6)	-1,6 (7,9)	-1,6 (0,2) [-2,0; -1,3]	-1,3 (0,2) [-1,8; -0,9] < 0,001
	Monat 8	1.943/2.152 (90,3)	-3,7 (8,7)	-3,6 (0,2) [-4,0; -3,2]	1.913/2.152 (88,9)	-2,7 (9,1)	-2,7 (0,2) [-3,1; -2,3]	-0,9 (0,3) [-1,5; -0,4] < 0,001
	Monat 12	1.888/2.152 (87,7)	-4,4 (8,8)	-4,3 (0,2) [-4,7; -3,9]	1.858/2.152 (86,3)	-4,0 (9,4)	-4,1 (0,2) [-4,5; -3,7]	-0,2 (0,3) [-0,7; 0,4] 0,582
	Monat 16	1.848/2.152 (85,9)	-5,2 (9,8)	-5,1 (0,2) [-5,6; -4,7]	1.827/2.152 (84,9)	-5,6 (9,8)	-5,7 (0,2) [-6,2; -5,3]	0,6 (0,3) [0,0; 1,2] 0,060

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

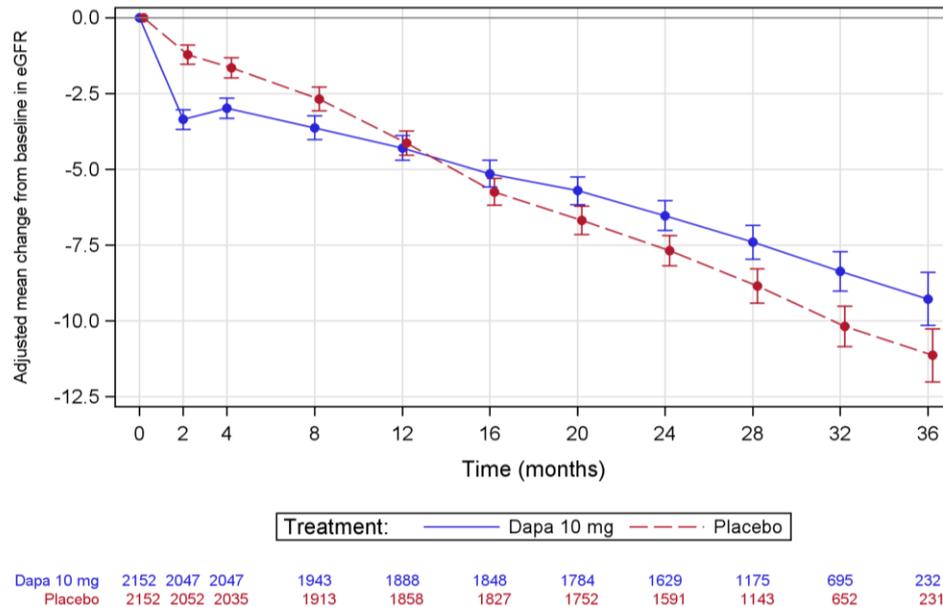
Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Monat 20	1.784/2.152 (82,9)	-5,7 (9,9)	-5,7 (0,2) [-6,2; -5,2]	1.752/2.152 (81,4)	-6,5 (10,4)	-6,7 (0,2) [-7,1; -6,2]	1,0 (0,3) [0,3; 1,6] 0,004
	Monat 24	1.629/2.152 (75,7)	-6,5 (10,3)	-6,5 (0,3) [-7,0; -6,0]	1.591/2.152 (73,9)	-7,5 (10,9)	-7,7 (0,3) [-8,2; -7,2]	1,1 (0,4) [0,5; 1,8] 0,001
	Monat 28	1.175/2.152 (54,6)	-7,6 (10,7)	-7,4 (0,3) [-8,0; -6,8]	1.143/2.152 (53,1)	-8,9 (12,0)	-8,8 (0,3) [-9,4; -8,3]	1,4 (0,4) [0,7; 2,2] < 0,001
	Monat 32	695/2.152 (32,3)	-8,5 (11,2)	-8,4 (0,3) [-9,0; -7,7]	652/2.152 (30,3)	-9,8 (12,0)	-10,2 (0,3) [-10,8; -9,5]	1,8 (0,5) [0,9; 2,7] < 0,001
	Monat 36	232/2.152 (10,8)	-9,3 (10,1)	-9,3 (0,4) [-10,2; -8,4]	231/2.152 (10,7)	-9,0 (12,9)	-11,1 (0,4) [-12,0; -10,3]	1,9 (0,6) [0,6; 3,1] 0,003

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt

a: Berechnung mittels eines *Repeated-Measurements*-Modells mit Behandlungsarm, Wert zu *Baseline*, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsarm als Modellterme. Aus diesem Modell werden auch die p-Werte der Effekte von Visite \* Behandlungsarm dargestellt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-15: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung während der Studie DAPA-CKD

Durch die MMRM-basierte Auswertung der stetigen eGFR-Veränderung wird deutlich, dass die eGFR unter der Behandlung mit Placebo + SoC kontinuierlich abnimmt. Unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC nimmt die eGFR im Vergleich zu Placebo + SoC zunächst bis Monat 4 stärker ab, stabilisiert sich daraufhin aber stärker, sodass anhand der adjustierten Mittelwertdifferenzen ab Monat 20 ( $\Delta$ LS-Mean [95 %-KI]: 1,0 [0,3; 1,6];  $p = 0,004$ ) bis zum Studienende von Monat 36 ( $\Delta$ LS-Mean [95 %-KI]: 1,9 [0,6; 3,1];  $p = 0,003$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC zu identifizieren ist.

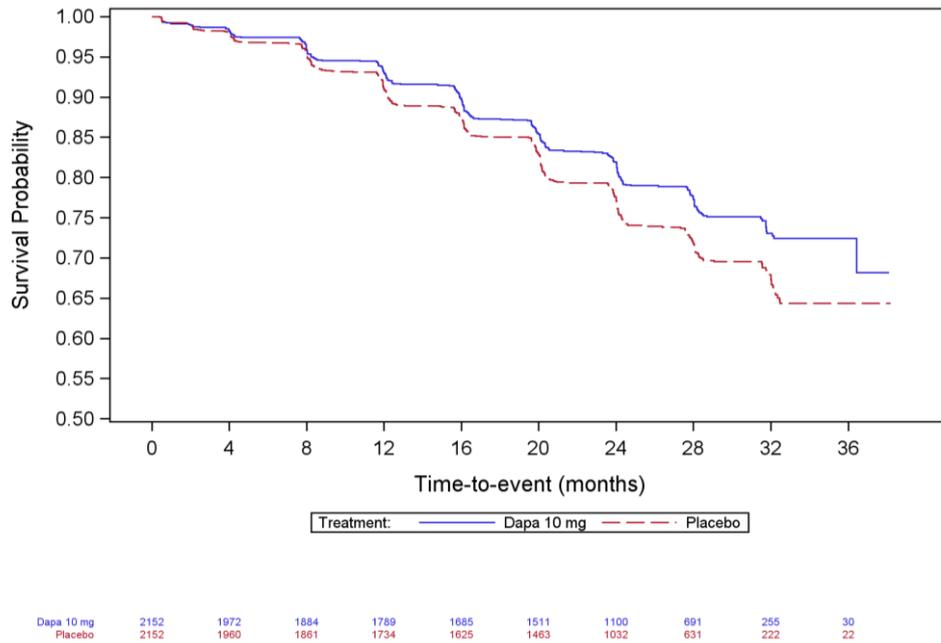
Diese akute, reversible Verringerung der eGFR während der ersten 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit Dapagliflozin + SoC ist eine bekannte Beobachtung bei SGLT2i und RAASi und wird als eGFR Dip bezeichnet (161). Evidenz aus RCT und Beobachtungsstudien legt nahe, dass die anfängliche eGFR-Verringerung wahrscheinlich eine funktionelle und reversible Senkung ist, die keine Nierenschädigung widerspiegelt und auf die dann eine Stabilisierung der eGFR und letztlich ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre und nierenbedingte Ereignisse folgen (162).

Als weitere Analysen der Veränderung der eGFR wurden das Erreichen einer anhaltenden  $\geq 30\%$ igen sowie  $> 40\%$ igen Reduzierung der eGFR untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-56 dargestellt.

Tabelle 4-56: Zusätzliche Analysen II - Veränderung der renalen Morbidität anhand der prozentualen Veränderung der eGFR aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

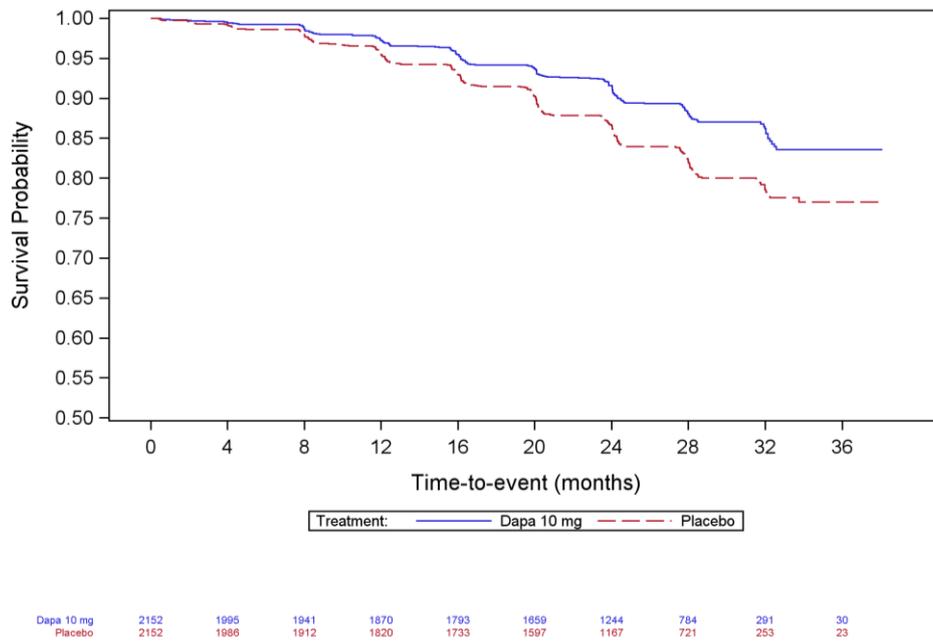
Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt  HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden <math>\geq 30\%</math>igen Reduzierung der eGFR</b>							
DAPA-CKD	2.152	420 (19,5)	10,6	2.152	516 (24,0)	13,4	0,764 [0,672; 0,869] < 0,001
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden <math>\geq 40\%</math>igen Reduzierung der eGFR</b>							
DAPA-CKD	2.152	215 (10,0)	5,1	2.152	323 (15,0)	7,9	0,626 [0,527; 0,744] < 0,001
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3) N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$ mg/g; $> 1.000$ mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable. Bei der Analyse wird eine Zensurierung von Patienten ohne ein primäres Ereignis angewendet. Zur Berechnung der p-Werte wird die Efron-Methode verwendet. Inferentielle Ergebnisse (p-Werte, Konfidenzintervalle) werden auch berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse weniger als 10 Ereignisse betrug. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die zusätzlichen Analysen zur prozentualen Veränderung der eGFR bestätigen die Auswertung zur anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des primären Endpunktes. Unter Placebo + SoC hatten signifikant mehr Patienten eine anhaltende Reduzierung der eGFR um  $> 30\%$  (516 Patienten, 24,0 %) bzw.  $> 40\%$  (323 Patienten, 15,0 %) als unter Dapagliflozin + SoC ( $> 30\%$ : 420 Patienten, 19,5 %;  $> 40\%$ : 215 Patienten, 10,0 %). Diese Ergebnisse implizieren einen beträchtlichen ( $> 30\%$ ige Reduzierung der eGFR: HR [95 %-KI]: 0,764 [0,672; 0,869]  $p < 0,001$ ) bzw. einen erheblichen ( $> 40\%$ ige Reduzierung der eGFR: HR [95 %-KI]: 0,626 [0,527; 0,744];  $p < 0,001$ ) Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC. Hiermit wird wiederholt der eindeutige, klinisch relevante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bestätigt.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR der Studie DAPA-CKD

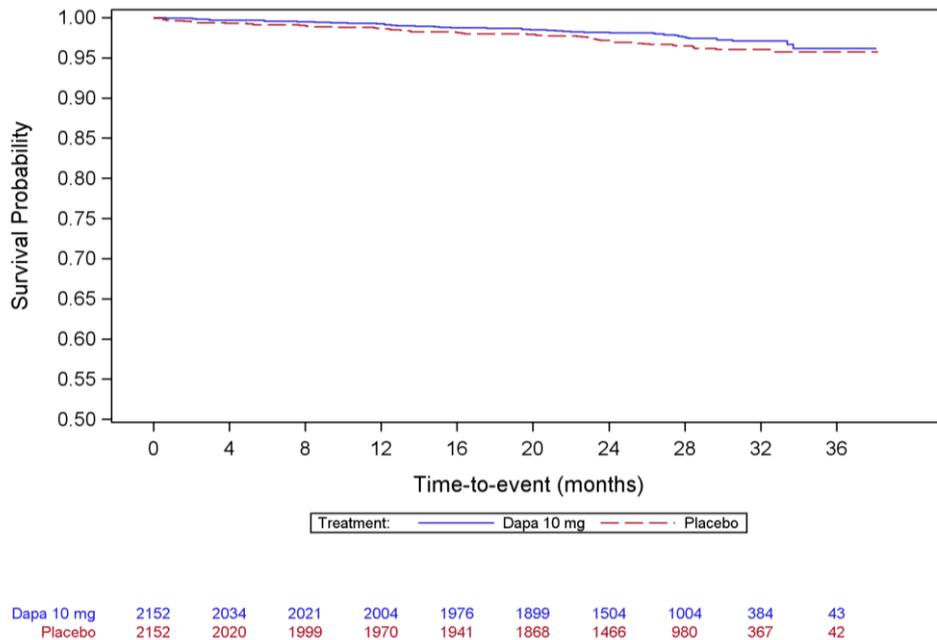
Da sowohl die Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels als auch die Verringerung der eGFR von prognostischer Relevanz sind, wurden hierzu ebenfalls Analysen durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4-57 dargestellt.

Tabelle 4-57: Zusätzliche Analysen III - Veränderung der renalen Morbidität anhand der kombinierten Veränderung des Serum-Kreatinin-Spiegels und der eGFR aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von <math>\leq 45</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	49 (2,3)	1,1	2.152	69 (3,2)	1,5	0,701 [0,486; 1,011] 0,056
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>							
DAPA-CKD	2.152	37 (1,7)	0,8	2.152	54 (2,5)	1,2	0,678 [0,446; 1,030] 0,067
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels</b>							
DAPA-CKD	2.152	63 (2,9)	1,4	2.152	91 (4,2)	2,0	0,682 [0,494; 0,940] 0,019
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3) N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$ mg/g; $> 1.000$ mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable. Bei der Analyse wird eine Zensierung von Patienten ohne ein primäres Ereignis angewendet. Zur Berechnung der p-Werte wird die Efron-Methode verwendet. Inferentielle Ergebnisse (p-Werte, Konfidenzintervalle) werden auch berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse weniger als 10 Ereignisse betrug. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

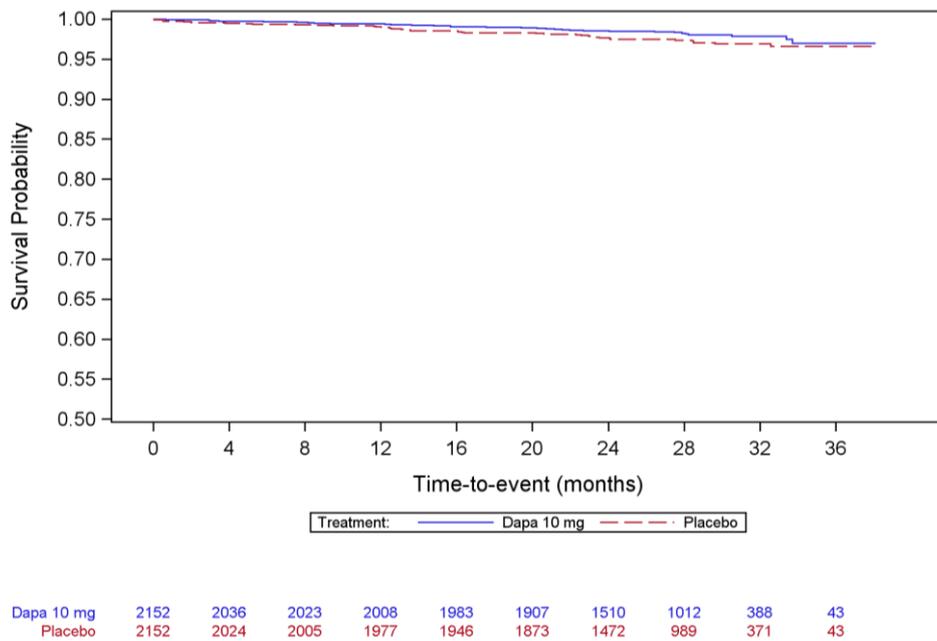
Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw.  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> konnte ein numerischer Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden, der anhand der Effektschätzer jedoch nicht signifikant war (eGFR  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: HR [95 %-KI]: 0,701 [0,486; 1,011]; p = 0,056; eGFR  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: HR [95 %-KI]: 0,678 [0,446; 1,030]; p = 0,067).

Unter Placebo + SoC zeigten signifikant mehr Patienten eine Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels (91 Patienten, 4,2 %) als unter Dapagliflozin + SoC (63 Patienten, 2,9 %). Diese Ergebnisse implizieren einen beträchtlichen Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,682 [0,494; 0,940]; p = 0,019).



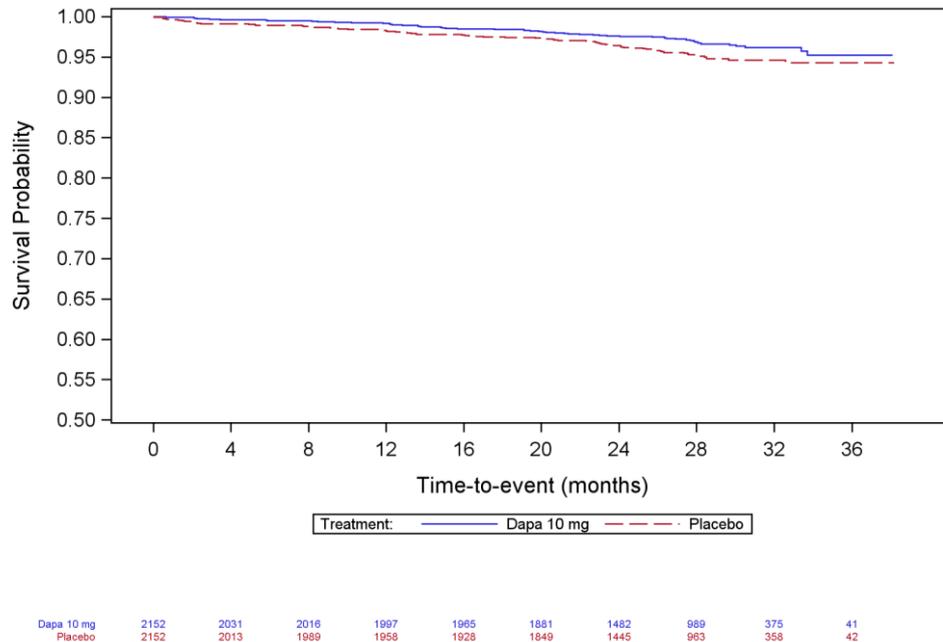
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der Studie DAPA-CKD

Auch die Veränderung der UACR ist indikativ für die renale Morbidität, da erhöhte UACR-Werte eine Gewebeschädigung der Niere implizieren. Daher wurde in der Studie zudem der Verlauf der prozentualen Veränderung der UACR beobachtet. Der Anteil an Patienten, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden und für die mindestens zwei UACR-Messwerte vorlagen, ist in Tabelle 4-58 gelistet. Die Werte der stetigen prozentualen Veränderung der UACR sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz beider Studienarme ist in Tabelle 4-59 dargestellt. Der Verlauf der adjustierten prozentualen UACR-Veränderung über den Studienzeitraum wird in Abbildung 4-21 präsentiert.

Tabelle 4-58: Anteil an Patienten aus der Studie DAPA-CKD, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befanden und für die ein UACR-Messwert vorliegt

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren (N; %)		Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren und für die ein UACR-Wert zur Visite und zu <i>Baseline</i> vorlag (n; %)	
	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC
<b>D169AC00001 (DAPA-CKD) – Veränderung der Albuminurie gemessen anhand der stetigen Veränderung der UACR</b>				
<i>Baseline</i>	2.152 (100,0)	2.152 (100,0)	2.152 (100,0)	2.152 (100,0)
Tag 14	2.152 (100,0)	2.152 (100,0)	2.085 (96,9)	2.090 (97,1)
Monat 2	2.138 (99,3)	2.136 (99,3)	2.047 (95,1)	2.054 (95,4)
Monat 4	2.109 (98,0)	2.108 (98,0)	2.048 (95,2)	2.033 (94,5)
Monat 8	2.028 (94,2)	2.027 (94,2)	1.943 (90,3)	1.909 (88,7)
Monat 12	2.017 (93,7)	2.008 (93,3)	1.884 (87,5)	1.854 (86,2)
Monat 16	2.004 (93,1)	1.981 (92,1)	1.843 (85,6)	1.818 (84,5)
Monat 20	1.980 (92,0)	1.961 (91,1)	1.778 (82,6)	1.748 (81,2)
Monat 24	1.861 (86,5)	1.841 (85,5)	1.631 (75,8)	1.581 (73,5)
Monat 28	1.450 (67,4)	1.414 (65,7)	1.172 (54,5)	1.135 (52,7)
Monat 32	872 (40,5)	865 (40,2)	692 (32,2)	640 (29,7)
Monat 36	289 (13,4)	278 (12,9)	233 (10,8)	229 (10,6)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Tabelle 4-59: Zusätzliche Analysen IV – Stetige prozentuale Veränderung der UACR im Vergleich zu *Baseline* aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	prozentuale Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	prozentuale Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
<b>Veränderung der UACR in %</b>								
DAPA-CKD	<i>Baseline</i>	2.152/2.152 (100,0)	1.370,6 (1.197,9)	- (-)	2.152/2.152 (100,0)	1.356,3 (1.171,5)	- (-)	- [-; -]; -
	Tag 14	2.085/2.152 (96,9)	-33,2 (40,6)	-33,2 (0,8) [-34,8; -31,5]	2.090/2.152 (97,1)	-15,5 (46,3)	-15,5 (1,1) [-17,6; -13,4]	-20,9 (1,4) [-23,6; -18,1] < 0,001
	Monat 2	2.047/2.152 (95,1)	-40,0 (46,4)	-39,8 (1,0) [-41,7; -37,8]	2.054/2.152 (95,4)	-18,8 (59,4)	-18,7 (1,3) [-21,3; -16,1]	-25,9 (1,7) [-29,2; -22,4] < 0,001
	Monat 4	2.048/2.152 (95,2)	-40,9 (51,0)	-40,9 (1,1) [-43,0; -38,6]	2.033/2.152 (94,5)	-19,2 (69,0)	-19,1 (1,5) [-22,0; -16,0]	-26,9 (2,0) [-30,6; -23,0] < 0,001
	Monat 8	1.943/2.152 (90,3)	-44,0 (58,4)	-43,2 (1,3) [-45,6; -40,6]	1.909/2.152 (88,7)	-16,7 (82,7)	-15,7 (1,9) [-19,4; -11,8]	-32,6 (2,2) [-36,7; -28,2] < 0,001
	Monat 12	1.884/2.152 (87,5)	-46,9 (58,1)	-46,4 (1,3) [-48,8; -43,8]	1.854/2.152 (86,2)	-20,1 (81,5)	-19,4 (1,9) [-23,1; -15,5]	-33,5 (2,2) [-37,8; -29,0] < 0,001
	Monat 16	1.843/2.152 (85,6)	-47,4 (60,5)	-46,5 (1,4) [-49,2; -43,7]	1.818/2.152 (84,5)	-24,0 (87,5)	-22,7 (2,0) [-26,6; -18,6]	-30,8 (2,6) [-35,7; -25,7] < 0,001

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

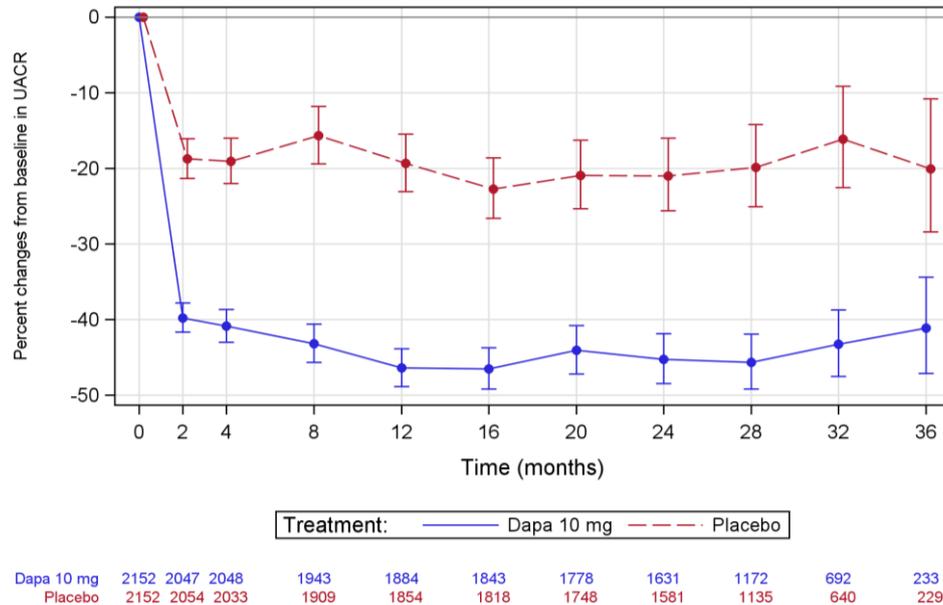
Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	prozentuale Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	prozentuale Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Monat 20	1.778/2.152 (82,6)	-45,6 (69,3)	-44,1 (1,6) [-47,2; -40,8]	1.748/2.152 (81,2)	-22,1 (98,4)	-20,9 (2,3) [-25,3; -16,3]	-29,3 (2,9) [-34,8; -23,3] < 0,001
	Monat 24	1.631/2.152 (75,8)	-47,6 (68,8)	-45,3 (1,7) [-48,4; -41,9]	1.581/2.152 (73,5)	-22,5 (100,2)	-21,0 (2,4) [-25,6; -16,0]	-30,7 (3,0) [-36,4; -24,5] < 0,001
	Monat 28	1.172/2.152 (54,5)	-50,3 (69,0)	-45,7 (1,9) [-49,2; -41,9]	1.135/2.152 (52,7)	-22,2 (104,1)	-19,8 (2,8) [-25,1; -14,2]	-32,2 (3,3) [-38,4; -25,4] < 0,001
	Monat 32	692/2.152 (32,2)	-42,8 (77,8)	-43,3 (2,2) [-47,5; -38,7]	640/2.152 (29,7)	-14,6 (112,6)	-16,1 (3,4) [-22,5; -9,2]	-32,4 (3,8) [-39,5; -24,4] < 0,001
	Monat 36	233/2.152 (10,8)	-42,6 (81,0)	-41,1 (3,2) [-47,1; -34,4]	229/2.152 (10,6)	-15,2 (113,8)	-20,1 (4,5) [-28,4; -10,8]	-26,3 (5,8) [-36,8; -14,0] < 0,001

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.

a: Berechnung mittels eines *Repeated-Measurements*-Modells mit Behandlungsarm, Wert zu *Baseline*, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsarm als Modellterme. Aus diesem Modell werden auch die p-Werte der Effekte von Visite \* Behandlungsarm dargestellt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-21: Stetiger Verlauf der adjustierten prozentualen UACR-Veränderung während der Studie DAPA-CKD

Durch die MMRM-basierte stetige Auswertung der prozentualen UACR-Veränderung wird deutlich, dass die UACR unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC schon nach 2 Monaten bereits um nahezu 40 % abnimmt, was folglich einer Verbesserung entspricht. Unter der Behandlung mit Placebo + SoC verändert sich die UACR jedoch maximal um etwa 24 %. Anhand der adjustierten Mittelwertsdifferenzen ist bereits nach 2 Wochen Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC zu beobachten (Tag 14:  $\Delta$ LS-Mean [95 %-KI]: -20,9 [-23,6; -18,1];  $p < 0,001$ ), der konstant bis zum Ende der Studie zu Monat 36 erkennbar ist (Monat 36:  $\Delta$ LS-Mean [95 %-KI]: -26,3 [-36,8; -14,0];  $p = 0,001$ ).

*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.*

Die Ergebnisse zur Veränderung der renalen Morbidität aus DAPA-CKD wurden mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der supportiv berichteten Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF metaanalytisch zusammengefasst. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abschnitt 4.3.1.3.3.2.1 dargestellt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.2.2 Veränderung der kardiovaskulären Morbidität

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Veränderung der kardiovaskulären Morbidität

Studie	Operationalisierung
DAPA-CKD	<p>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (sekundärer Endpunkt; TTE-Analyse, FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> </ul> <p>Zusätzlich wird die Einzelkomponente Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz separat betrachtet, die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod ist bereits unter den Endpunkten zur Mortalität in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.</p> <p>Zudem wird zusätzlich folgende kombinierte Analyse dargestellt:</p> <p>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse (explorativer Endpunkt; TTE-Analyse, FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myokardinfarkt</li> <li>• Schlaganfall</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> </ul> <p>Dabei werden die Einzelkomponenten Myokardinfarkt und Schlaganfall ebenfalls separat betrachtet, die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod ist bereits unter den Endpunkten zur Mortalität in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der kardiovaskulären 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
DAPA-CKD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie DAPA-CKD ist eine doppelt verblindete Studie. Daher waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Prüfarzte verblindet.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

#### Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur Studie DAPA-CKD beschreiben die Erhebung, Analyse und Darstellung der Ergebnisse zur Veränderung der kardiovaskulären Morbidität transparent, übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

#### Sonstige Aspekte

Anhand der Studienunterlagen liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der Veränderung der kardialen Morbidität schließen lassen könnten.

#### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial zur Veränderung der kardiovaskulären Morbidität der Studie DAPA-CKD insgesamt als *niedrig* eingestuft.

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

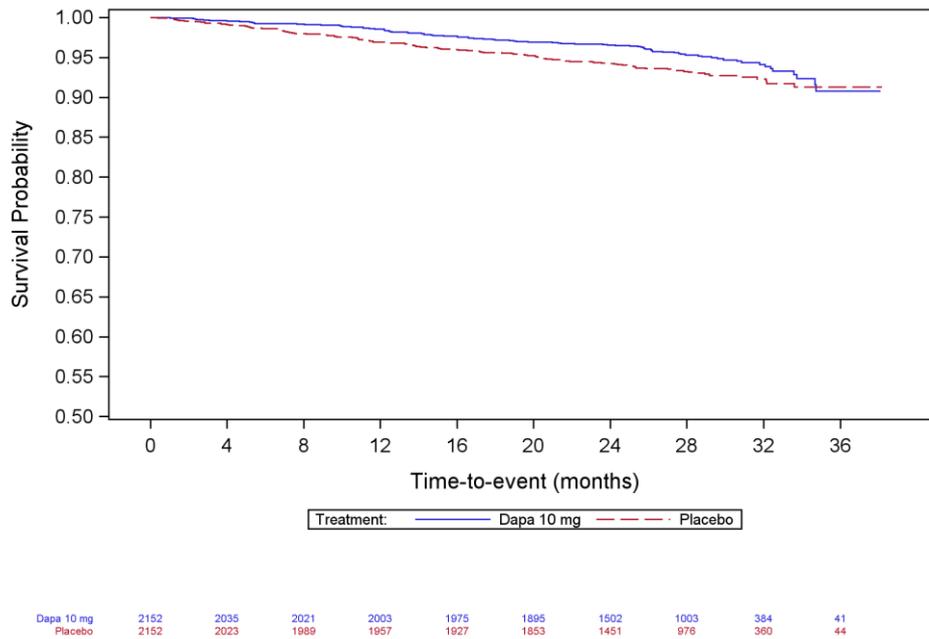
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod</b>							
DAPA-CKD	2.152	100 (4,6)	2,2	2.152	138 (6,4)	3,0	0,711 [0,549; 0,919] 0,009
<b>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</b>							
DAPA-CKD	2.152	37 (1,7)	0,8	2.152	71 (3,3)	1,6	0,510 [0,343; 0,759] < 0,001
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod</b>							
DAPA-CKD	2.152	132 (6,1)	2,9	2.152	143 (6,6)	3,1	0,916 [0,723; 1,161] 0,468
<b>Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt</b>							
DAPA-CKD	2.152	40 (1,9)	0,9	2.152	37 (1,7)	0,8	1,072 [0,685; 1,676] 0,761
<b>Zeit bis zum ersten Schlaganfall</b>							
DAPA-CKD	2.152	43 (2,0)	0,9	2.152	43 (2,0)	0,9	0,991 [0,649; 1,513] 0,967
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$ mg/g; $> 1.000$ mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable. Bei der Analyse wird eine Zensurierung von Patienten ohne ein primäres Ereignis angewendet. Zur Berechnung der p-Werte wird die Efron-Methode verwendet. Inferentielle Ergebnisse (p-Werte, Konfidenzintervalle) werden auch berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse weniger als 10 Ereignisse betrug.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Studie DAPA-CKD hatten 138 Patienten (6,4 %) unter Placebo + SoC ein Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes, dem gegenüber traten bei 100 Patienten (4,6 %) unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC Ereignisse des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes auf. Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens eines Ereignisses des kombinierten kardialen Endpunktes ist nicht nur statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC, sondern anhand des berechneten Effektschätzers zudem auch klinisch relevant und von beträchtlichem Ausmaß (HR [95 %-KI]: 0,711 [0,549; 0,919];  $p = 0,009$ ).

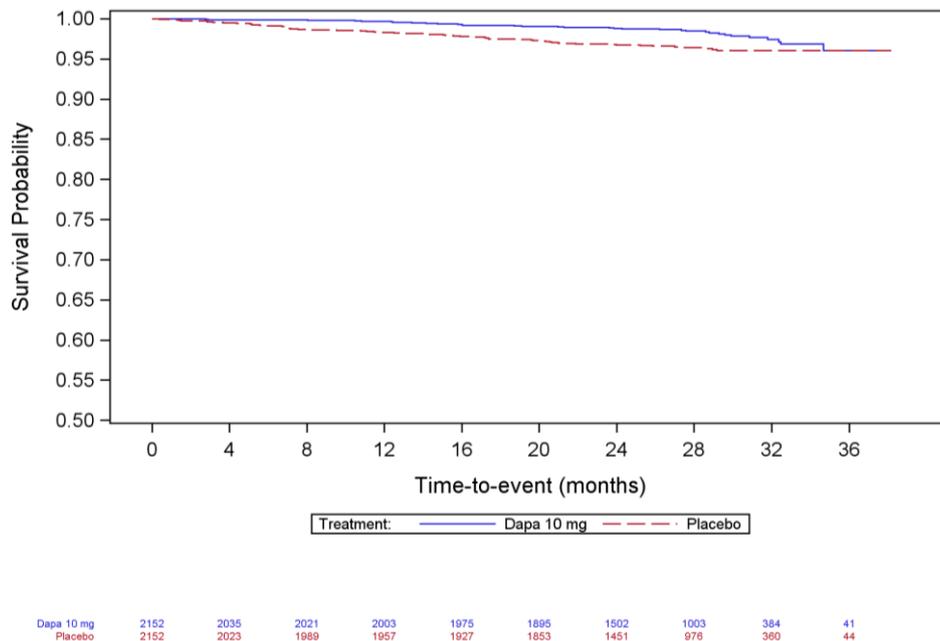
Insgesamt sind mit 71 Patienten (3,3 %) fast doppelt so viele Studienteilnehmer unter Placebo + SoC aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert worden als unter Dapagliflozin + SoC mit 37 Patienten (1,7 %). Der Unterschied von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ist gegenüber Placebo + SoC sowohl statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC als auch klinisch relevant und von erheblichem Ausmaß (HR [95 %-KI]: 0,510 [0,343; 0,759];  $p < 0,001$ ).

Bezüglich des Auftretens eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod lässt sich ein numerischer Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ausmachen, da diese Ereignisse im Interventionsarm mit 132 Patienten (6,1 %) bei weniger Studienteilnehmer als im Kontrollarm mit 143 Patienten (6,6 %) auftraten. Anhand des berechneten Effektschätzers zum ersten Auftreten eines entsprechenden Ereignisses liegt jedoch kein signifikanter Behandlungsunterschied vor (HR [95 %-KI]: 0,916 [0,723; 1,161];  $p = 0,468$ ). Auch bezüglich des ersten Auftretens der Einzelkomponenten eines Myokardinfarktes und Schlaganfalls liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.



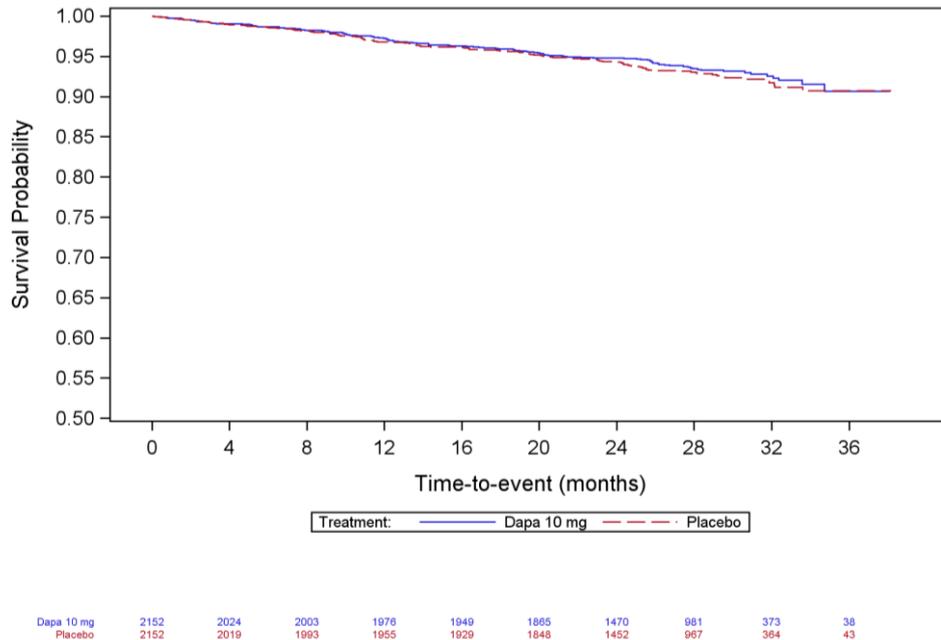
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod der Studie DAPA-CKD



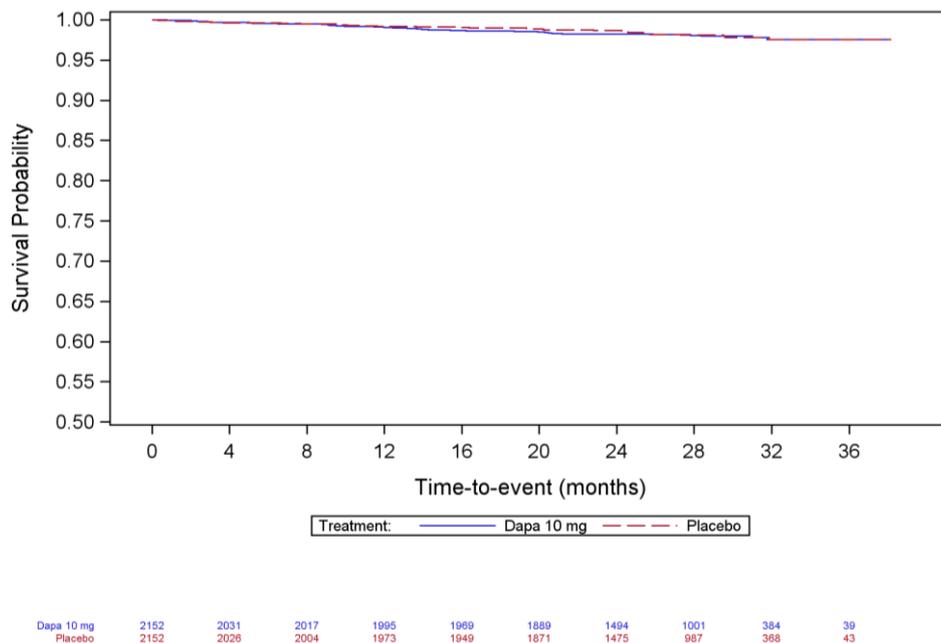
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie DAPA-CKD



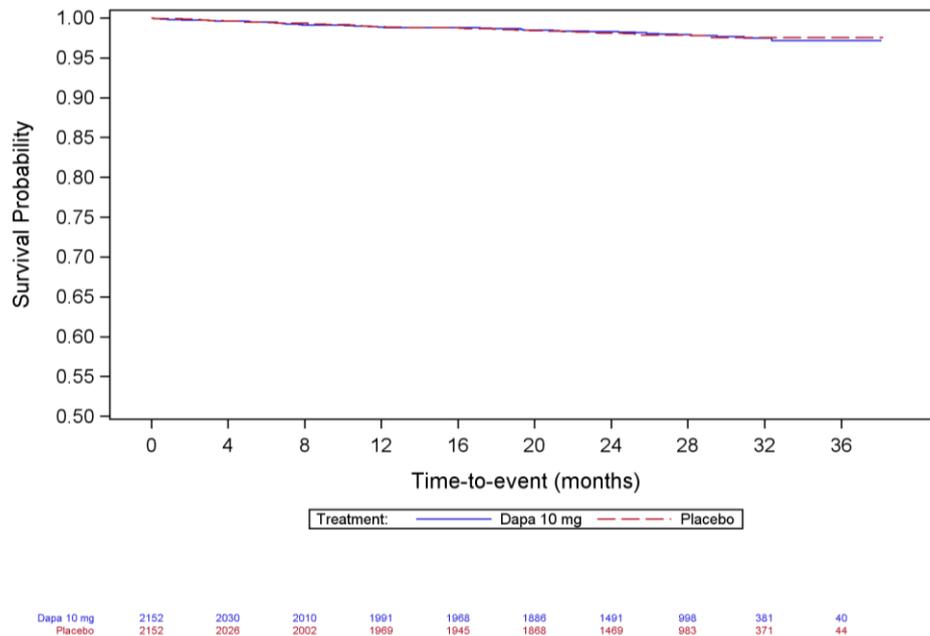
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten Schlaganfall der Studie DAPA-CKD

*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.*

Die Ergebnisse zur Veränderung der kardiovaskulären Morbidität aus DAPA-CKD wurden mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der supportiv berichteten Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF metaanalytisch zusammengefasst. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abschnitt 4.3.1.3.3.2.2 dargestellt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.2.3 Gesamthospitalisierungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Gesamthospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
DAPA-CKD	- Die Gesamthospitalisierungen wurden anhand der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache erfasst. Dabei zählte es als eine Hospitalisierung, falls Patienten ungeplant für mindestens 24 Stunden im Krankenhaus bleiben mussten.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamthospitalisierungen 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
DAPA-CKD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie DAPA-CKD ist eine doppelt verblindete Studie. Daher waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Prüfarzte verblindet.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die die Erhebung, Analyse und Darstellung der Ergebnisse zu Gesamthospitalisierungen erfolgt für die DAPA-CKD Studie transparent, übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Anhand der Studienunterlagen liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der Gesamthospitalisierungen schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial zu Gesamthospitalisierungen der Studie DAPA-CKD insgesamt als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Gesamthospitalisierungen aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
DAPA-CKD	2.152	567 (26,3)	14,28	2.152	664 (30,9)	17,27	0,83 [0,74; 0,93] 0,0011

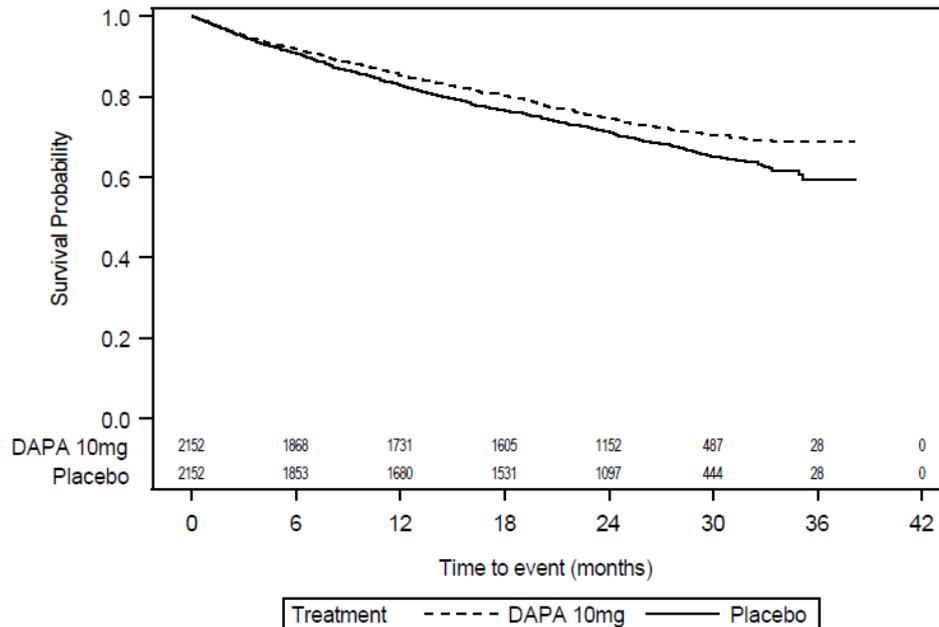
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels *Cox-Proportional-Hazards*-Modell mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Studie DAPA-CKD hatten 664 Patienten (30,9 %) unter Placebo + SoC ein Ereignis des Endpunktes Gesamthospitalisierungen, dem gegenüber traten bei 567 Patienten (26,3 %) unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC Ereignisse des Endpunktes Gesamthospitalisierungen auf. Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierungen) ist statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,74; 0,93]; p = 0,0011).



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierungen) der Studie DAPA-CKD

*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.*

Die Ergebnisse zu Gesamthospitalisierungen aus DAPA-CKD wurden mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der supportiv berichteten Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF metaanalytisch zusammengefasst. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abschnitt 4.3.1.3.3.2.3 dargestellt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

**4.3.1.3.1.2.4 Neudiagnose von T2DM**

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Neudiagnose von T2DM

Studie	Operationalisierung
DAPA-CKD	T2DM zu Studienbeginn wurde definiert als HbA1c $\geq$ 6,5 % zur ersten und zweiten Visite oder bekannter T2DM in der Vorgeschichte des Patienten. Eine Neudiagnose von T2DM ist definiert als neuer T2DM, der die Initiierung einer antidiabetischen Medikation erforderlich macht oder als ein HbA1c $\geq$ 6,5% gemessen durch das Zentrallabor bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten.  <u>Analyse</u> Responderanalyse zum Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von T2DM bei Patienten ohne T2DMs zu Studienbeginn (explorativer Endpunkt; FAS auf Basis von Patienten ohne T2DM zu <i>Baseline</i> ).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neudiagnose von T2DM 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
DAPA-CKD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie DAPA-CKD ist eine doppelt verblindete Studie. Daher waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Prüfarzte verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Patienten ohne T2DM zu Studienbeginn innerhalb der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst.

### Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur Studie DAPA-CKD beschreiben die Erhebung, Analyse und Darstellung der Ergebnisse zum Anteil an Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM transparent, übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

### Sonstige Aspekte

Von den jeweils 2.152 Teilnehmern je Behandlungsarm wiesen bei Studienbeginn im Interventionsarm 1.455 Patienten und im Kontrollarm 1.451 Patienten einen T2DM auf. Demnach hatten bei Studienbeginn im Interventionsarm 697 Patienten und im Kontrollarm 701 Patienten keine Diagnose eines T2DM. Das Verhältnis von Patienten mit und ohne T2DM war demnach durch die Randomisierung ähnlich zwischen beiden Behandlungsarmen. Eine maßgebliche Verzerrung des Endpunktes bezüglich der zu analysierenden FAS-Population aus Patienten ohne T2DM zu Studienbeginn kann ausgeschlossen werden kann.

### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial zur Neudiagnose von T2DM der Studie DAPA-CKD insgesamt als *niedrig* eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM während der Studie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-68: Anzahl an Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM während der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<b>Anteil der Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde</b>							
DAPA-CKD	697	21 (3,0)	701	33 (4,7)	0,640 [0,374; 1,095]	0,658 [0,359; 1,209]	-1,7 [-3,9; 0,5]
0,100							

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).  
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden *Baseline*-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der *Chi*<sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte *Fisher's* Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.  
b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.  
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC haben während der Studie 21 Patienten (3,0 %) ohne vorherigen T2DM eine T2DM-Diagnose erhalten. Unter der Behandlung mit Placebo + SoC wurde bei 33 Patienten (4,7 %) und damit bei einem numerisch höheren Anteil ein neu aufgetretener T2DM diagnostiziert. Dieser Vorteil der Behandlung von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ist jedoch statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,640 [0,374; 1,095]; p = 0,100).

*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.*

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse durchgeführt, da die Bewertung der Neudiagnose des T2DM nur auf der DAPA-CKD Studie beruht.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.2.5 Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum

Studie	Operationalisierung
DAPA-CKD	<p><u>Analysen:</u></p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen einer der folgenden Kalium-Werte im Serum, die indikativ für eine Hyper- oder Hypokaliämie sind (explorativer Endpunkt, FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum &gt; 6 mmol/L</li> <li>• Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum &gt; 5,5 mmol/L</li> <li>• Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum &lt; 3,5 mmol/L</li> <li>• Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum &lt; 3 mmol/L</li> </ul> <p>Die Bestimmung der Kalium-Werte erfolgte in einem zentralen Labor zu Randomisierung und zu den Visiten an Tag 14, Monat 2, Monat 4, Monat 8, Monat 12 und danach alle 4 Monate, bis zur Visite zum Ende der Studie oder zur Visite bei Studienabbruch.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum 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
DAPA-CKD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie DAPA-CKD ist eine doppelt verblindete Studie. Daher waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Prüfarzte verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur Studie DAPA-CKD beschreiben die Erhebung, Analyse und Darstellung der Ergebnisse zur Veränderung der Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum transparent, übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Anhand der Studienunterlagen liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial zur Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum insgesamt als *niedrig* eingestuft.

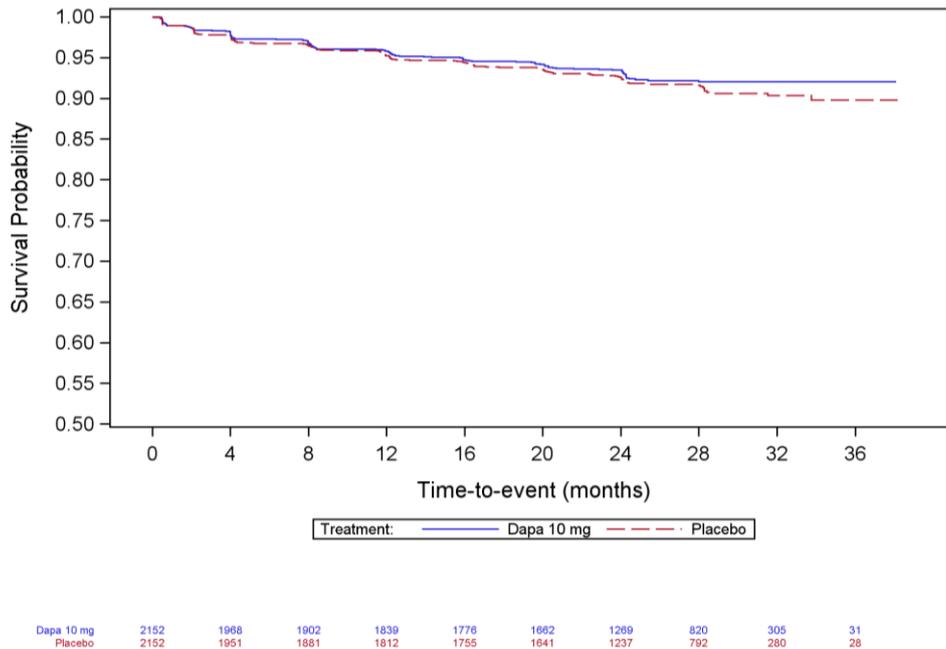
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum (Auftreten einer Hyper- und Hypokaliämie) aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum &gt; 6,0 mmol/L</b>							
DAPA-CKD	2.152	145 (6,7)	3,5	2.152	165 (7,7)	4,0	0,875 [0,700; 1,093] 0,239
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum &gt; 5,5 mmol/L</b>							
DAPA-CKD	2.152	544 (25,3)	15,4	2.152	588 (27,3)	16,8	0,927 [0,825; 1,041] 0,200
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum &lt; 3,5 mmol/L</b>							
DAPA-CKD	2.152	89 (4,1)	2,1	2.152	106 (4,9)	2,5	0,827 [0,624; 1,097] 0,186

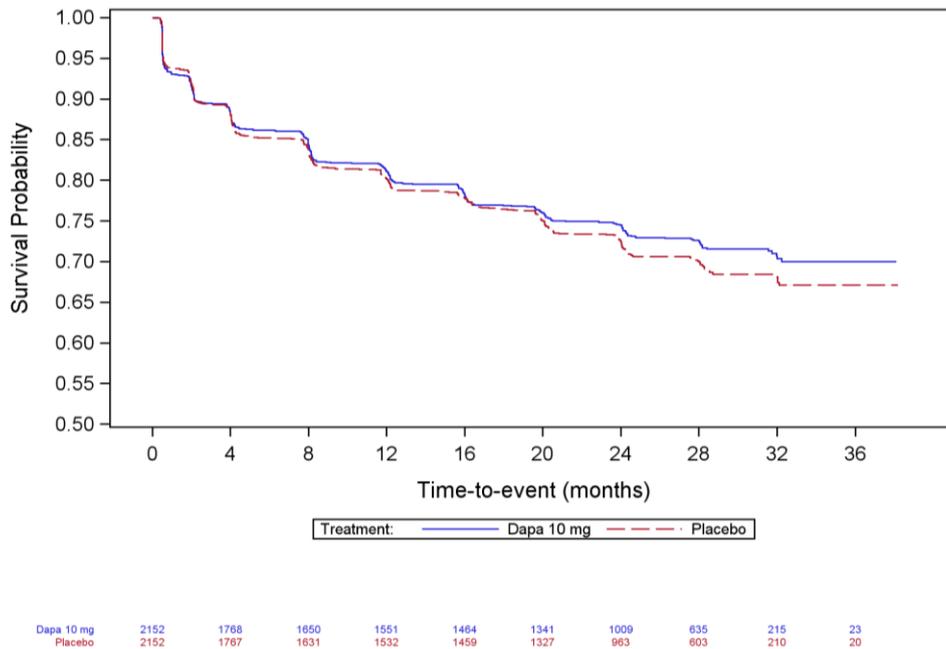
Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum &lt; 3,0 mmol/L</b>							
DAPA-CKD	2.152	5 (0,2)	0,1	2.152	15 (0,7)	0,3	0,328 [0,119; 0,903]; 0,023
<p>Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR (<math>\leq 1.000</math> mg/g; <math>&gt; 1.000</math> mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable. Bei der Analyse wird eine Zensierung von Patienten ohne ein primäres Ereignis angewendet. Zur Berechnung der p-Werte wird die Efron-Methode verwendet. Inferentielle Ergebnisse (p-Werte, Konfidenzintervalle) werden auch berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse weniger als 10 Ereignisse betrug.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Studie DAPA-CKD hatten numerisch mehr Patienten unter Placebo + SoC eine Hyperkaliämie ( $> 6$  mmol/L: 7,7 %;  $> 5,5$  mmol/L: 27,3 %) als unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC ( $> 6$  mmol/L: 6,7 %;  $> 5,5$  mmol/L: 25,3 %). Dieser numerische Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ist jedoch nicht signifikant ( $> 6$  mmol/L: 0,875 [0,700; 1,093];  $p = 0,239$ ;  $> 5,5$  mmol/L: HR [95 %-KI]: 0,927 [0,825; 1,041];  $p = 0,200$ ). Zudem hatten mit 4,9 % numerisch mehr Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Placebo + SoC eine Hypokaliämie ( $< 3,5$  mmol/L) als unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC mit 4,1 %. Auch hierbei ist der numerische Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC jedoch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,827 [0,624; 1,097];  $p = 0,186$ ). Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum  $< 3,0$  mmol/L lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ausmachen (HR [95 %-KI]: 0,328 [0,119; 0,903];  $p = 0,023$ ).



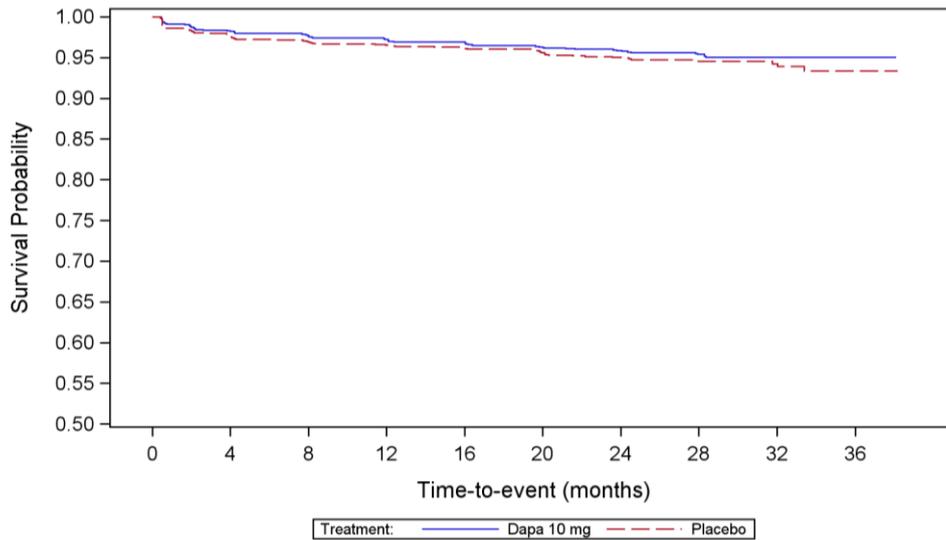
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 6,0 mmol/L der Studie DAPA-CKD



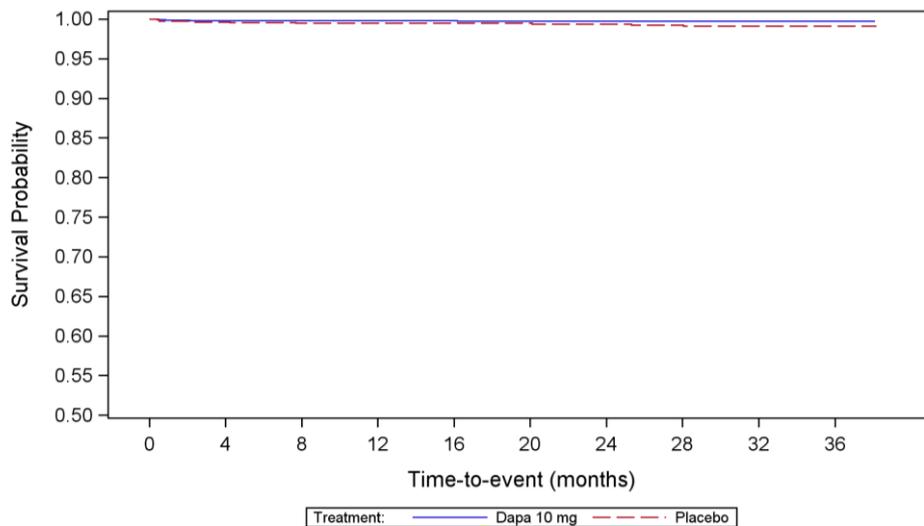
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 5,5 mmol/L der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 3,5 mmol/L der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 3,0 mmol/L der Studie DAPA-CKD

*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.*

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse durchgeführt, da die Bewertung der Veränderung der Kalium-Spiegel im Serum nur auf der DAPA-CKD Studie beruht.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.2.6 Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
DAPA-CKD	<p>Die EQ-5D VAS stellt eine vertikale Skala zur Beurteilung des Gesundheitszustandes mit Werten von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Zustand) dar. Die EQ-5D-VAS ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands.</p> <p><u>Analysen:</u></p> <p>Responderanalysen zum Anteil an Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS-Werte im Verlauf der Studie um 15 Punkte (15 % der Skaleneinheit) im Vergleich zu Studienbeginn (<u>explorativer Endpunkt, FAS</u>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte</li> <li>• Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte</li> </ul> <p>Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels EQ-5D VAS erfolgte zu Randomisierung, Monat 4, Monat 8, Monat 12 und danach alle 12 Monate, bis zur Visite zum Ende der Studie oder zur Visite bei Studienabbruch.</p> <p><u>Zusätzliche Analysen:</u></p> <p>I. Stetige Veränderung der EQ-5D VAS-Werte im Vergleich zu <i>Baseline</i> (explorativer Endpunkt, MMRM-Analyse, FAS)</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes 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
DAPA-CKD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie DAPA-CKD ist eine doppelt verblindete Studie. Daher waren sowohl die Patienten, die ihren allgemeinen Gesundheitszustand bewerteten, als auch die behandelnden Prüfarzte verblindet.

### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

### Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur Studie DAPA-CKD beschreiben die Erhebung, Analyse und Darstellung der Ergebnisse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes transparent, übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

### Sonstige Aspekte

Anhand der Studienunterlagen liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes schließen lassen könnten.

### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes insgesamt als *niedrig* eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Um zu überprüfen, wie die Werte der EQ-5D VAS zu Beginn der Studie waren und ob hierbei eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der Werte im Studienverlauf möglich waren, ist in der nachfolgenden Tabelle die Anzahl an Patienten mit Werten von < 15 Punkten (keine Verschlechterung um 15 Punkte möglich), 15-85 Punkten (Verbesserung/Verschlechterung um 15 Punkte möglich) bzw. > 85 Punkten (keine Verbesserung um 15 Punkte möglich) der EQ-5D VAS zu Studienbeginn angegeben.

Tabelle 4-74: Verteilung der Werte der EQ-5D VAS zu Beginn der Studie DAPA-CKD

Zeitpunkt	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>Verteilung der Werte der EQ-5D VAS zu Studienbeginn</b>				
< 15 Punkte	2.152	3 (0,1)	2.152	2 (0,1)
15-85 Punkte	2.152	1.460 (67,8)	2.152	1.518 (70,5)
> 85 Punkte	2.152	520 (24,2)	2.152	475 (22,1)
Fehlend	2.152	169 (7,9)	2.152	157 (7,3)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Anhand der Verteilung der EQ-5D VAS-Werte wird deutlich, dass etwa 30 % der Patienten fehlende Werte oder Werte > 85 Punkte hatten (Dapagliflozin + SoC = 32,1 %; Placebo + SoC = 29,4 %), sodass Aussagen zum Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Patienten um 15 Punkte ggf. verzerrt sein könnten. Es wird jedoch auch deutlich, dass mehr als 90 % der Patienten Werte ab 15 Punkte aufwiesen (Dapagliflozin + SoC = 92,0 %; Placebo + SoC = 92,6 %), sodass eine Aussage zur Verschlechterung um 15 Punkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet ist.

Tabelle 4-75: Ergebnisse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der Anteile der Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS-Ausgangswerte um 15 Punkten aus der Studie DAPA-CKD

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der Anteile der Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS-Ausgangswerte um 15 Punkte</b>							
<b>Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	594 (27,6)	2.152	563 (26,2)	1,055 [0,956; 1,164]	1,076 [0,940; 1,231]	1,4 [-1,3; 4,1]
					0,287		
<b>Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	523 (24,3)	2.152	595 (27,6)	0,879 [0,794; 0,973]	0,840 [0,733; 0,963]	-3,3 [-6,0; -0,7]
					0,012		
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte Fisher's Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

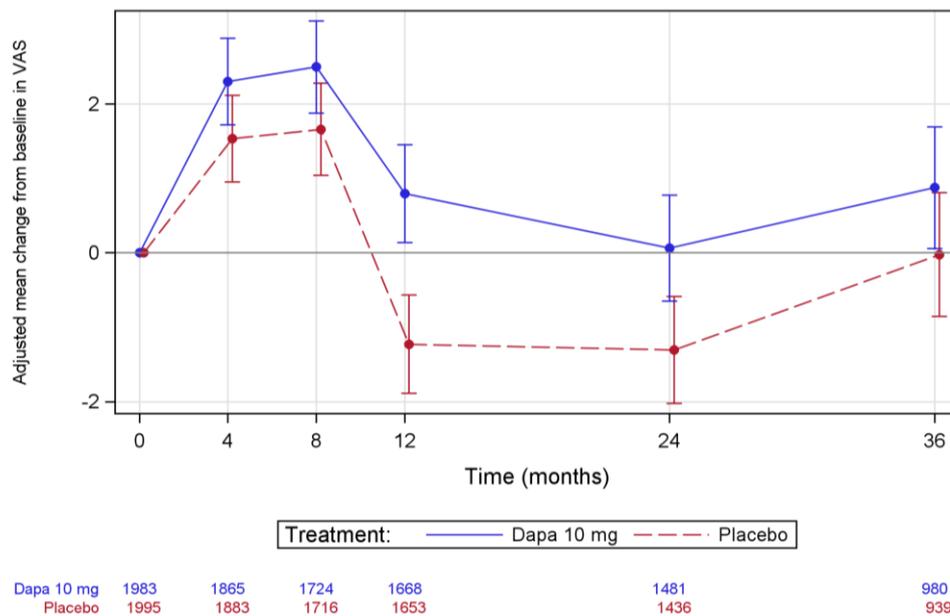
Unter Dapagliflozin + SoC berichteten 27,6 % der Patienten einen verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand um mindestens 15 Punkte, im Vergleich hierzu jedoch nur 26,2 % der Patienten unter Placebo + SoC. Dieser numerische Vorteil der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ist jedoch statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,055 [0,956; 1,164]; p = 0,287).

In Bezug auf eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC. Mit 24,3 % haben signifikant weniger Patienten unter Dapagliflozin + SoC eine Verschlechterung ihres allgemeinen Gesundheitszustandes um 15 Punkte berichtet als unter Placebo + SoC mit 27,6 %. Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95%-KI]: 0,879 [0,794; 0,973]; p = 0,012).

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

Tabelle 4-76: Zusätzliche Analysen I: Stetige Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der Veränderung der EQ-5D VAS-Werte im Vergleich zu *Baseline* aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
<b>Veränderung der EQ-5D VAS-Werte</b>								
DAPA-CKD	<i>Baseline</i>	1.983/2.152 (92,1)	73,5 (16,4)	- (-)	1.995/2.152 (92,7)	73,3 (15,8)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 4	1.865/2.152 (86,7)	2,3 (14,2)	2,3 (0,3) [1,7; 2,9]	1.883/2.152 (87,5)	1,6 (15,2)	1,5 (0,3) [1,0; 2,1]	0,8 (0,4) [-0,1; 1,6] 0,068
	Monat 8	1.724/2.152 (80,1)	2,6 (14,9)	2,5 (0,3) [1,9; 3,1]	1.716/2.152 (79,7)	1,7 (15,3)	1,7 (0,3) [1,0; 2,3]	0,8 (0,4) [-0,0; 1,7] 0,061
	Monat 12	1.668/2.152 (77,5)	0,8 (15,8)	0,8 (0,3) [0,1; 1,5]	1.653/2.152 (76,8)	-1,1 (15,9)	-1,2 (0,3) [-1,9; -0,6]	2,0 (0,5) [1,1; 3,0] < 0,001
	Monat 24	1.481/2.152 (68,8)	-0,0 (16,0)	0,1 (0,4) [-0,6; 0,8]	1.436/2.152 (66,7)	-1,2 (16,4)	-1,3 (0,4) [-2,0; -0,6]	1,4 (0,5) [0,4; 2,4] 0,008
	Monat 36	980/2.152 (45,5)	0,8 (15,5)	0,9 (0,4) [0,1; 1,7]	939/2.152 (43,6)	0,3 (16,9)	-0,0 (0,4) [-0,9; 0,8]	0,9 (0,6) [-0,3; 2,1] 0,130
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>a: Berechnung mittels eines <i>Repeated-Measurements</i>-Modells mit Behandlungsarm, Wert zu <i>Baseline</i>, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsarm als Modellterme. Aus diesem Modell werden auch die p-Werte der Effekte von Visite * Behandlungsarm dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-32: Stetige Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS während der Studie DAPA-CKD

Durch die MMRM-basierte Auswertung der stetigen EQ-5D VAS-Veränderung wird deutlich, dass sich der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten, erhoben anhand der EQ-5D VAS, unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC innerhalb der ersten 8 Monate verbesserte und anschließend bis Monat 36 relativ stabil blieb. Im Gegensatz dazu verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter Behandlung mit Placebo + SoC weniger stark und zwischen Monat 8 und Monat 24 setzte sogar eine Verschlechterung der Werte ein. Dementsprechend kann anhand der adjustierten Mittelwertdifferenzen zu Monat 12 ( $\Delta$ LS-Mean [95 %-KI]: 2,0 [1,1; 3,0];  $p < 0,001$ ) und zu Monat 24 ( $\Delta$ LS-Mean [95 %-KI]: 1,4 [0,4; 2,4];  $p = 0,008$ ) ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC beobachtet 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.*

Für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS erfolgt keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse. Die EQ-5D VAS wurde zwar sowohl in der DAPA-CKD Studie als auch in der DAPA-HF Studie erhoben, doch aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte in den beiden Studien ist eine metaanalytische Auswertung der Ergebnisse nicht möglich.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsspezifische Lebensqualität

#### 4.3.1.3.1.3.1 Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0

Studie	Operationalisierung
DAPA-CKD	<p>Der KDQOL™-36 v.1.0 besteht aus zwei Subskalen des generischen Fragebogens SF-12 sowie drei krankheitsspezifischen Subskalen zur Erfassung der Niereninsuffizienz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Physische Subskala des SF-12 (PCS)</li> <li>- Mentale Subskala des SF-12 (MCS)</li> <li>- Krankheitslast der Niereninsuffizienz</li> <li>- Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz</li> <li>- Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben</li> </ul> <p>Für die Auswertung wurden die Antworten jeder Subskala in Scores zwischen 0 (denkbar schlechteste Lebensqualität) und 100 (denkbar beste Lebensqualität) transformiert.</p> <p><u>Analysen:</u></p> <p>Responderanalysen zum Anteil an Patienten mit einer Veränderung der Werte je Subskala im Verlauf der Studie um 15 Punkte (15 % der Skaleneinheit) im Vergleich zu Studienbeginn (explorativer Endpunkt, FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte</li> <li>• Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte</li> </ul> <p>Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mittels KDQOL™-36 v.1.0 erfolgte zur Randomisierung, Monat 12 und danach alle 12 Monate, bis zur Visite zum Ende der Studie oder zur Visite bei Studienabbruch.</p> <p><u>Zusätzliche Analysen</u></p> <p>I. Stetige Veränderung der Werte je Subskala im Vergleich zu <i>Baseline</i> (explorativer Endpunkt, MMRM-Analyse, FAS)</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-CKD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie DAPA-CKD ist eine doppelt verblindete Studie. Daher waren sowohl die Patienten, die ihre krankheitsspezifische Lebensqualität bewerteten, als auch die behandelnden Prüfarzte verblindet.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

#### Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur Studie DAPA-CKD beschreiben die Erhebung, Analyse und Darstellung der Ergebnisse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes transparent, übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

#### Sonstige Aspekte

Anhand der Studienunterlagen liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität schließen lassen könnten.

#### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der Studie DAPA-CKD insgesamt als *niedrig* eingestuft.

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

Um zu überprüfen, wie die Werte der KDQOL™-36 v.1.0-Domänen zu Beginn der Studie waren und ob hierbei eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der Werte im Studienverlauf möglich waren, ist in der nachfolgenden Tabelle die Anzahl an Patienten mit Werten von < 15 Punkten (keine Verschlechterung um 15 Punkte möglich), 15-85 Punkten (Verbesserung/Verschlechterung um 15 Punkte möglich) bzw. > 85 Punkten (keine Verbesserung um 15 Punkte möglich) zu Studienbeginn je Domäne des KDQOL™-36 v.1.0 angegeben.

Tabelle 4-79: Verteilung der Werte der KDQOL™-36 v.1.0-Domänen zu Beginn der Studie DAPA-CKD

Zeitpunkt	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>Domäne PCS des KDQOL™-36 v.1.0</b>				
< 15 Punkte	2.152	2 (0,1)	2.152	0 (0,0)
15-85 Punkte	2.152	2.011 (93,4)	2.152	2.019 (93,8)
> 85 Punkte	2.152	0 (0,0)	2.152	0 (0,0)
Fehlend	2.152	139 (6,5)	2.152	133 (6,2)
<b>Domäne MCS des KDQOL™-36 v.1.0</b>				
< 15 Punkte	2.152	1 (0,0)	2.152	0 (0,0)
15-85 Punkte	2.152	2.012 (93,5)	2.152	2.019 (93,8)
> 85 Punkte	2.152	0 (0,0)	2.152	0 (0,0)
Fehlend	2.152	139 (6,5)	2.152	133 (6,2)
<b>Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0</b>				
< 15 Punkte	2.152	76 (3,5)	2.152	69 (3,2)
15-85 Punkte	2.152	1.289 (59,9)	2.152	1.300 (60,4)
> 85 Punkte	2.152	648 (30,1)	2.152	650 (30,2)
Fehlend	2.152	139 (6,5)	2.152	133 (6,2)
<b>Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0</b>				
< 15 Punkte	2.152	1 (0,0)	2.152	0 (0,0)
15-85 Punkte	2.152	1.000 (46,5)	2.152	1.033 (48,0)
> 85 Punkte	2.152	1.012 (47,0)	2.152	986 (45,8)
Fehlend	2.152	139 (6,5)	2.152	133 (6,2)
<b>Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ des KDQOL™-36 v.1.0</b>				
< 15 Punkte	2.152	1 (0,0)	2.152	2 (0,1)
15-85 Punkte	2.152	826 (38,4)	2.152	880 (40,9)

Zeitpunkt	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC	
	N	n (%)	N	n (%)
> 85 Punkte	2.152	1.186 (55,1)	2.152	1.137 (52,8)
Fehlend	2.152	139 (6,5)	2.152	133 (6,2)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhand der Verteilung der Domänen-Werte zu Studienbeginn wird deutlich, dass mehr als 30 % der Patienten (ca. 30 %-60 %) fehlende Werte oder Werte > 85 Punkte bezüglich der Domänen „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“, „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ und „Auswirkungen auf das tägliche Leben“ hatten, sodass Aussagen zu zum Anteil an Patienten mit einer Verbesserung dieser Krankheitsaspekte um 15 Punkte ggf. verzerrt sein könnten. Eine Verbesserung der PCS- und MCS-Werte war jedoch bei mehr als 90 % der Patienten möglich. Hinzukommend zeigt sich, dass mehr als 90 % der Patienten Werte ab 15 Punkte aufwiesen, sodass eine Aussage zur Verschlechterung um 15 Punkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet ist.

Tabelle 4-80: Ergebnisse zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Anteile der Patienten mit einer Veränderung um 15 Punkte der KDQOL™-36 v.1.0-Domänen aus der Studie DAPA-CKD

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteile der Patienten mit einer Veränderung der PCS-Ausgangswerte des KDQOL™-36 v.1.0 um ≥ 15 Punkte</b>							
<b>Verbesserung um ≥ 15 Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	143 (6,6)	2.152	158 (7,3)	0,905 [0,728; 1,126]	0,898 [0,710; 1,136]	-0,7 [-2,3; 0,9]
					0,370		
<b>Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	171 (7,9)	2.152	174 (8,1)	0,983 [0,803; 1,203]	0,981 [0,787; 1,223]	-0,1 [-1,8; 1,5]
					0,866		
<b>Anteile der Patienten mit einer Veränderung der MCS-Ausgangswerte des KDQOL™-36 v.1.0 um ≥ 15 Punkte</b>							
<b>Verbesserung um ≥ 15 Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	211 (9,8)	2.152	211 (9,8)	1,000 [0,834; 1,199]	1,000 [0,818; 1,223]	0,0 [-1,8; 1,8]
					1,000		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	259 (12,0)	2.152	294 (13,7)	0,881 [0,754; 1,030]	0,865 [0,723; 1,034]	-1,6 [-3,7; 0,4]
0,111							
<b>Anteile der Patienten mit einer Veränderung der Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0 um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
<b>Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	676 (31,4)	2.152	637 (29,6)	1,061 [0,970; 1,161]	1,089 [0,957; 1,240]	1,8 [-1,0; 4,6]
0,197							
<b>Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	613 (28,5)	2.152	598 (27,8)	1,025 [0,932; 1,128]	1,035 [0,906; 1,182]	0,7 [-2,0; 3,4]
0,611							
<b>Anteile der Patienten mit einer Veränderung der Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0 um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
<b>Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	284 (13,2)	2.152	279 (13,0)	1,018 [0,873; 1,187]	1,021 [0,855; 1,219]	0,2 [-1,8; 2,3]
0,821							
<b>Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	307 (14,3)	2.152	352 (16,4)	0,872 [0,758; 1,004]	0,851 [0,721; 1,005]	-2,1 [-4,3; 0,1]
0,057							
<b>Anteile der Patienten mit einer Veränderung der Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ des KDQOL™-36 v.1.0 um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
<b>Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	383 (17,8)	2.152	384 (17,8)	0,997 [0,877; 1,134]	0,997 [0,853; 1,165]	0,0 [-2,4; 2,3]
0,968							
<b>Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>							
DAPA-CKD	2.152	367 (17,1)	2.152	422 (19,6)	0,870 [0,766; 0,987]	0,843 [0,722; 0,984]	-2,6 [-4,9; -0,2]
0,030							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<p>Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Hinsichtlich einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität der Patienten aus DAPA-CKD, gemessen anhand der Verbesserung der einzelnen Domänen des KDQOL™-36 v.1.0 um 15 Punkte, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Bezug auf eine Verschlechterung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand der Verschlechterung der einzelnen Domänen des KDQOL™-36 v.1.0 um 15 Punkte, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC hinsichtlich der Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“. Mit 17,1 % (367 Patienten) haben signifikant weniger Patienten unter Dapagliflozin + SoC eine krankheitsbedingte Verschlechterung ihres alltäglichen Lebens berichtet als unter Placebo + SoC mit 19,6 % (422 Patienten). Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,870 [0,766; 0,987]; p = 0,030). Darüber hinaus zeigt sich kein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf die Verschlechterung der krankheitsspezifischen Lebensqualität.

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

Tabelle 4-81: Zusätzliche Analysen I: Stetige Veränderung der KDQOL™-36 v.1.0-Domänen im Vergleich zu *Baseline* aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

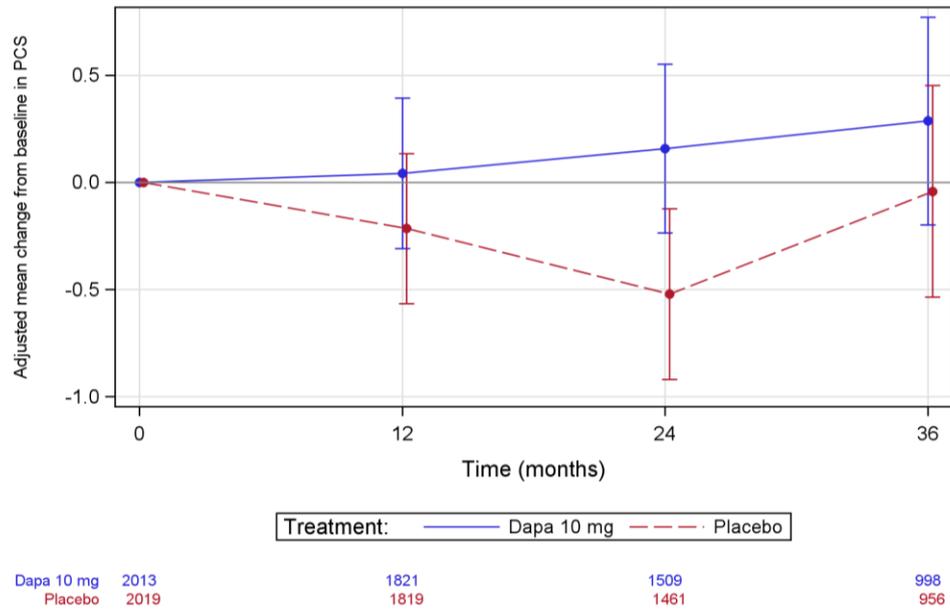
Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
<b>Veränderung der Domäne PCS des KDQOL™-36 v.1.0</b>								
DAPA-CKD	<i>Baseline</i>	2.013/2.152 (93,5)	43,14 (9,48)	- (-)	2.019/2.152 (93,8)	42,64 (9,51)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 12	1.821/2.152 (84,6)	-0,08 (8,51)	0,04 (0,18) [-0,31; 0,39]	1.819/2.152 (84,5)	-0,10 (8,50)	-0,22 (0,18) [-0,57; 0,13]	0,26 (0,25) [-0,24; 0,75] 0,307
	Monat 24	1.509/2.152 (70,1)	0,05 (8,95)	0,16 (0,20) [-0,24; 0,55]	1.461/2.152 (67,9)	-0,36 (9,15)	-0,52 (0,20) [-0,92; -0,12]	0,68 (0,29) [0,12; 1,24] 0,018
	Monat 36	998/2.152 (46,4)	0,15 (8,93)	0,29 (0,25) [-0,20; 0,77]	956/2.152 (44,4)	0,20 (9,80)	-0,04 (0,25) [-0,53; 0,45]	0,33 (0,35) [-0,36; 1,02] 0,352
<b>Veränderung der Domäne MCS des KDQOL™-36 v.1.0</b>								
DAPA-CKD	<i>Baseline</i>	2.013/2.152 (93,5)	49,77 (9,61)	- (-)	2.019/2.152 (93,8)	49,93 (9,64)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 12	1.821/2.152 (84,6)	-0,33 (9,93)	-0,30 (0,20) [-0,70; 0,11]	1.819/2.152 (84,5)	-0,74 (10,21)	-0,64 (0,20) [-1,05; -0,24]	0,35 (0,29) [-0,22; 0,92] 0,228
	Monat 24	1.509/2.152 (70,1)	-0,22 (10,06)	-0,23 (0,22) [-0,67; 0,20]	1.461/2.152 (67,9)	-0,77 (10,55)	-0,81 (0,23) [-1,25; -0,37]	0,58 (0,32) [-0,04; 1,20] 0,067

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

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Monat 36	998/2.152 (46,4)	-0,06 (10,86)	-0,39 (0,28) [-0,94; 0,16]	956/2.152 (44,4)	-0,75 (11,12)	-0,68 (0,29) [-1,24; -0,12]	0,29 (0,40) [-0,49; 1,08] 0,468
<b>Veränderung der Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0</b>								
DAPA-CKD	<i>Baseline</i>	2.013/2.152 (93,5)	68,21 (26,12)	- (-)	2.019/2.152 (93,8)	67,75 (26,18)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 12	1.821/2.152 (84,6)	1,49 (24,07)	1,32 (0,50) [0,34; 2,29]	1.819/2.152 (84,5)	1,61 (24,56)	1,23 (0,50) [0,26; 2,21]	0,08 (0,70) [-1,30; 1,46] 0,905
	Monat 24	1.509/2.152 (70,1)	1,74 (25,40)	1,88 (0,55) [0,80; 2,96]	1.461/2.152 (67,9)	0,87 (25,09)	0,60 (0,56) [-0,49; 1,70]	1,27 (0,78) [-0,26; 2,81] 0,105
	Monat 36	998/2.152 (46,4)	2,30 (25,56)	2,25 (0,67) [0,92; 3,57]	956/2.152 (44,4)	0,90 (27,13)	0,80 (0,69) [-0,54; 2,15]	1,44 (0,96) [-0,45; 3,33] 0,134
<b>Veränderung der Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0</b>								
DAPA-CKD	<i>Baseline</i>	2.013/2.152 (93,5)	82,01 (14,37)	- (-)	2.019/2.152 (93,8)	81,91 (14,20)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 12	1.821/2.152 (84,6)	0,33 (12,62)	0,38 (0,27) [-0,14; 0,90]	1.819/2.152 (84,5)	-0,18 (12,57)	-0,16 (0,27) [-0,68; 0,37]	0,54 (0,38) [-0,20; 1,27] 0,152
	Monat 24	1.509/2.152 (70,1)	0,05 (13,13)	-0,03 (0,30) [-0,63; 0,56]	1.461/2.152 (67,9)	-0,71 (13,61)	-0,92 (0,31) [-1,52; -0,32]	0,89 (0,43) [0,05; 1,74] 0,039

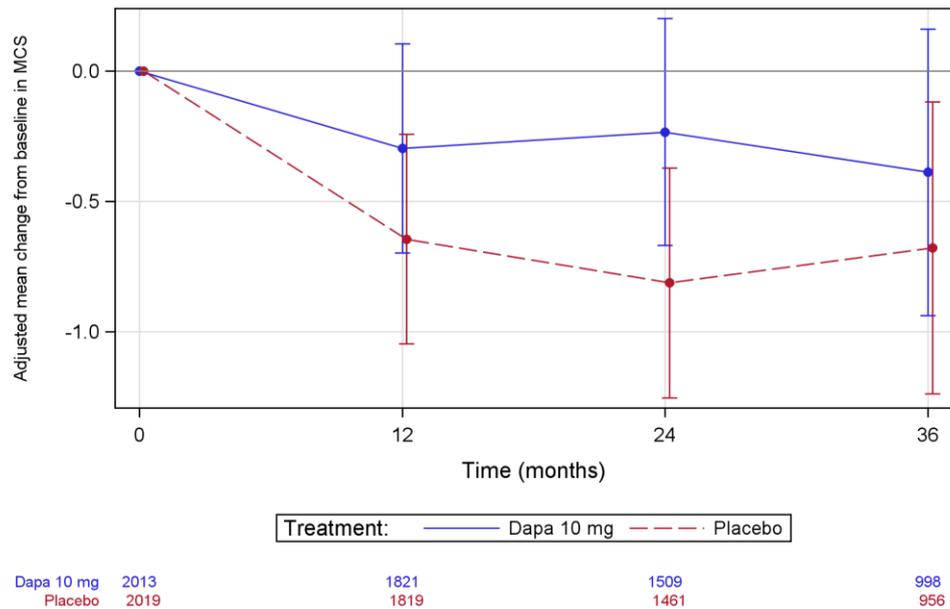
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Monat 36	998/2.152 (46,4)	1,45 (13,79)	1,09 (0,37) [0,37; 1,82]	956/2.152 (44,4)	0,20 (14,66)	0,44 (0,38) [-0,30; 1,18]	0,66 (0,53) [-0,38; 1,69] 0,214
<b>Veränderung der Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ des KDQOL™-36 v.1.0</b>								
DAPA-CKD	<i>Baseline</i>	2.013/2.152 (93,5)	84,29 (16,07)	- (-)	2.019/2.152 (93,8)	84,09 (15,59)	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 12	1.821/2.152 (84,6)	1,37 (14,72)	1,34 (0,30) [0,75; 1,93]	1.819/2.152 (84,5)	0,77 (15,15)	0,62 (0,30) [0,03; 1,21]	0,73 (0,43) [-0,11; 1,56] 0,088
	Monat 24	1.509/2.152 (70,1)	0,70 (15,41)	0,71 (0,35) [0,03; 1,39]	1.461/2.152 (67,9)	-0,12 (16,04)	-0,48 (0,35) [-1,17; 0,20]	1,20 (0,49) [0,23; 2,16] 0,015
	Monat 36	998/2.152 (46,4)	0,14 (15,98)	0,15 (0,43) [-0,70; 0,99]	956/2.152 (44,4)	0,62 (17,37)	0,29 (0,44) [-0,57; 1,14]	-0,14 (0,61) [-1,34; 1,06] 0,821
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>a: Berechnung mittels eines <i>Repeated-Measurements</i>-Modells mit Behandlungsarm, Wert zu <i>Baseline</i>, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsarm als Modellterme. Aus diesem Modell werden auch die p-Werte der Effekte von Visite * Behandlungsarm dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								



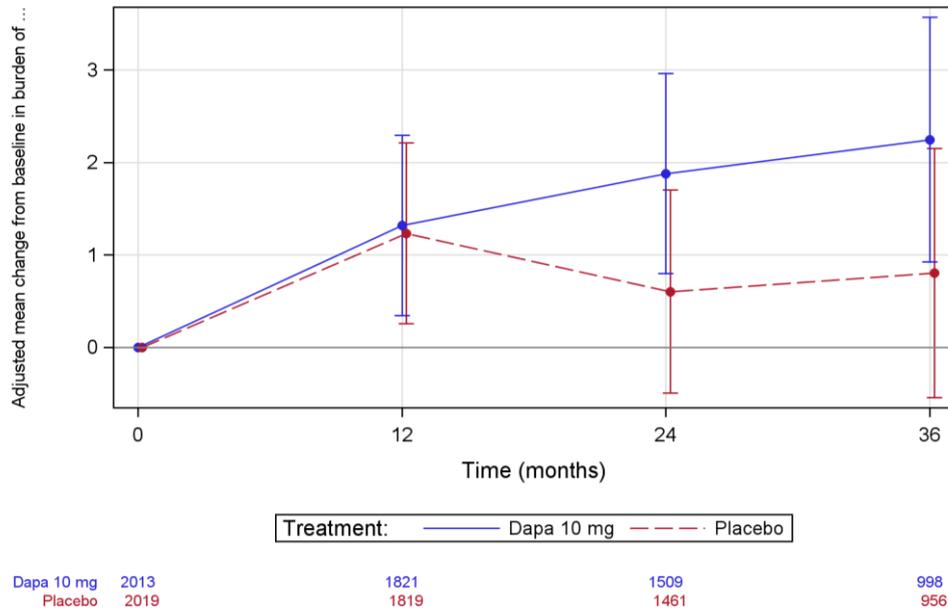
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-33: Stetige Veränderung der Domäne PCS des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD



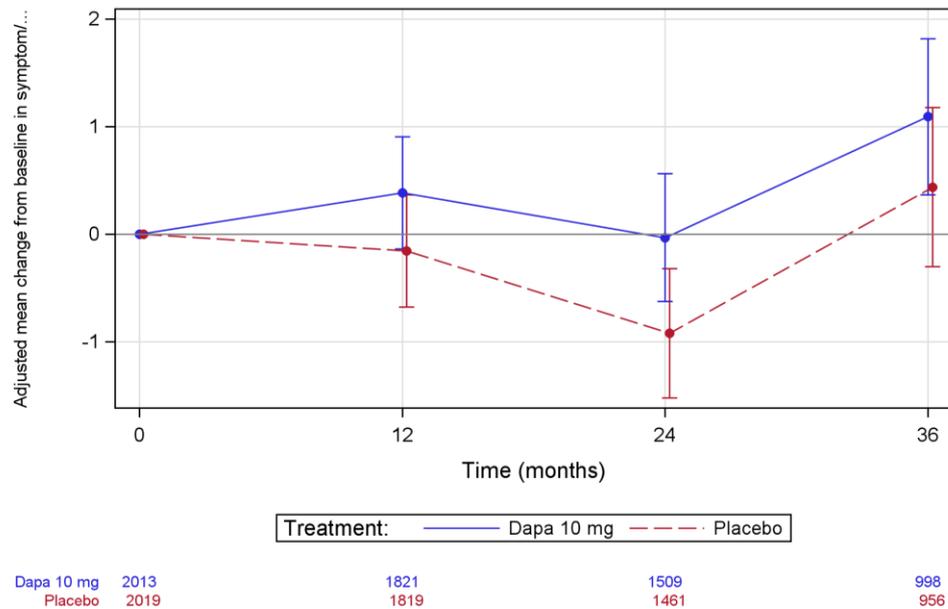
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-34: Stetige Veränderung der Domäne MCS des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD



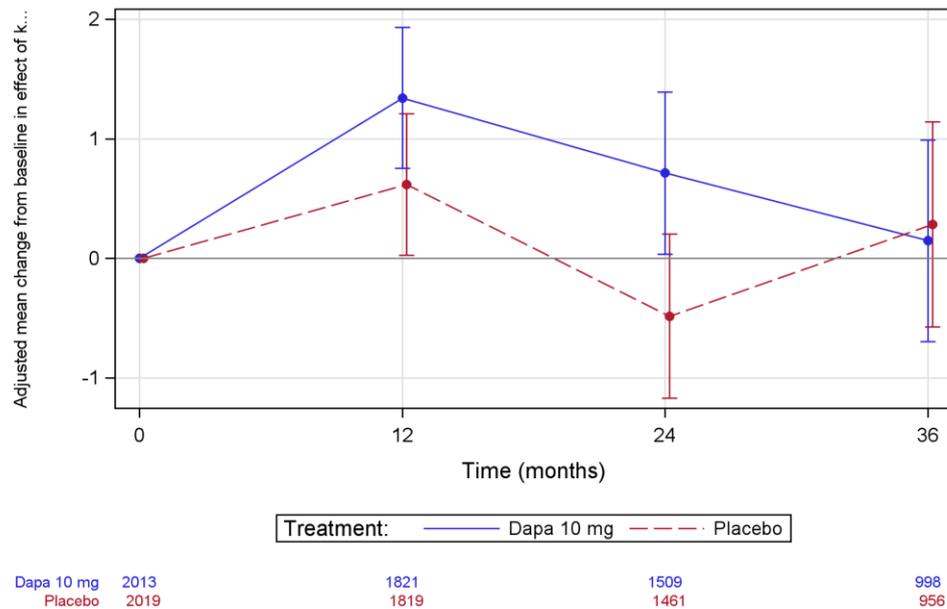
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-35: Stetige Veränderung der Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-36: Stetige Veränderung der Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-37: Stetige Veränderung der Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ des KDQOL™-36 v.1.0 während der Studie DAPA-CKD

Die MMRM-basierte Auswertung der stetigen Veränderung des KDQOL™-36 v.1.0 zeigt über alle Domänen einen numerischen Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC. Für die Domänen PCS, „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ und „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ konnte unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC eine geringfügige Verbesserung gegenüber der *Baseline* beobachtet werden. Der Unterschied in der Veränderung war zu Monat 24 sowohl für die Domäne PCS ( $\Delta$ LS-Mean [95 %-KI]: 0,68 [0,12; 1,24];  $p = 0,018$ ) als auch für die Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ ( $\Delta$ LS-Mean [95 %-KI]: 0,89 [0,05; 1,74];  $p = 0,039$ ) statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC. Unter der Behandlung mit Placebo + SoC trat in diesen Domänen hingegen keine Verbesserung bzw. eine geringfügige Verschlechterung auf.

In der Domäne MCS konnte unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC eine Verschlechterung im Vergleich zur *Baseline* beobachtet werden, die im Kontrollarm jedoch stärker ausfiel, sodass auch hier ein numerischer Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC vorliegt.

Für die Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ zeigte sich unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zu Monat 12 zunächst ebenfalls eine Verbesserung gegenüber der *Baseline*. Anschließend verschlechterten sich die Werte bis Monat 36 allerdings wieder. Im Kontrollarm konnte ein ähnlicher Verlauf beobachtet werden. Bis Monat 12 konnte eine leichte Verbesserung der Werte (statistisch signifikant geringfügiger als unter Dapagliflozin + SoC ( $\Delta$ LS-Mean [95 %-KI]: 1,20 [0,23; 2,16];  $p = 0,015$ )) und eine anschließende Verschlechterung der Werte bis Monat 24 beobachtet werden. Bis Monat 36 normalisierten sich die Werte wieder.

*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.*

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 nur auf der DAPA-CKD Studie beruht.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen

##### 4.3.1.3.1.4.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
DAPA-CKD	<p>Dargestellt werden die UE, die im SAS sowohl während der Behandlung als auch in der Nachbeobachtung 30 Tage nach der letzten Behandlung aufgetreten sind.</p> <p><u>Übersicht Gesamtraten UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil Patienten mit min. einem UE jeglichen Grades</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem nicht-schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem SUE</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten zu UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung der Gesamtraten unter Berücksichtigung der krankheitsbezogenen Ereignisse, die bereits im Rahmen der Wirksamkeit erfasst sein konnten und folglich die Interpretation erschweren würden. Daher wurden renale UE, die <i>a priori</i> als UE von speziellem Interesse definiert und im Studienbericht unter Tabelle 14.3.14 gelistet waren, als krankheitsbezogene UE bei der Auswertung berücksichtigt.</li> </ul> <p><u>UE von speziellem Interesse (UESI)</u></p> <p>Zudem werden die Raten an Patienten mit folgenden UE von speziellem Interesse differenziert nach Schweregraden (UESI, nicht-schwere UESI, schwere UESI und SUESI) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volumenmangel</li> <li>- Renale Ereignisse</li> <li>- Schwere Hypoglykämien</li> <li>- Frakturen</li> <li>- Diabetische Ketoazidosen</li> <li>- UE, die eine Infektion im Genitalbereich anzeigen oder eine nekrotisierende Fasciitis</li> <li>- UE, die zu einer Amputation führen</li> <li>- UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die im Zusammenhang zum diabetischen Fuß stehen</li> <li>• Erkrankungen des Nervensystems</li> <li>• Vaskuläre UE</li> <li>• Wunden und Infektionen</li> <li>• Volumenmangel</li> </ul> </li> </ul> <p>Eine Auflistung nach PT zu den UE von speziellem Interesse ist im Studienbericht in Tabelle 14.3.14 zu finden.</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE jeglichen Grades nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</li> <li>- Schwere UE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</li> <li>- SUE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</li> <li>- Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten</li> </ul>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auftreten von unerwünschten Ereignissen 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
DAPA-CKD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig/Hoch <sup>a</sup>
a: Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; Einstufung des Verzerrungspotenzials als niedrig für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die Studie DAPA-CKD ist eine doppelt verblindete Studie. Daher waren sowohl die Patienten, die ihre krankheitsspezifische Lebensqualität bewerteten, als auch die behandelnden Prüfarzte verblindet.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der SAS-Population, welche sämtliche randomisierten Teilnehmer umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation entspricht bei der DAPA-CKD Studie nahezu 100 % der ITT-Population (je Studienarm 2.149 von 2.152 Patienten).

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur Studie DAPA-CKD beschreiben die Erhebung, Analyse und Darstellung der Ergebnisse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes transparent, übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Die mediane Expositionsdauer war in zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug im Dapagliflozin + SoC-Arm 27,3 Monate und im Placebo + SoC-Arm 27,0 Monate. Während der Studie wurden alle SUE, UESI und UE, die zum Studienabbruch oder zum Tod führten, systematisch erfasst. Nicht-schwerwiegende UE wurden erfasst, wenn sie als UESI eingestuft wurden, sie potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, sie zum Abbruch der Therapie oder zu einer Dosisreduktion führten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial zum Auftreten von nicht-schwerwiegenden Ereignissen als *hoch* und das der SUE, UESI, UE, die zum Therapieabbruch geführt haben und der UE, die zum Tod geführt haben in der Studie DAPA-CKD als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades</b>							
DAPA-CKD	2.149	1.241 (57,7)	2.149	1.306 (60,8)	0,950 [0,904; 0,999]	0,882 [0,781; 0,996]	-3,0 [-6,0; 0,0]
0,044							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE</b>							
DAPA-CKD	2.149	1.132 (52,7)	2.149	1.191 (55,4)	0,950 [0,899; 1,004]	0,895 [0,794; 1,009]	-2,7 [-5,8; 0,3]
0,071							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE</b>							
DAPA-CKD	2.149	348 (16,2)	2.149	371 (17,3)	0,938 [0,821; 1,072]	0,926 [0,789; 1,087]	-1,1 [-3,3; 1,2]
0,347							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE</b>							
DAPA-CKD	2.149	594 (27,6)	2.149	674 (31,4)	0,881 [0,803; 0,967]	0,836 [0,733; 0,953]	-3,7 [-6,5; -1,0]
0,007							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat</b>							
DAPA-CKD	2.149	118 (5,5)	2.149	123 (5,7)	0,959 [0,751; 1,226]	0,957 [0,738; 1,241]	-0,2 [-1,7; 1,2]
0,740							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat</b>							
DAPA-CKD	2.149	63 (2,9)	2.149	71 (3,3)	0,887 [0,635; 1,239]	0,884 [0,626; 1,248]	-0,4 [-1,5; 0,7]
0,483							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat</b>							
DAPA-CKD	2.149	73 (3,4)	2.149	100 (4,7)	0,730 [0,543; 0,981]	0,721 [0,530; 0,980]	-1,3 [-2,5; 0,0]
0,036							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Tabelle 4-85: Zusätzliche Analysen – Gesamtraten UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE</b>							
DAPA-CKD	2.149	1.220 (56,8)	2.149	1287 (59,9)	0,948 [0,901; 0,997]	0,880 [0,779; 0,993]	-3,1 [-6,1; -0,1]
0,038							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE</b>							
DAPA-CKD	2.149	336 (15,6)	2.149	350 (16,3)	0,960 [0,837; 1,101]	0,953 [0,809; 1,122]	-0,7 [-2,9; 1,6]
0,560							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>							
DAPA-CKD	2.149	579 (26,9)	2.149	656 (30,5)	0,883 [0,803; 0,970]	0,839 [0,735; 0,958]	-3,6 [-6,3; -0,8]
0,009							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Unter Dapagliflozin + SoC trat bei 57,7 % der Patienten und bei 60,8 % der Patienten unter Placebo + SoC ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,950 [0,904; 0,999]; p = 0,044). Der Ausschluss von krankheitsbezogenen UE (Tabelle 4-85) bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,948 [0,901; 0,779]; p = 0,038).

Bezüglich des Auftretens nicht-schwerer UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,950 [0,899; 1,004]; p = 0,071).

Auch bezüglich des Auftretens schwerer UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,938 [0,821; 1,072];  $p = 0,347$ ). Dies wird durch die Analyse unter Ausschluss der krankheitsbedingten schweren UE (Tabelle 4-85) bestätigt (RR [95 %-KI]: 0,960 [0,837; 1,101];  $p = 0,560$ ).

Unter Dapagliflozin + SoC trat bei 27,6 % der Patienten und unter Placebo + SoC bei 31,4 % der Patienten ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,881 [0,803; 0,967];  $p = 0,007$ ). Der Ausschluss von krankheitsbezogenen SUE (Tabelle 4-85) bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,883 [0,803; 0,970];  $p = 0,009$ ).

Bezüglich des Auftretens von UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,959 [0,751; 1,226];  $p = 0,740$ ). Auch bezüglich des Auftretens von SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,887 [0,635; 1,239];  $p = 0,483$ ).

Bezüglich des Auftretens von UE, die zum Tod geführt haben, liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,730 [0,530; 0,981];  $p = 0,036$ ). Mit 4,7 % sind dabei unter Placebo + SoC signifikant mehr Patienten an einem UE verstorben als unter Dapagliflozin + SoC mit 3,4 % der Patienten.

Detaildarstellung der UESI aus der Studie DAPA-CKD

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Auftreten von UESI aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“</b>							
UESI	2.149	120 (5,6)	2.149	84 (3,9)	1,429 [1,088; 1,876]	1,454 [1,093; 1,934]	1,7 [0,4; 3,0]
					0,010		
Nicht-schwere UESI	2.149	116 (5,4)	2.149	78 (3,6)	1,487 [1,123; 1,969]	1,515 [1,130; 2,032]	1,8 [0,5; 3,1]
					0,005		
Schwere UESI	2.149	7 (0,3)	2.149	6 (0,3)	1,167 [0,393; 3,466]	1,167 [0,392; 3,479]	0,0 [-0,3; 0,4]
					0,781 <sup>d</sup>		
SUESI	2.149	16 (0,7)	2.149	15 (0,7)	1,067 [0,529; 2,152]	1,067 [0,526; 2,164]	0,0 [-0,5; 0,6]
					0,857		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“</b>							
UESI	2.149	144 (6,7)	2.149	169 (7,9)	0,852 [0,688; 1,055]	0,841 [0,668; 1,060]	-1,2 [-2,8; 0,4]
					0,142		
Nicht-schwere UESI	2.149	111 (5,2)	2.149	128 (6,0)	0,867 [0,677; 1,110]	0,860 [0,662; 1,117]	-0,8 [-2,2; 0,6]
					0,258		
Schwere UESI	2.149	37 (1,7)	2.149	47 (2,2)	0,787 [0,514; 1,206]	0,784 [0,507; 1,210]	-0,5 [-1,3; 0,4]
					0,271		
SUESI	2.149	54 (2,5)	2.149	69 (3,2)	0,783 [0,551; 1,112]	0,777 [0,541; 1,115]	-0,7 [-1,7; 0,3]
					0,170		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Schwere Hypoglykämien“</b>							
UESI	2.149	14 (0,7)	2.149	28 (1,3)	0,500	0,497	-0,7
					[0,264; 0,947]	[0,261; 0,946]	[-1,3; 0,0]
					0,030		
Nicht-schwere UESI	2.149	7 (0,3)	2.149	16 (0,7)	0,438	0,436	-0,4
					[0,180; 1,061]	[0,179; 1,061]	[-0,9; 0,1]
					0,060		
Schwere UESI	2.149	8 (0,4)	2.149	13 (0,6)	0,615	0,614	-0,2
					[0,256; 1,482]	[0,254; 1,484]	[-0,7; 0,2]
					0,274		
SUESI	2.149	6 (0,3)	2.149	14 (0,7)	0,429	0,427	-0,4
					[0,165; 1,113]	[0,164; 1,113]	[-0,8; 0,1]
					0,073		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“</b>							
UESI	2.149	83 (3,9)	2.149	61 (2,8)	1,361	1,375	1,0
					[0,983; 1,883]	[0,983; 1,924]	[-0,1; 2,1]
					0,062		
Nicht-schwere UESI	2.149	69 (3,2)	2.149	55 (2,6)	1,255	1,263	0,7
					[0,885; 1,779]	[0,882; 1,809]	[-0,4; 1,7]
					0,202		
Schwere UESI	2.149	15 (0,7)	2.149	8 (0,4)	1,875	1,881	0,3
					[0,797; 4,413]	[0,796; 4,446]	[-0,2; 0,8]
					0,143		
SUESI	2.149	39 (1,8)	2.149	25 (1,2)	1,560	1,570	0,7
					[0,948; 2,568]	[0,947; 2,604]	[-0,1; 1,4]
					0,078		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“</b>							
UESI	2.149	0 (0)	2.149	2 (0,1)	0,200 <sup>e</sup>	0,200 <sup>e</sup>	-0,1
					[0,010; 4,163]	[0,010; 4,164]	[-0,3; 0,1]
					0,500 <sup>d</sup>		
Nicht-schwere UESI	2.149	0 (0)	2.149	1 (0,0)	0,333 <sup>e</sup>	0,333 <sup>e</sup>	0
					[0,014; 8,179]	[0,014; 8,183]	[-0,2; 0,1]
					1,000 <sup>d</sup>		
Schwere UESI	2.149	0 (0)	2.149	1 (0,0)	0,333 <sup>e</sup>	0,333 <sup>e</sup>	0
					[0,014; 8,179]	[0,014; 8,183]	[-0,2; 0,1]

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
					1,000 <sup>d</sup>		
SUESI	2.149	0 (0)	2.149	2 (0,1)	0,200 <sup>e</sup> [0,010; 4,163]	0,200 <sup>e</sup> [0,010; 4,164]	-0,1 [-0,3; 0,1]
					0,500 <sup>d</sup>		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder eine nekrotisierende Fasciitis anzeigen“</b>							
UESI	2.149	5 (0,2)	2.149	3 (0,1)	1,667 [0,399; 6,965]	1,668 [0,398; 6,989]	0,1 [-0,2; 0,4]
					0,726 <sup>d</sup>		
Nicht-schwere UESI	2.149	2 (0,1)	2.149	3 (0,1)	0,667 [0,112; 3,986]	0,666 [0,111; 3,992]	-0,0 [-0,3; 0,2]
					1,000 <sup>d</sup>		
Schwere UESI	2.149	3 (0,1)	2.149	0 (0,0)	7,000 <sup>e</sup> [0,362; 135,435]	7,010 <sup>e</sup> [0,362; 135,788]	0,1 [-0,1; 0,3]
					0,250 <sup>d</sup>		
SUESI	2.149	3 (0,1)	2.149	3 (0,1)	1,000 [0,202; 4,949]	1,000 [0,202; 4,960]	0,0 [-0,3; 0,3]
					1,000 <sup>d</sup>		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führen“</b>							
UESI	2.149	31 (1,4)	2.149	33 (1,5)	0,939 [0,577; 1,528]	0,939 [0,573; 1,538]	-0,1 [-0,9; 0,7]
					0,801		
Nicht-schwere UESI	2.149	14 (0,7)	2.149	20 (0,9)	0,700 [0,355; 1,382]	0,698 [0,352; 1,386]	-0,3 [-0,9; 0,3]
					0,302		
Schwere UESI	2.149	20 (0,9)	2.149	17 (0,8)	1,176 [0,618; 2,240]	1,178 [0,615; 2,255]	0,1 [-0,5; 0,7]
					0,620		
SUESI	2.149	29 (1,3)	2.149	32 (1,5)	0,906 [0,550; 1,493]	0,905 [0,546; 1,501]	-0,1 [-0,9; 0,6]
					0,699		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“</b>							
UESI	2.149	212 (9,9)	2.149	186 (8,7)	1,140 [0,945; 1,375]	1,155 [0,939; 1,420]	1,2 [-0,6; 3,0]
					0,171		
Nicht-schwere UESI	2.149	191 (8,9)	2.149	167 (7,8)	1,144 [0,937; 1,395]	1,158 [0,932; 1,438]	1,1 [-0,6; 2,8]
					0,185		
Schwere UESI	2.149	29 (1,3)	2.149	29 (1,3)	1,000 [0,600; 1,667]	1,000 [0,596; 1,679]	0,0 [-0,7; 0,7]
					1,000		
SUESI	2.149	72 (3,4)	2.149	74 (3,4)	0,973 [0,707; 1,338]	0,972 [0,699; 1,352]	-0,1 [-1,2; 1,0]
					0,866		
<b>Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „UE, die im Zusammenhang zum diabetischen Fuß stehen“</b>							
UESI	2.149	93 (4,3)	2.149	103 (4,8)	0,903 [0,687; 1,187]	0,899 [0,674; 1,197]	-0,5 [-1,8; 0,8]
					0,465		
Nicht-schwere UESI	2.149	80 (3,7)	2.149	94 (4,4)	0,851 [0,635; 1,140]	0,845 [0,624; 1,146]	-0,7 [-1,9; 0,6]
					0,279		
Schwere UESI	2.149	19 (0,9)	2.149	18 (0,8)	1,056 [0,556; 2,006]	1,056 [0,553; 2,018]	0,0 [-0,6; 0,6]
					0,869		
SUESI	2.149	49 (2,3)	2.149	52 (2,4)	0,942 [0,641; 1,386]	0,941 [0,634; 1,397]	-0,1 [-1,1; 0,8]
					0,763		
<b>Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „Erkrankungen des Nervensystems“</b>							
UESI	2.149	28 (1,3)	2.149	29 (1,3)	0,966 [0,576; 1,617]	0,965 [0,572; 1,628]	-0,0 [-0,8; 0,7]
					0,894		
Nicht-schwere UESI	2.149	28 (1,3)	2.149	28 (1,3)	1,000 [0,594; 1,683]	1,000 [0,590; 1,694]	0,0 [-0,7; 0,7]
					1,000		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
Schwere UESI	2.149	0 (0)	2.149	1 (0,0)	0,333 <sup>e</sup> [0,014; 8,178]	0,333 <sup>e</sup> [0,014; 8,183]	-0,0 [-0,2; 0,1]
1,000 <sup>d</sup>							
SUESI	2.149	1 (0,0)	2.149	0 (0)	3,000 <sup>e</sup> [0,122; 73,601]	0,333 <sup>e</sup> [0,122; 73,718]	0,0 [-0,1; 0,2]
1,000 <sup>d</sup>							
<b>Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „Vaskuläre UE“</b>							
UESI	2.149	30 (1,4)	2.149	31 (1,4)	0,968 [0,588; 1,593]	0,967 [0,583; 1,604]	-0,0 [-0,8; 0,7]
0,897							
Nicht-schwere UESI	2.149	24 (1,1)	2.149	21 (1,0)	1,143 [0,638; 2,046]	1,144 [0,635; 2,062]	0,1 [-0,5; 0,8]
0,653							
Schwere UESI	2.149	7 (0,3)	2.149	10 (0,5)	0,700 [0,267; 1,836]	0,699 [0,266; 1,840]	-0,1 [-0,6; 0,3]
0,466							
SUESI	2.149	13 (0,6)	2.149	18 (0,8)	0,722 [0,355; 1,470]	0,721 [0,352; 1,474]	-0,2 [-0,8; 0,3]
0,367							
<b>Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „Wunden und Infektionen“</b>							
UESI	2.149	18 (0,8)	2.149	12 (0,6)	1,500 [0,724; 3,106]	1,504 [0,723; 3,130]	0,3 [-0,3; 0,8]
0,272							
Nicht-schwere UESI	2.149	16 (0,7)	2.149	12 (0,6)	1,333 [0,632; 2,812]	1,336 [0,630; 2,830]	0,2 [-0,3; 0,7]
0,448							
Schwere UESI	2.149	2 (0,1)	2.149	0 (0)	5,000 <sup>e</sup> [0,240; 104,085]	5,005 <sup>e</sup> [0,240; 104,305]	0,1 [-0,1; 0,3]
0,500 <sup>d</sup>							
SUESI	2.149	7 (0,3)	2.149	2 (0,1)	3,500 [0,728; 16,829]	3,508 [0,728; 16,907]	0,2 [-0,1; 0,6]
0,176 <sup>d</sup>							

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<b>Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „Volumenmangel“</b>							
UESI	2.149	54 (2,5)	2.149	33 (1,5)	1,636 [1,066; 2,513]	1,653 [1,067; 2,559]	1,0 [0,1; 1,9]
					0,023		
Nicht-schwere UESI	2.149	52 (2,4)	2.149	32 (1,5)	1,625 [1,050; 2,514]	1,640 [1,052; 2,559]	0,9 [0,1; 1,8]
					0,028		
Schwere UESI	2.149	3 (0,1)	2.149	1 (0,0)	3,000 [0,312; 28,818]	3,003 [0,312; 28,890]	0,1 [-0,1; 0,3]
					0,625 <sup>d</sup>		
SUESI	2.149	4 (0,2)	2.149	7 (0,3)	0,571 [0,168; 1,949]	0,571 [0,167; 1,952]	-0,1 [-0,5; 0,2]
					0,365		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden *Baseline*-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der *Chi*<sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte *Fisher's* Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.

b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.

c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt.

c: Der p-Wert bezieht sich auf das OR und wurde anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt.

d: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt.

e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Hinsichtlich des UESI „Volumenmangel“ trat bei 5,6 % der Patienten im Interventionsarm unter Dapagliflozin + SoC und bei 3,9 % der Patienten in der Kontrollgruppe unter Placebo + SoC ein Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 1,429 [1,088; 1,876]; p = 0,010). Auch für nicht-schwere Ereignisse des UESI „Volumenmangel“ zeigten mehr Patienten unter Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ein Ereignis (RR [95 %-KI]: 1,487 [1,123; 1,969]; p = 0,005). Das Ergebnis ist jeweils statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant. Bezüglich schwerer UESI (RR [95 %-KI]: 1,167 [0,393; 3,466]; p = 0,625) und SUESI (RR [95 %-KI]: 1,067 [0,529; 5,152]; p = 0,857) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Bezüglich des Auftretens des UESI „Renale Ereignisse“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,852 [0,688; 1,055];  $p = 0,142$ ). Auch bezüglich der Schwere der Ereignisse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hinsichtlich des UESI „Schwere Hypoglykämie“ trat bei 0,7 % der Patienten im Interventionsarm unter Dapagliflozin + SoC und bei 1,3 % der Patienten in der Kontrollgruppe unter Placebo + SoC ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,500 [0,264; 0,947];  $p = 0,030$ ). Bei der Auswertung der UESI „Schwere Hypoglykämie“ nach Schweregrad lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifizieren.

Auch bezüglich des Auftretens des UESI „Frakturen“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 1,361 [0,983; 1,883];  $p = 0,202$ ). Dies wird durch die Analysen nach Schweregrad der Ereignisse bestätigt.

Bezüglich des Auftretens des UESI „Diabetische Ketoazidosen“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,200 [0,010; 4,163];  $p = 0,501$ ). Auch bezüglich der Schwere der Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich des Auftretens des UESI „UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder eine nekrotische Fasciitis anzeigen“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 1,667 [0,399; 6,965];  $p = 0,726$ ). Dies wird anhand der Analysen zum Schweregrad der Ereignisse bestätigt.

Bezüglich des Auftretens der UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,939 [0,577; 1,528];  $p = 0,801$ ). Auch bezüglich der Schwere der Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich des Auftretens der UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 1,140 [0,945; 1,375];  $p = 0,171$ ). Auch bezüglich der Schwere der Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zu den UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ wurden zudem Analysen der Subkategorien „UE, die im Zusammenhang zum diabetischen Fuß stehen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Vaskuläre UE“, „Wunden und Infektionen“ und „Volumenmangel“ durchgeführt. Bis auf die Analysen zu „Volumenmangel“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Analyse der Subkategorie „Volumenmangel“ zeigten sich häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,636 [1,066; 2,513];  $p = 0,023$ ). Bei der Analyse nach Schweregrad der Ereignisse konnte beobachtet werden, dass dieser signifikante Unterschied hauptsächlich auf nicht-schweren Ereignissen beruht (RR [95 %-KI]: 1,625 [1,050; 2,154];  $p = 0,028$ ). Bezüglich schwerer Ereignisse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Unterschiede hinsichtlich des UE „Volumenmangel“ als Subkategorie der „UE, die im Zusammenhang zum diabetischen Fuß stehen“ sind demnach nicht als klinisch relevant einzustufen.

#### Detaildarstellung der UE aus der Studie DAPA-CKD nach SOC und PT

In der nachfolgenden Tabelle 4-87 sind die UE der Studie DAPA-CKD nach SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
Jegliche PT	2.149	45 (2,1)	2.149	76 (3,5)	0,592 [0,412; 0,852]	0,583 [0,402; 0,848]	-1,4 [-2,5; -0,4]
0,004							
Anämie	2.149	14 (0,7)	2.149	31 (1,4)	0,452 [0,241; 0,846]	0,448 [0,238; 0,845]	-0,8 [-1,4; -0,1]
0,011							
Nephrogene Anämie	2.149	13 (0,6)	2.149	24 (1,1)	0,542 [0,277; 1,061]	0,539 [0,274; 1,061]	-0,5 [-1,1; 0,1]
0,069							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	170 (7,9)	2.149	239 (11,1)	0,711 [0,590; 0,858]	0,686 [0,558; 0,844]	-3,2 [-5,0; -1,4]
< 0,001							
Akuter Myokardinfarkt	2.149	28 (1,3)	2.149	39 (1,8)	0,718 [0,443; 1,162]	0,714 [0,438; 1,165]	-0,5 [-1,3; 0,3]
0,176							
Angina pectoris instabil	2.149	14 (0,7)	2.149	26 (1,2)	0,538 [0,282; 1,028]	0,535 [0,279; 1,028]	-0,6 [-1,2; 0,1]
0,057							
Vorhofflimmern	2.149	12 (0,6)	2.149	30 (1,4)	0,400 [0,205; 0,779]	0,397 [0,203; 0,777]	-0,8 [-1,5; -0,2]
0,005							
Herzinsuffizienz	2.149	42 (2,0)	2.149	54 (2,5)	0,778 [0,522; 1,159]	0,773 [0,514; 1,163]	-0,6 [-1,5; 0,4]
0,216							
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>							
Jegliche PT	2.149	24 (1,1)	2.149	21 (1,0)	1,143 [0,638; 2,046]	1,144 [0,635; 2,062]	0,1 [-0,5; 0,8]
0,653							
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	72 (3,4)	2.149	76 (3,5)	0,947 [0,690; 1,300]	0,946 [0,681; 1,313]	-0,2 [-1,3; 1,0]
0,738							
Katarakt	2.149	26 (1,2)	2.149	22 (1,0)	1,182 [0,672; 2,079]	1,184 [0,669; 2,096]	0,2 [-0,5; 0,9]
0,562							
<b>SOC: Gastrointestinale Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	205 (9,5)	2.149	197 (9,2)	1,041 [0,864; 1,254]	1,045 [0,851; 1,283]	0,4 [-1,4; 2,2]
0,675							
Diarrhö	2.149	47 (2,2)	2.149	39 (1,8)	1,205 [0,792; 1,835]	1,210 [0,788; 1,857]	0,4 [-0,5; 1,3]
0,384							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
Jegliche PT	2.149	122 (5,7)	2.149	133 (6,2)	0,917 [0,723; 1,164]	0,912 [0,708; 1,175]	-0,5 [-2,0; 0,9]
0,478							
Oedem peripher	2.149	52 (2,4)	2.149	61 (2,8)	0,852 [0,592; 1,228]	0,849 [0,583; 1,235]	-0,4 [-1,4; 0,6]
0,391							
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	33 (1,5)	2.149	27 (1,3)	1,222 [0,738; 2,025]	1,226 [0,734; 2,046]	0,3 [-0,5; 1,0]
0,435							
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	463 (21,5)	2.149	479 (22,3)	0,967 [0,863; 1,082]	0,957 [0,829; 1,106]	-0,7 [-3,3; 1,8]
0,555							
Bronchitis	2.149	25 (1,2)	2.149	30 (1,4)	0,833 [0,492; 1,412]	0,831 [0,487; 1,418]	-0,2 [-1,0; 0,5]
0,497							
Zellulitis	2.149	29 (1,3)	2.149	34 (1,6)	0,853 [0,522; 1,395]	0,851 [0,517; 1,402]	-0,2 [-1,0; 0,5]
0,526							
Gastroenteritis	2.149	15 (0,7)	2.149	26 (1,2)	0,577 [0,306; 1,086]	0,574 [0,303; 1,087]	-0,5 [-1,1; 0,1]
0,084							
Influenza	2.149	21 (1,0)	2.149	26 (1,2)	0,808 [0,456; 1,431]	0,806 [0,452; 1,437]	-0,2 [-0,9; 0,4]
0,463							
Nasopharyngitis	2.149	88 (4,1)	2.149	77 (3,6)	1,143 [0,847; 1,543]	1,149 [0,841; 1,569]	0,5 [-0,7; 1,7]
0,383							
Lungen-entzündung	2.149	48 (2,2)	2.149	68 (3,2)	0,706 [0,490; 1,016]	0,699 [0,481; 1,017]	-0,9 [-1,9; 0,1]
0,060							
Infektion der oberen Atemwege	2.149	28 (1,3)	2.149	20 (0,9)	1,400 [0,791; 2,477]	1,405 [0,789; 2,502]	0,4 [-0,3; 1,0]
0,246							

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Harnwegs- infektion	2.149	89 (4,1)	2.149	86 (4,0)	1,035	1,036	0,1
					[0,774; 1,383]	[0,766; 1,403]	[-1,1; 1,4]
p-Wert <sup>c</sup>							
0,817							
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
Jegliche PT	2.149	166 (7,7)	2.149	168 (7,8)	0,988	0,987	-0,1
					[0,804; 1,214]	[0,790; 1,234]	[-1,7; 1,6]
0,909							
<b>SOC: Untersuchungen</b>							
Jegliche PT	2.149	116 (5,4)	2.149	143 (6,7)	0,811	0,800	-1,3
					[0,640; 1,029]	[0,622; 1,030]	[-2,7; 0,2]
0,084							
Kreatinin im Blut erhöht	2.149	27 (1,3)	2.149	28 (1,3)	0,964	0,964	-0,0
					[0,570; 1,631]	[0,566; 1,641]	[-0,8; 0,7]
0,892							
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2.149	38 (1,8)	2.149	64 (3,0)	0,594	0,586	-1,2
					[0,399; 0,883]	[0,391; 0,880]	[-2,2; -0,3]
0,009							
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
Jegliche PT	2.149	290 (13,5)	2.149	347 (16,1)	0,836	0,810	-2,7
					[0,724; 0,965]	[0,684; 0,959]	[-4,8; -0,5]
0,014							
Diabetes mellitus	2.149	21 (1,0)	2.149	38 (1,8)	0,553	0,548	-0,8
					[0,325; 0,938]	[0,321; 0,937]	[-1,5; -0,0]
0,026							
Hyperglykämie	2.149	14 (0,7)	2.149	28 (1,3)	0,500	0,497	-0,7
					[0,264; 0,947]	[0,261; 0,946]	[-1,3; -0,0]
0,030							
Hyperkaliämie	2.149	54 (2,5)	2.149	57 (2,7)	0,947	0,946	-0,1
					[0,656; 1,368]	[0,649; 1,379]	[-1,1; 0,9]
0,773							
Hypoglykämie	2.149	78 (3,6)	2.149	84 (3,9)	0,929	0,926	-0,3
					[0,686; 1,256]	[0,676; 1,268]	[-1,5; 0,9]
0,631							
Hypovolämie	2.149	37 (1,7)	2.149	21 (1,0)	1,762	1,775	0,7
					[1,035; 3,000]	[1,036; 3,043]	[0,0; 1,5]
0,034							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Diabetes mellitus Typ 2	2.149	19 (0,9)	2.149	31 (1,4)	0,613 [0,347; 1,082]	0,609 [0,343; 1,082]	-0,6 [-1,2; 0,1]
					0,088		
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	159 (7,4)	2.149	176 (8,2)	0,903 [0,735; 1,110]	0,896 [0,716; 1,120]	-0,8 [-2,4; 0,9]
					0,333		
Arthralgie	2.149	25 (1,2)	2.149	27 (1,3)	0,926 [0,539; 1,590]	0,925 [0,535; 1,599]	-0,1 [-0,8; 0,6]
					0,780		
Rücken-schmerzen	2.149	42 (2,0)	2.149	52 (2,4)	0,808 [0,540; 1,208]	0,804 [0,533; 1,213]	-0,5 [-1,4; 0,5]
					0,297		
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>							
Jegliche PT	2.149	73 (3,4)	2.149	81 (3,8)	0,901 [0,661; 1,230]	0,898 [0,651; 1,239]	-0,4 [-1,5; 0,8]
					0,512		
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
Jegliche PT	2.149	182 (8,5)	2.149	206 (9,6)	0,883 [0,730; 1,069]	0,873 [0,708; 1,076]	-1,1 [-2,9; 0,6]
					0,201		
Schwindelgefühl	2.149	27 (1,3)	2.149	28 (1,3)	0,964 [0,570; 1,631]	0,964 [0,566; 1,641]	-0,0 [-0,8; 0,7]
					0,892		
Ischämischer Schlaganfall	2.149	21 (1,0)	2.149	22 (1,0)	0,955 [0,527; 1,731]	0,954 [0,523; 1,740]	-0,0 [-0,7; 0,6]
					0,878		
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	29 (1,3)	2.149	38 (1,8)	0,763 [0,472; 1,233]	0,760 [0,467; 1,237]	-0,4 [-1,2; 0,4]
					0,268		
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
Jegliche PT	2.149	289 (13,4)	2.149	320 (14,9)	0,903 [0,779; 1,047]	0,888 [0,748; 1,054]	-1,4 [-3,6; 0,7]
					0,175		
Akute Nieren-schädigung	2.149	74 (3,4)	2.149	81 (3,8)	0,914 [0,670; 1,245]	0,910 [0,660; 1,255]	-0,3 [-1,5; 0,8]

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
					0,567		
Chronische Niereninsuffizienz	2.149	51 (2,4)	2.149	55 (2,6)	0,927	0,926	-0,2
					[0,636; 1,351]	[0,629; 1,361]	[-1,2; 0,8]
					0,694		
Terminale Niereninsuffizienz	2.149	26 (1,2)	2.149	32 (1,5)	0,813	0,810	-0,3
					[0,486; 1,359]	[0,481; 1,364]	[-1,0; 0,5]
					0,428		
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2.149	58 (2,7)	2.149	71 (3,3)	0,817	0,812	-0,6
					[0,580; 1,150]	[0,571; 1,155]	[-1,7; 0,5]
					0,245		
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>							
Jegliche PT	2.149	36 (1,7)	2.149	24 (1,1)	1,500	1,509	0,6
					[0,898; 2,506]	[0,897; 2,537]	[-0,2; 1,3]
					0,119		
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
Jegliche PT	2.149	100 (4,7)	2.149	142 (6,6)	0,704	0,690	-2,0
					[0,549; 0,903]	[0,530; 0,897]	[-3,4; -0,5]
					0,005		
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>							
Jegliche PT	2.149	131 (6,1)	2.149	120 (5,6)	1,092	1,098	0,5
					[0,858; 1,388]	[0,850; 1,417]	[-0,9; 2,0]
					0,474		
Hautulkus	2.149	26 (1,2)	2.149	32 (1,5)	0,813	0,810	-0,3
					[0,486; 1,359]	[0,481; 1,364]	[-1,0; 0,5]
					0,428		
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	189 (8,8)	2.149	172 (8,0)	1,099	1,108	0,8
					[0,902; 1,339]	[0,893; 1,375]	[-0,9; 2,5]
					0,350		
Hypertonie	2.149	69 (3,2)	2.149	63 (2,9)	1,095	1,098	0,3
					[0,782; 1,533]	[0,776; 1,554]	[-0,8; 1,4]
					0,596		
Hypotonie	2.149	47 (2,2)	2.149	28 (1,3)	1,679	1,694	0,9
					[1,055; 2,670]	[1,057; 2,715]	[0,1; 1,7]
					0,027		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der DAPA-CKD Studie traten bei den Patienten beider Behandlungsarme (Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC) am häufigsten UE aus den SOC „Herzerkrankungen“ (7,9 % vs. 11,1 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (21,5 % vs. 22,3 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (13,5 % vs. 16,1 %) und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (13,4 % vs. 14,9 %) auf. Die UE dieser SOC traten mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Auf PT-Ebene ist kein UE mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % aufgetreten.

Hinsichtlich der UE, die sich der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,592 [0,412; 0,852];  $p = 0,004$ ). Dieser signifikante und klinisch relevante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC spiegelt sich auch auf PT-Ebene anhand der UE „Anämie“ wider (RR [95 %-KI]: 0,452 [0,241; 0,846];  $p = 0,011$ ).

Bezüglich der UE, die sich der SOC „Herzerkrankungen“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,711 [0,590; 0,858];  $p < 0,001$ ). Dieser signifikante und klinisch relevante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC spiegelt sich auch auf PT-Ebene anhand der UE „Vorhofflimmern“ wider (RR [95 %-KI]: 0,400 [0,205; 0,779];  $p = 0,005$ ).

Hinsichtlich der UE, die sich der SOC „Untersuchungen“ zuordnen lassen, liegt bezüglich der UE des PT „Glomeruläre Filtrationsrate vermindert“ ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,594 [0,399; 0,883];  $p = 0,009$ ).

Bezüglich der UE, die sich der SOC „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,836 [0,724; 0,965];  $p = 0,014$ ). Dieser signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC spiegelt sich auch auf PT-Ebene anhand des PT „Diabetes mellitus“ (RR [95 %-KI]: 0,553 [0,325; 0,938];  $p = 0,026$ ) sowie anhand des PT „Hyperglykämie“ (RR [95 %-KI]: 0,500 [0,264; 0,947];  $p = 0,030$ ) wider. Bezüglich des PT „Hypovolämie“ traten signifikant häufiger UE unter Dapagliflozin + SoC auf (RR [95 %-KI]: 1,762 [1,035; 3,000];  $p = 0,034$ ). Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant.

Bezüglich der UE, die sich der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,704 [0,549; 0,903];  $p = 0,005$ ).

Hinsichtlich der UE, die sich der SOC „Gefäßerkrankungen“ zuordnen lassen, traten unter Dapagliflozin + SoC häufiger UE des PT „Hypotension“ als unter Placebo + SoC auf (RR [95 %-KI]: 1,679 [1,055; 2,670];  $p = 0,027$ ). Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant.

Für die restlichen UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### Detaildarstellung der schweren UE der Studie DAPA-CKD nach SOC und PT

In der nachfolgenden Tabelle 4-88 sind die schweren UE der Studie DAPA-CKD nach SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	80 (3,7)	2.149	97 (4,5)	0,825 [0,617; 1,102]	0,818 [0,605; 1,107]	-0,8 [-2,0; 0,4]
					0,192		
Akuter Myokardinfarkt	2.149	22 (1,0)	2.149	26 (1,2)	0,846 [0,481; 1,488]	0,845 [0,477; 1,495]	-0,2 [-0,9; 0,5]
					0,562		
Herzinsuffizienz	2.149	16 (0,7)	2.149	26 (1,2)	0,615 [0,331; 1,144]	0,612 [0,328; 1,145]	-0,5 [-1,1; 0,2]
					0,121		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Gastrointestinale Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	28 (1,3)	2.149	21 (1,0)	1,333 [0,760; 2,340]	1,338 [0,757; 2,363]	0,3 [-0,4; 1,0]
0,315							
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	78 (3,6)	2.149	70 (3,3)	1,114 [0,811; 1,530]	1,119 [0,805; 1,553]	0,4 [-0,8; 1,5]
0,503							
Pneumonie	2.149	17 (0,8)	2.149	22 (1,0)	0,773 [0,412; 1,451]	0,771 [0,408; 1,456]	-0,2 [-0,8; 0,4]
0,421							
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
Jegliche PT	2.149	23 (1,1)	2.149	17 (0,8)	1,353 [0,725; 2,525]	1,357 [0,723; 2,547]	0,3 [-0,3; 0,9]
0,341							
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
Jegliche PT	2.149	28 (1,3)	2.149	37 (1,7)	0,757 [0,465; 1,232]	0,754 [0,460; 1,236]	-0,4 [-1,2; 0,4]
0,261							
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>							
Jegliche PT	2.149	33 (1,5)	2.149	31 (1,4)	1,065 [0,654; 1,732]	1,066 [0,650; 1,746]	0,1 [-0,7; 0,9]
0,801							
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
Jegliche PT	2.149	40 (1,9)	2.149	45 (2,1)	0,889 [0,583; 1,355]	0,887 [0,577; 1,363]	-0,2 [-1,1; 0,6]
0,584							
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
Jegliche PT	2.149	73 (3,4)	2.149	87 (4,0)	0,839 [0,618; 1,139]	0,833 [0,607; 1,144]	-0,7 [-1,8; 0,5]
0,259							
Akutes Nieren- schädigung	2.149	24 (1,1)	2.149	20 (0,9)	1,200 [0,665; 2,166]	1,202 [0,662; 2,183]	0,2 [-0,5; 0,8]
0,544							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
Jegliche PT	2.149	20 (0,9)	2.149	30 (1,4)	0,667 [0,380; 1,170]	0,664 [0,376; 1,172]	-0,5 [-1,2; 0,2]
0,155							
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	24 (1,1)	2.149	22 (1,0)	1,091 [0,614; 1,939]	1,092 [0,610; 1,953]	0,1 [-0,6; 0,8]
0,767							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Es sind in der Studie DAPA-CKD keine schweren UE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten.

Für die schweren UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT der Studie DAPA-CKD

In der nachfolgenden Tabelle 4-89 sind die SUE der Studie DAPA-CKD nach SOC und PT dargestellt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	128 (6,0)	2.149	182 (8,5)	0,703 [0,566; 0,875]	0,685 [0,541; 0,865]	-2,5 [-4,1; -0,9]
					0,001		
Akuter Myokardinfarkt	2.149	28 (1,3)	2.149	38 (1,8)	0,737 [0,454; 1,196]	0,733 [0,448; 1,199]	-0,5 [-1,2; 0,3]
					0,215		
Angina pectoris instabil	2.149	12 (0,6)	2.149	22 (1,0)	0,545 [0,271; 1,099]	0,543 [0,268; 1,100]	-0,5 [-1,0; 0,1]
					0,085		
Herzversagen	2.149	35 (1,6)	2.149	48 (2,2)	0,729 [0,474; 1,123]	0,725 [0,467; 1,125]	-0,6 [-1,5; 0,3]
					0,150		
<b>SOC: Gastrointestinale Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	58 (2,7)	2.149	49 (2,3)	1,184 [0,813; 1,723]	1,189 [0,809; 1,747]	0,4 [-0,6; 1,4]
					0,378		
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
Jegliche PT	2.149	25 (1,2)	2.149	31 (1,4)	0,806 [0,478; 1,361]	0,804 [0,473; 1,367]	-0,3 [-1,0; 0,4]
					0,420		
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	171 (8,0)	2.149	180 (8,4)	0,950 [0,777; 1,161]	0,946 [0,760; 1,177]	-0,4 [-2,1; 1,3]
					0,616		
Pneumonie	2.149	36 (1,7)	2.149	58 (2,7)	0,621 [0,411; 0,937]	0,614 [0,403; 0,935]	-1,0 [-1,9; -0,1]
					0,022		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<b>SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
Jegliche PT	2.149	56 (2,6)	2.149	52 (2,4)	1,077 [0,742; 1,563]	1,079 [0,736; 1,581]	0,2 [-0,8; 1,2]
0,697							
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
Jegliche PT	2.149	44 (2,0)	2.149	75 (3,5)	0,587 [0,406; 0,847]	0,578 [0,396; 0,843]	-1,4 [-2,5; -0,4]
0,004							
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	23 (1,1)	2.149	27 (1,3)	0,852 [0,490; 1,481]	0,850 [0,486; 1,488]	-0,2 [-0,9; 0,5]
0,569							
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>							
Jegliche PT	2.149	55 (2,6)	2.149	61 (2,8)	0,902 [0,629; 1,292]	0,899 [0,621; 1,301]	-0,3 [-1,3; 0,7]
0,572							
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
Jegliche PT	2.149	82 (3,8)	2.149	82 (3,8)	1,000 [0,741; 1,350]	1,000 [0,732; 1,366]	0,0 [-1,2; 1,2]
1,000							
Ischämischer Schlaganfall	2.149	21 (1,0)	2.149	22 (1,0)	0,955 [0,527; 1,731]	0,954 [0,523; 1,740]	-0,0 [-0,7; 0,6]
0,878							
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
Jegliche PT	2.149	107 (5,0)	2.149	143 (6,7)	0,748 [0,587; 0,954]	0,735 [0,568; 0,951]	-1,7 [-3,1; -0,2]
0,019							
Akutes Nierenversagen	2.149	36 (1,7)	2.149	44 (2,0)	0,818 [0,529; 1,266]	0,815 [0,523; 1,271]	-0,4 [-1,2; 0,5]
0,367							
Chronische Niereninsuffizienz	2.149	15 (0,7)	2.149	27 (1,3)	0,556 [0,296; 1,041]	0,552 [0,293; 1,041]	-0,6 [-1,2; 0,1]
0,063							
Terminale Niereninsuffizienz	2.149	23 (1,1)	2.149	29 (1,3)	0,793 [0,460; 1,366]	0,791 [0,456; 1,372]	-0,3 [-1,0; 0,4]
0,403							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
Jegliche PT	2.149	35 (1,6)	2.149	51 (2,4)	0,686	0,681	-0,7
					[0,448; 1,051]	[0,441; 1,052]	[-1,6; 0,1]
0,081							
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.149	49 (2,3)	2.149	54 (2,5)	0,907	0,905	-0,2
					[0,619; 1,330]	[0,612; 1,339]	[-1,2; 0,7]
0,618							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Studie DAPA-CKD waren Patienten beider Behandlungsarme (Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC) am häufigsten von SUE aus den SOC „Herzkrankungen“ (6,0 % vs. 8,5 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (8,0 % vs. 8,4 %) und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (5,0 % vs. 6,7 %) betroffen. Die SUE dieser SOC traten mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Auf PT-Ebene ist kein SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  aufgetreten.

Hinsichtlich der SUE der SOC „Herzkrankungen“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,703 [0,566; 0,875]; p = 0,001).

Bezüglich der SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ liegt für UE des PT „Pneumonie“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,621 [0,411; 0,937]; p = 0,022).

Hinsichtlich der SUE der SOC „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,587 [0,406; 0,847]; p = 0,004).

Bezüglich der SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,748 [0,587; 0,954]; p = 0,019).

Für weitere SUE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Deskriptive Darstellung der UE, die die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten nach SOC und PT aus der Studie DAPA-CKD

Tabelle 4-90: UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT (Inzidenz > 0,1 % in mind. einem Behandlungsarm) aus der Studie DAPA-CKD

SOC/PT	Dapagliflozin + SoC N <sup>a</sup> = 2.149 n (%)	Placebo + SoC N <sup>a</sup> = 2.149 n (%)
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>		
Jegliche PT	6 (0,3)	11 (0,5)
Akuter Myokardinfarkt	2 (0,1)	5 (0,2)
Herzinsuffizienz	2 (0,1)	1 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	1 (0,0)	2 (0,1)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>		
Jegliche PT	6 (0,3)	4 (0,2)
Diarrhoe	4 (0,2)	3 (0,1)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Jegliche PT	0 (0,0)	2 (0,1)
Asthenie	0 (0,0)	2 (0,1)
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Jegliche PT	1 (0,0)	2 (0,1)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Jegliche PT	24 (1,1)	9 (0,4)
Osteomyelitis	2 (0,1)	0 (0,0)
Pneumonie	0 (0,0)	3 (0,1)
Harnwegsinfektion	7 (0,3)	3 (0,1)
Vulvovaginale Pilzinfektion	2 (0,1)	0 (0,0)
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Jegliche PT	0 (0,0)	4 (0,2)
<b>SOC: Untersuchungen</b>		
Jegliche PT	12 (0,6)	11 (0,5)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,1)	1 (0,0)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	9 (0,4)	10 (0,5)

SOC/PT	Dapagliflozin + SoC N <sup>a</sup> = 2.149 n (%)	Placebo + SoC N <sup>a</sup> = 2.149 n (%)
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Jegliche PT	3 (0,1)	8 (0,4)
Hyperkaliämie	1 (0,0)	2 (0,1)
Hypoglykämie	0 (0,0)	2 (0,1)
Hypovolämie	2 (0,1)	1 (0,0)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		
Jegliche PT	0 (0,0)	2 (0,1)
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Jegliche PT	12 (0,6)	11 (0,5)
Prostatakarzinom	2 (0,1)	1 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Jegliche PT	13 (0,6)	10 (0,5)
Ischämischer Schlaganfall	4 (0,2)	2 (0,1)
<b>SOC: Nieren- und Harnwegsinfektionen</b>		
Jegliche PT	34 (1,6)	43 (2,0)
Akute Nierenschädigung	5 (0,2)	6 (0,3)
Chronische Nierenerkrankung	11 (0,5)	6 (0,3)
Diabetische Nephropathie	0 (0,0)	2 (0,1)
Terminales Nierenerkrankung	6 (0,3)	7 (0,3)
Nierenversagen	2 (0,1)	2 (0,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	9 (0,4)	12 (0,6)
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Jegliche PT	2 (0,1)	3 (0,1)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	2 (0,1)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Jegliche PT	6 (0,3)	5 (0,2)
Hautulkus	2 (0,1)	0 (0,0)
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>		
Jegliche PT	2 (0,1)	2 (0,1)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Es werden nur UE, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 0,1$ % in mindestens einem Studienarm dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Daten ist im Anhang 4-G gelistet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*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.*

Die Ergebnisse zum Auftreten von UE aus DAPA-CKD wurden mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der supportiv berichteten Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF metaanalytisch zusammengefasst. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abschnitt 4.3.1.3.3.2.3 dargestellt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT (DAPA-CKD)

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

Tabelle 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie DAPA-CKD

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
<b>Mortalität</b>											
<b>Veränderung der Mortalität</b>											
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität</b>											
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>											
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renal Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renal Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renal Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ESRD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systemischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR $\geq 40$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> aufwiesen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität</b>											
Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR $\leq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR $\leq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stetige Veränderung der UACR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>											
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Neudiagnose T2DM</b>											
Anteil an Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum</b>											
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum >6 mmol/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum >5,5 mmol/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systemischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum <3,5 mmol/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum <3 mmol/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS</b>											
Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>											
<b>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0</b>											
Domäne PCS: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne PCS: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne MCS: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Domäne MCS: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systemischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Nebenwirkungen</b>											
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>											
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit schweren UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
<b>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>											
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit schweren UE ohne krankheitsbezogene UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UESI</b>											
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Schwere Hypoglykämien“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systemischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder eine nekrotische Fasciitis anzeigen“	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>m</sup></b>											
<b>SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>m</sup></b>											
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).                      Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</li> </ul> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn                      b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre                      c: Männlich vs. weiblich                      d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere                      e: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein/Südamerika                      f: Ja vs. Nein                      g: ≤ 1.000 mg/g vs. &gt; 1.000 mg/g</p>											

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
<p>h: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      i: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      j: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      k: 130 mmHg vs. ≤ 130 mmHg                      l: Vorbehandlung mit ACE-I vs. Vorbehandlung mit ARB                      m: Es werden nur Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Es gab keine statistisch signifikanten schweren UE nach SOC und PT in der Studie DAPA-CKD.                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>											

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-92, Tabelle 4-94, Tabelle 4-111 und Tabelle 4-117 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Die Tabellen (Tabelle 4-92, Tabelle 4-94, Tabelle 4-111, Tabelle 4-117) zu den Ergebnissen der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt werden gegliedert nach Nutzendimension in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1, 4.3.1.3.2.2, 4.3.1.3.2.3 und 4.3.1.3.2.4 dargestellt.

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*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.*

Im Folgenden werden die p-Interaktionswerte aller Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte bezüglich folgender Merkmale dargestellt:

- Alter ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (kaukasisch vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein/Südamerika)
- T2DM zu Studienbeginn (ja vs. nein)
- UACR zu Studienbeginn ( $\leq 1.000$  mg/g vs.  $> 1.000$  mg/g)

- eGFR zu Studienbeginn:
  - $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  vs.  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
  - $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  vs.  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
  - $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  vs.  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
- Systolischer Blutdruck ( $< 130 \text{ mmHg}$  vs.  $\leq 130 \text{ mmHg}$ )
- Behandlung bei Randomisierung (nur ACE-I vs. nur ARB)

Beim Vorliegen eines Beleges einer Effektmodifikation, angezeigt durch einen Interaktions-p-Wert von  $> 0,05$ , werden die Subgruppenanalysen gemäß der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wird insbesondere darauf geachtet, ob die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet oder entgegengerichtet sind.

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionstest nicht statistisch signifikant ist, werden im Anhang 4-G dargestellt. Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden lediglich dargestellt, wenn der Behandlungsunterschied für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers Version 6 sind Effektmodifikationen, bei deren Subgruppenanalyse weniger als 10 Studienteilnehmer einfließen, nicht abschätzbar und wurden daher nicht durchgeführt (1).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten je Nutzendimension dargestellt.

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

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen Mortalität

In der nachfolgenden Tabelle 4-92 werden die p-Werte der Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension Mortalität dargestellt.

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
<b>Mortalität</b>											
<b>Veränderung der Mortalität</b>											
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	0,833	0,821	0,701	0,988	0,250	0,915	0,948	0,963	0,982	0,825	0,903
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	0,713	0,479	0,051	<b>0,037</b>	0,647	0,294	0,909	0,934	0,587	0,763	0,696
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). NE = Nicht berechnet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn. b: ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre c: Männlich vs. weiblich											

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>
d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere e: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein/Südamerika f: Ja vs. Nein g: ≤ 1.000 mg/g vs. > 1.000 mg/g h: < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> i: < 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> j: < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> k: 130 mmHg vs. ≤ 130 mmHg l: Vorbehandlung mit ACE-I vs. Vorbehandlung mit ARB Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.										

Die Subgruppenanalysen zur Veränderung der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität ergeben einen Beleg auf eine Effektmodifikation bezüglich der Region beim Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität. Subgruppenanalysen zur renalen Mortalität wurden nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse erreicht wurden.

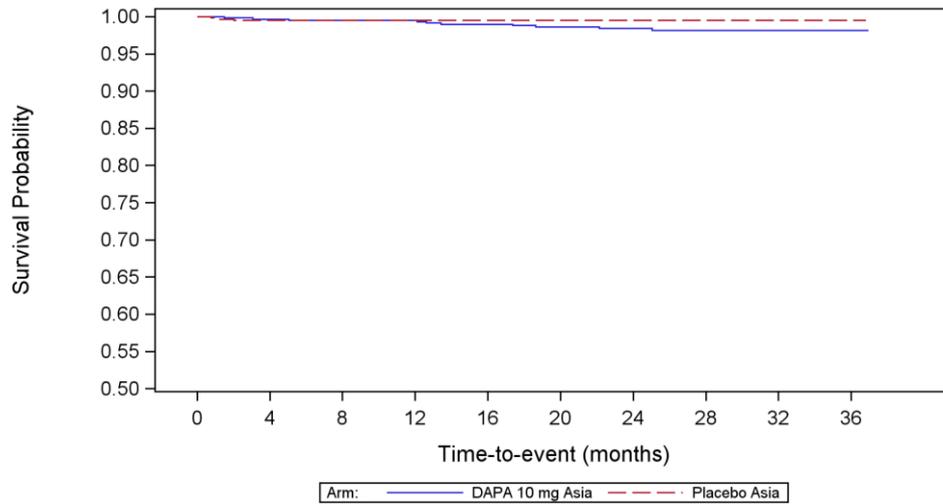
Kardiovaskuläre Mortalität*Zeit bis zum kardiovaskulären Tod*

Bezüglich der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod wurde für die Subgruppenkategorie Region ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,037$ ).

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Region (<math>p = 0,037</math>)<sup>b</sup></b>							
Asien	692	10 (1,4)	0,8	654	3 (0,5)	0,2	3,168 [0,871; 11,520] 0,064
Europa	610	12 (2,0)	0,9	623	22 (3,5)	1,5	0,556 [0,275; 1,126] 0,098
Nordamerika	401	4 (1,0)	0,4	412	11 (2,7)	1,2	0,383 [0,122; 1,207] 0,089
Latein/ Südamerika	449	15 (3,3)	1,5	463	14 (3,0)	1,3	1,069 [0,516; 2,216] 0,858
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$ mg/g; $> 1.000$ mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable. b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day-Test</i> angewendet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

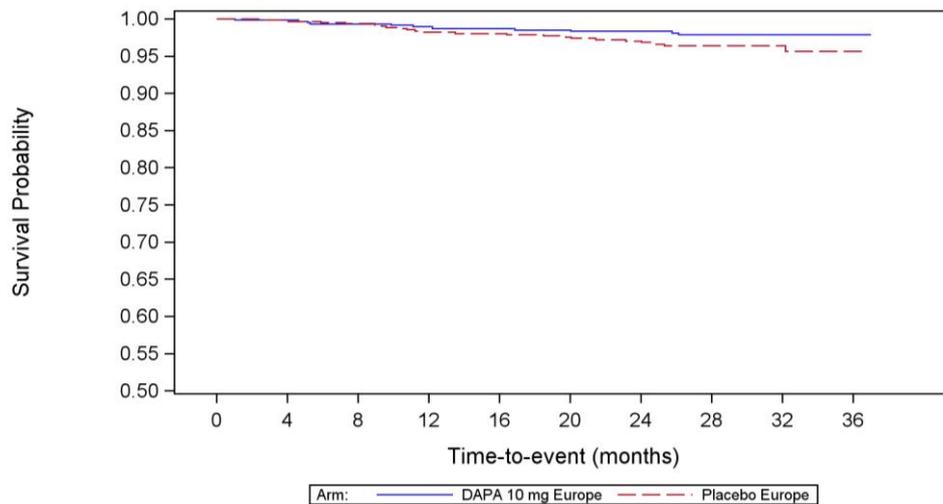
In der Subgruppenkategorie Region sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Der beobachtete Effekt in den jeweiligen Regionen zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Region für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod auszugehen.



DAPA 10 mg Asia	692	585	584	583	579	552	356	215	82	6
Placebo Asia	654	544	541	539	535	516	322	194	82	12

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

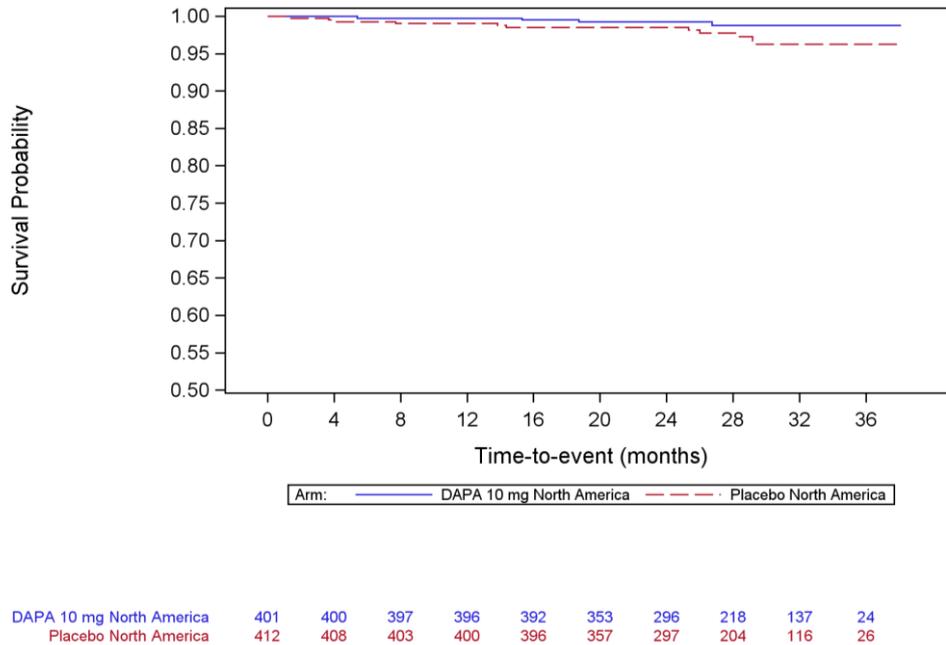
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Region – Asien



DAPA 10 mg Europe	610	607	603	599	591	589	481	327	132	13
Placebo Europe	623	620	616	605	601	593	480	338	130	6

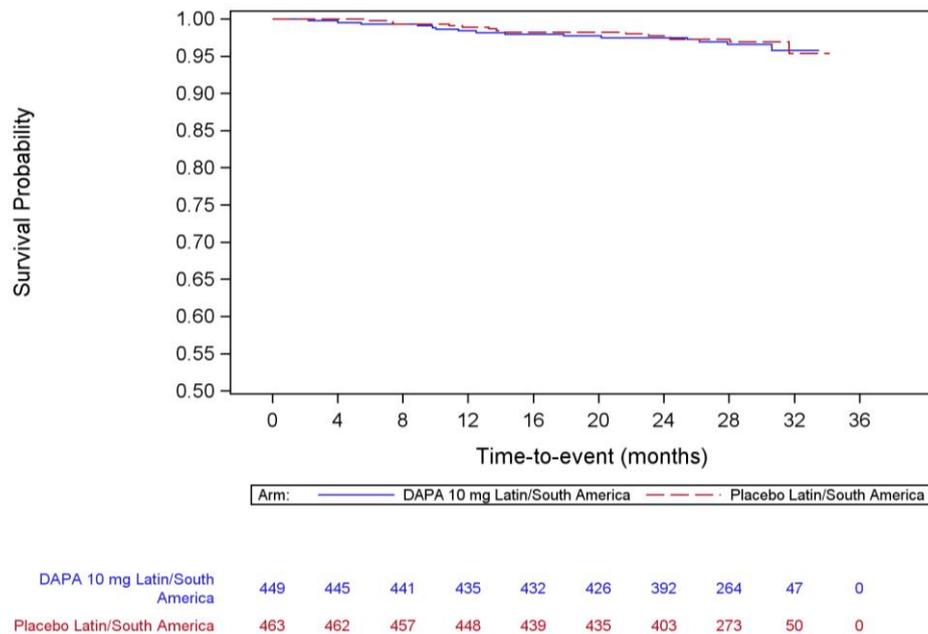
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Region – Europa



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Region – Nordamerika



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Region – Latein/Südamerika

**4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen Morbidität**

In der nachfolgenden Tabelle 4-94 werden die p-Werte der Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension Morbidität dargestellt.

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
<b>Morbidität</b>											
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>											
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	0,527	0,495	0,682	0,772	0,239	0,519	0,218	0,222	0,577	<b>0,037</b>	0,929
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	0,743	0,629	0,899	0,959	0,212	0,596	0,362	0,365	0,875	0,135	0,846

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod	0,490	0,444	0,977	0,907	0,574	0,272	0,132	0,080	0,947	<b>0,033</b>	0,572
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	0,838	0,694	0,858	0,354	0,627	0,989	0,490	0,167	0,086	0,087	0,435
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	0,159	0,234	0,988	0,941	0,682	0,140	<b>0,032</b>	<b>0,035</b>	0,968	0,055	0,768
Zeit bis zur ESRD	0,624	0,232	0,569	0,174	0,405	0,766	0,641	0,065	0,127	0,118	0,809
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	0,281	0,159	0,776	0,434	0,357	0,439	0,630	0,074	0,454	0,536	0,998
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	0,690	0,442	0,917	0,414	0,815	0,869	0,354	0,167	0,086	<b>0,049</b>	0,707
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	0,438	NE	NE	NE	NE	0,541	NE	0,576	0,537	NE	NE

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR $\geq 40$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> aufwiesen	0,113	0,916	0,417	<b>0,043</b>	0,591	0,810	NE	<b>0,012</b>	0,844	0,629	<b>0,037</b>
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind	0,748	0,199	0,772	0,569	0,592	0,304	0,627	<b>0,039</b>	0,474	0,326	0,711
<b>Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität</b>											
Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	0,067	0,263	0,142	0,271	0,389	<b>0,028</b>	0,172	0,990	0,517	NE	0,960
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR	<b>0,028</b>	0,358	0,367	0,465	0,630	0,215	0,356	0,984	0,400	0,114	0,586
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR	0,458	0,595	0,725	0,959	0,556	0,367	0,124	0,091	0,974	<b>0,040</b>	0,704
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	0,453	0,055	0,512	0,199	0,774	0,860	0,778	0,491	0,100	0,277	0,073

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,962	0,281	0,400	0,486	0,697	0,774	0,616	0,329	0,066	0,883	0,206
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR ≤ 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,994	0,280	0,090	0,059	0,441	0,621	0,807	0,389	0,392	0,536	0,213
Stetige Veränderung der UACR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	0,254	0,428	0,338	NE	< <b>0,001</b>	0,286	0,574	0,847	0,680	0,098	0,323
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>											
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	0,744	<b>0,034</b>	0,482	0,387	0,782	0,990	0,631	0,114	0,326	0,955	0,937
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,334	<b>0,002</b>	0,327	0,455	0,328	0,992	0,896	0,166	0,512	0,581	0,306

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod	0,886	0,328	0,078	0,402	0,481	0,726	0,200	0,430	0,829	0,876	0,346
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	0,339	0,697	0,066	0,614	0,852	0,760	0,752	0,258	0,337	0,858	0,399
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	0,779	0,065	0,548	0,589	0,566	0,225	<b>0,039</b>	0,710	0,481	0,764	0,151
<b>Neudiagnose T2DM</b>											
Anteil an Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde	0,669	<b>0,021</b>	0,531	0,375	NE	0,519	0,922	0,281	0,187	0,219	0,253
<b>Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum</b>											
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 6 mmol/L	0,882	0,976	0,332	0,607	0,580	0,752	0,348	0,988	0,369	0,712	0,264
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum > 5,5 mmol/L	0,395	0,462	0,060	0,244	0,631	0,179	0,659	0,872	0,860	0,322	0,079
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3,5 mmol/L	0,495	0,553	<b>0,038</b>	0,282	0,920	0,755	0,950	0,379	0,354	0,113	<b>0,024</b>

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3 mmol/L	0,162	0,389	0,207	NE	0,975	0,761	0,651	0,495	0,506	0,881	0,972
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS</b>											
Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	0,850	0,547	<b>0,005</b>	<b>0,003</b>	0,252	0,302	0,146	0,270	0,145	0,661	0,060
Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	0,302	0,310	0,865	0,648	0,943	0,710	0,962	0,217	0,516	0,936	0,385
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).                      Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt.                      NE = Nicht berechnet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.                      a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn                      b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre                      c: Männlich vs. weiblich                      d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere                      e: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein/Südamerika                      f: Ja vs. Nein</p>											

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
g: ≤ 1.000 mg/g vs. > 1.000 mg/g h: < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> i: < 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> j: < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> k: > 130 mmHg vs. ≤ 130 mmHg l: Vorbehandlung mit ACE-I vs. Vorbehandlung mit ARB Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.											

Veränderung der renalen Morbidität

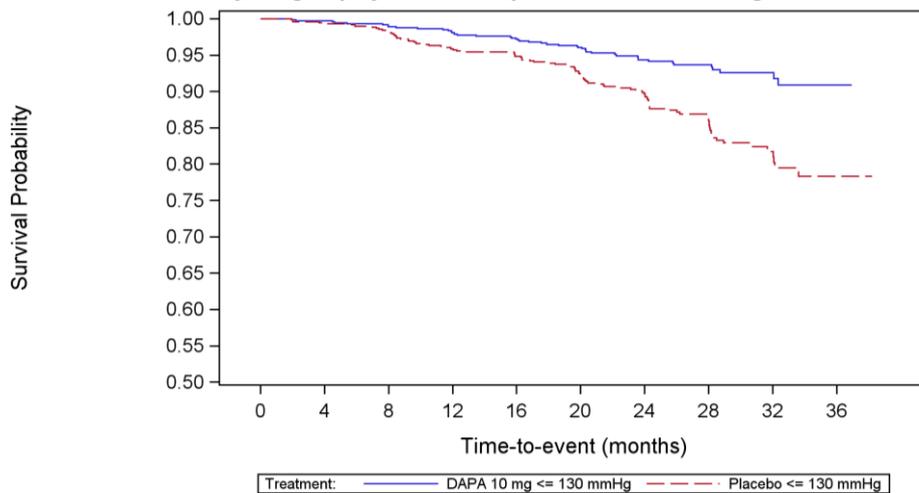
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod wurde für die Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,037$ ).

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt  HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (<math>p = 0,037</math>)<sup>b</sup></b>							
$\leq 130$ mmHg	793	46 (5,8)	2,9	749	96 (12,8)	6,6	0,445 [0,313; 0,633] < 0,001
> 130 mmHg	1.359	151 (11,1)	5,6	1.403	216 (15,4)	7,9	0,684 [0,555; 0,843] < 0,001
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$ mg/g; $> 1.000$ mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable.							
b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day-Test</i> angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

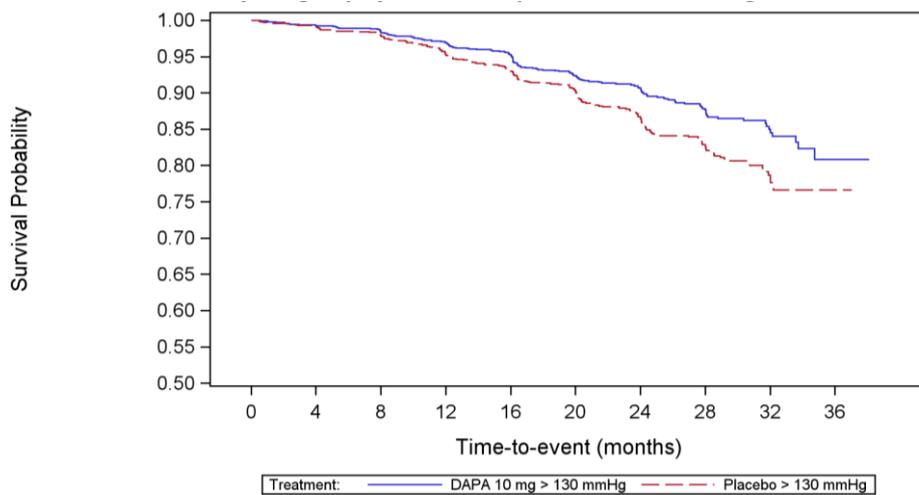
In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei einem systolischen Blutdruck von  $\leq 130$  mmHg als auch bei einem systolischen Blutdruck von  $> 130$  mmHg eine bessere Effektivität. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Erreichen des kombinierten renalen Endpunktes auszugehen.



DAPA 10 mg ≤ 130 mmHg	793	723	710	698	681	639	463	303	116	11
Placebo ≤ 130 mmHg	749	681	663	641	627	577	413	272	112	10

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck –  $\leq 130$  mmHg



DAPA 10 mg > 130 mmHg	1359	1278	1245	1200	1160	1062	825	528	193	20
Placebo > 130 mmHg	1403	1312	1273	1217	1164	1087	819	502	158	14

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck –  $> 130$  mmHg

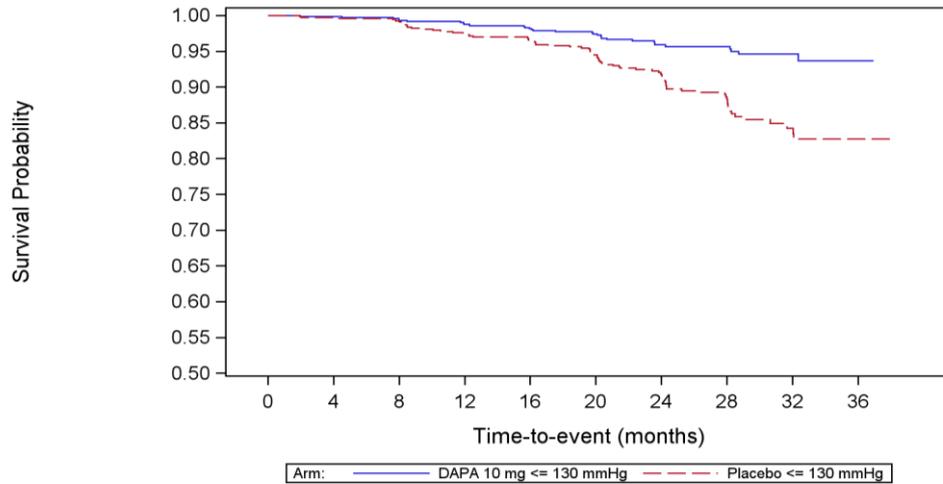
*Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod*

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod wurde für die Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,033$ ).

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt  HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (<math>p = 0,033</math>)<sup>b</sup></b>							
$\leq 130$ mmHg	793	32 (4,0)	2,0	749	77 (10,3)	5,3	0,385 [0,255; 0,583] < 0,001
> 130 mmHg	1.359	110 (8,1)	4,1	1.403	166 (11,8)	6,1	0,642 [0,504; 0,817] < 0,001
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$ mg/g; $> 1.000$ mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable.							
b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day-Test</i> angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

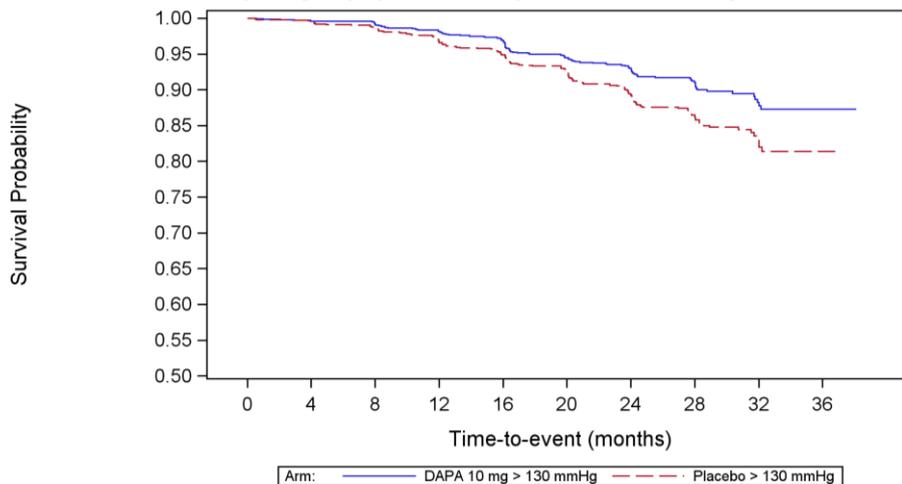
In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei einem systolischen Blutdruck von  $\leq 130$  mmHg als auch bei einem systolischen Blutdruck von  $> 130$  mmHg eine bessere Effektivität. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck bezüglich des Erreichens eines Ereignisses des renalen Endpunktes auszugehen.



DAPA 10 mg ≤ 130 mmHg	793	723	710	698	681	639	463	303	116	11
Placebo ≤ 130 mmHg	749	681	663	641	627	577	413	272	112	10

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – ≤ 130 mmHg



DAPA 10 mg > 130 mmHg	1359	1278	1245	1200	1160	1062	825	528	193	20
Placebo > 130 mmHg	1403	1312	1273	1217	1164	1087	819	502	158	14

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg

*Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR*

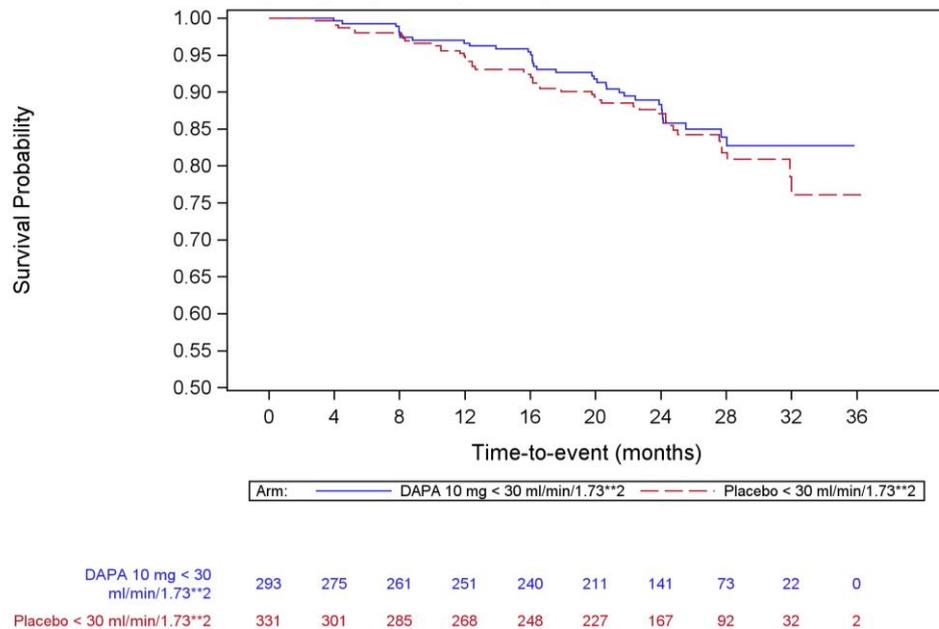
Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR wurde für die Subgruppenkategorien eGFR I und eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (eGFR I:  $p = 0,032$ ; eGFR II:  $p = 0,035$ ).

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt  HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,032</math>)<sup>b</sup></b>							
< 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	293	35 (11,9)	6,5	331	46 (13,9)	7,8	0,795 [0,512; 1,237] 0,309
$\geq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1.859	77 (4,1)	2,1	1.821	155 (8,5)	4,3	0,467 [0,355; 0,614] < 0,001
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,035</math>)<sup>b</sup></b>							
< 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1.272	90 (7,1)	3,7	1.250	133 (10,6)	5,7	0,605 [0,463; 0,790] < 0,001
$\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	880	22 (2,5)	1,2	902	68 (7,5)	3,7	0,335 [0,207; 0,542] < 0,001
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach T2DM und UACR zu Randomisierung, berechnet. b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day-Test</i> angewendet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

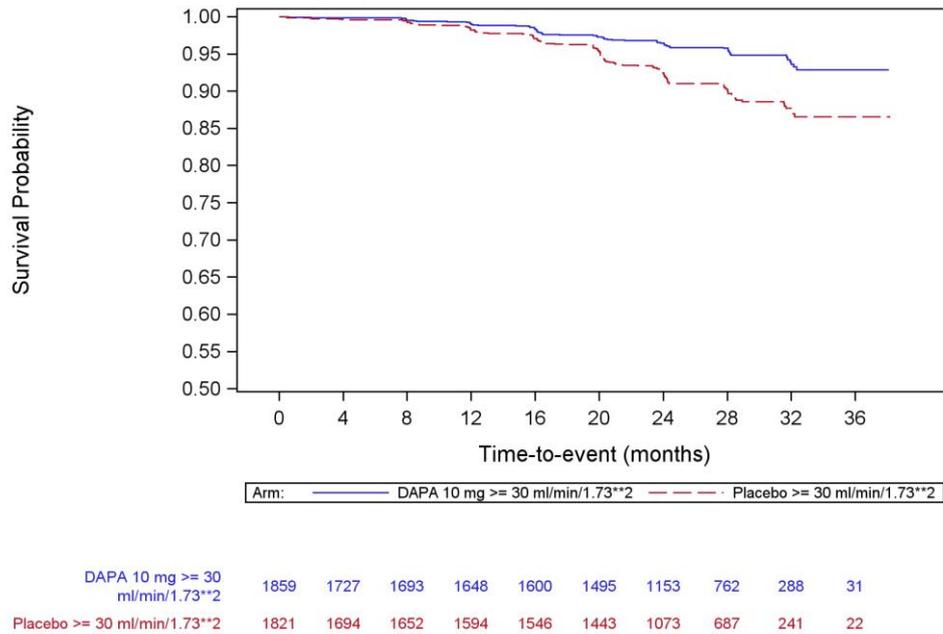
In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den beiden Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei einer eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR auszugehen.

Auch bezüglich in der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei einer eGFR  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine bessere Effektivität auf. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR auszugehen.



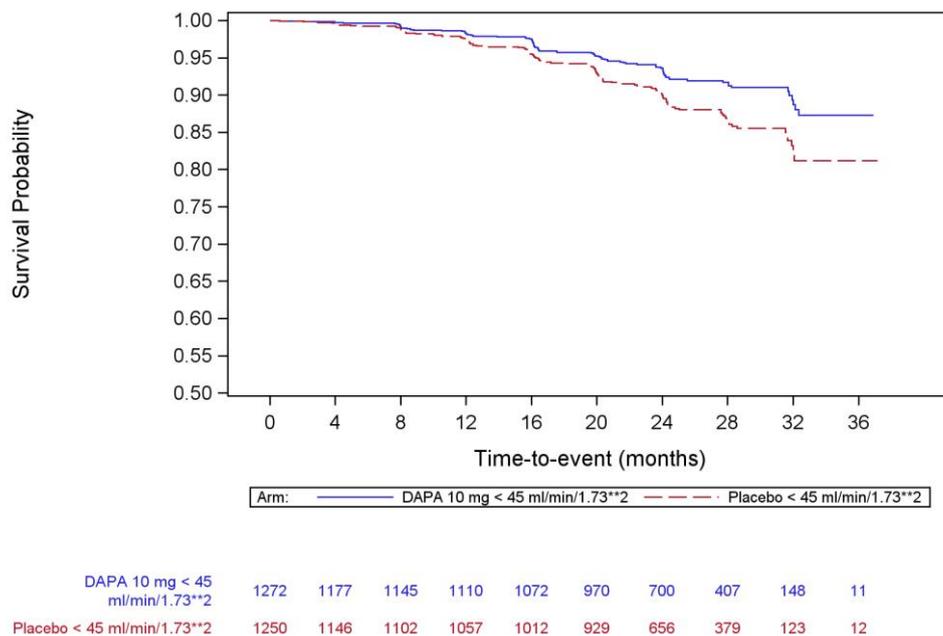
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie eGFR I –  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



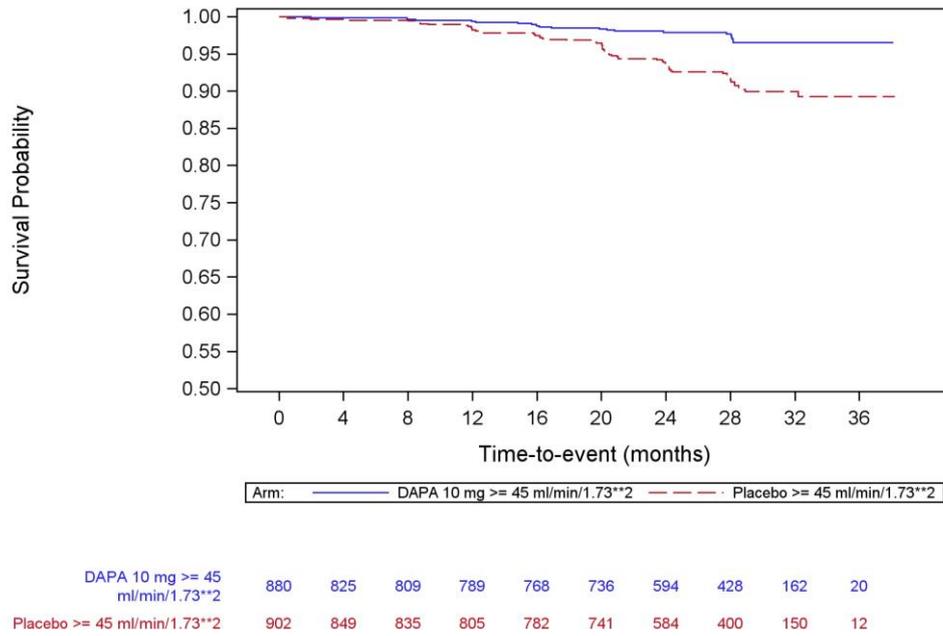
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie eGFR I – ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie eGFR II – < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR– Subgruppenkategorie eGFR II –  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

*Zeit bis zum ersten Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung*

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung wurde für die Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,049$ ).

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt  HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (<math>p = 0,049</math>)<sup>b</sup></b>							
≤ 130 mmHg	793	13 (1,6)	0,8	749	33 (4,4)	2,1	0,380 [0,200; 0,722] 0,002
> 130 mmHg	1.359	55 (4,0)	1,9	1.403	66 (4,7)	2,2	0,803 [0,561; 1,150] 0,230

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

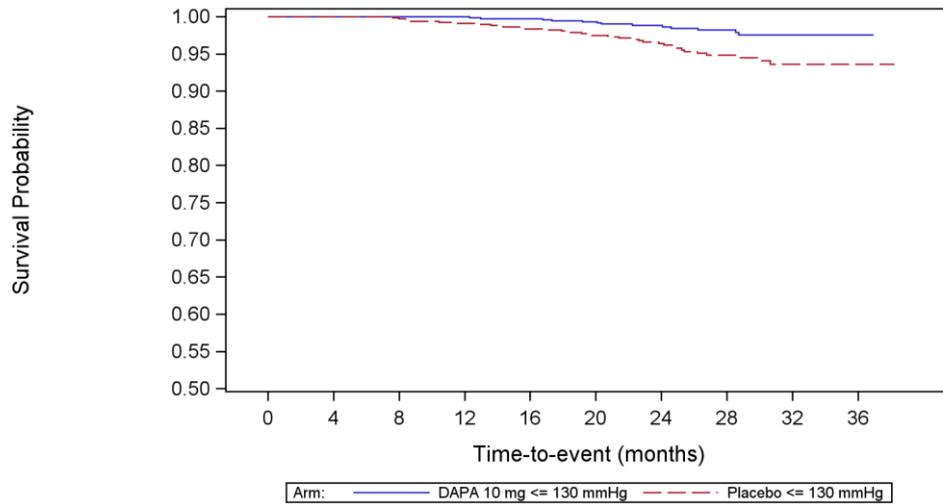
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein *Cox-Proportional-Hazards-Modell* (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR (≤ 1.000 mg/g; > 1.000 mg/g) als Faktoren und *Baseline* eGFR als Kovariable.

b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day-Test* angewendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

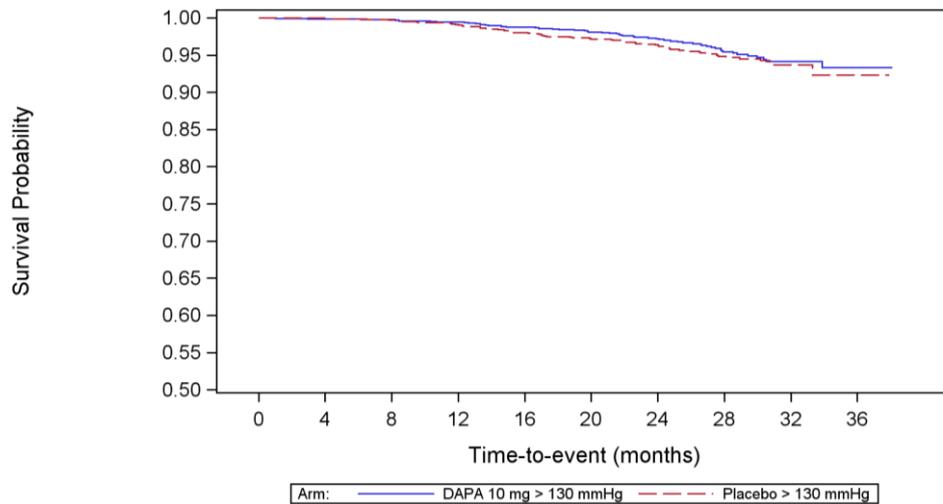
In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei einem systolischen Blutdruck von ≤ 130 mmHg als auch bei einem systolischen Blutdruck von > 130 mmHg eine bessere Effektivität auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten einem systolischen Blutdruck ≤ 130 mmHg statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung auszugehen.



DAPA 10 mg <= 130 mmHg	793	738	734	730	722	689	522	347	134	15
Placebo <= 130 mmHg	749	690	678	667	661	626	477	326	140	12

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – ≤ 130 mmHg



DAPA 10 mg > 130 mmHg	1359	1297	1287	1274	1255	1198	960	638	239	24
Placebo > 130 mmHg	1403	1341	1328	1304	1275	1224	968	629	216	28

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg

*Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen*

Bezüglich des Anteils an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen, wurde für die Subgruppenkategorien Region, eGFR II und Vorbehandlung der CKD ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (Region: p = 0,043; eGFR II: p = 0,012; Vorbehandlung der CKD: p = 0,037).

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p < 0,05) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Region (p = 0,043)<sup>d</sup></b>							
Asien	362	21 (5,8)	331	36 (10,9)	0,533 [0,318; 0,895]	0,484 [0,274; 0,854]	-5,1 [-9,5; -0,7]
					0,015		
Europa	340	31 (9,1)	357	31 (8,7)	1,050 [0,653; 1,689]	1,039 [0,611; 1,767]	0,4 [-4,1; 5,0]
					0,841		
Nordamerika	196	15 (7,7)	199	21 (10,6)	0,725 [0,385; 1,365]	0,693 [0,343; 1,400]	-2,9 [-9,1; 3,3]
					0,317		
Latein/ Südamerika	237	17 (7,2)	247	44 (17,8)	0,403 [0,237; 0,684]	0,359 [0,196; 0,657]	-10,6 [-16,8; -4,4]
					< 0,001		
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (p = 0,012)<sup>d</sup></b>							
< 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	255	43 (16,9)	232	41 (17,7)	0,954 [0,647; 1,408]	0,936 [0,584; 1,502]	-0,8 [-7,9; 6,3]
					0,813		
$\geq 45$ mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	880	41 (4,7)	902	91 (10,1)	0,462 [0,323; 0,660]	0,442 [0,301; 0,649]	-5,4 [-8,0; -2,9]
					< 0,001		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD (p = 0,037)<sup>d</sup></b>							
Nur ACE-I	375	30 (8,0)	369	30 (8,1)	0,984	0,939	-0,1
					[0,606; 1,599]	[0,550; 1,604]	[-4,3; 4,1]
0,948							
Nur ARB	726	52 (7,2)	727	97 (13,3)	0,537	0,497	-6,2
					[0,390; 0,740]	[0,346; 0,712]	[-9,4; -2,9]
< 0,001							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Region sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC war der Anteil Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergingen und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen, im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten aus Asien, Nordamerika sowie Latein/Südamerika geringer, hingegen bei Patienten aus Europa größer. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten aus Asien und Latein/Südamerika statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Region in Bezug auf den Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen, auszugehen.

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC war der Anteil Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergangen und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen, im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> geringer. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf den Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergangen und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen, auszugehen.

In der Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC war der Anteil Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergangen und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen, im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer ACE-I- als auch mit einer ARB-Vorbehandlung geringer. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit ARB-Vorbehandlung statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Vorbehandlung der CKD in Bezug auf den Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergangen und bei Randomisierung eine eGFR  $\geq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen, auszugehen.

*Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind*

Bezüglich des Anteils an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind, wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,039$ ).

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,039</math>)<sup>d</sup></b>							
< 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	1.272	80 (6,3)	1.250	103 (8,2)	0,763 [0,576; 1,011]	0,747 [0,552; 1,012]	-2,0 [-4,1; 0,2]
0,059							
≥ 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	880	4 (0,5)	902	17 (1,9)	0,241 [0,081; 0,714]	0,238 [0,080; 0,709]	-1,4 [-2,5; -0,3]
0,005							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des $\chi^2$ -Tests ermittelt wird. Wenn der $\chi^2$ -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte Fisher's Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des $\chi^2$ -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC war der Anteil Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergingen, im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> geringer. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf den Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergingen, auszugehen.

Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität*Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu Baseline*

Bezüglich der Stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,028$ ).

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* (Zusätzliche Analyse I) aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,028</math>)<sup>b</sup></b>								
> 1.000 mg/g	<i>Baseline</i>	1.048/1.048 (100,0)	42,2 (12,5)	- (-)	1.031/1.031 (100,0)	42,2 (12,4)	- (-)	- [-; -]; -
	Tag 14	1.015/1.048 (96,9)	-3,9 (7,0)	-3,9 (0,3) [-4,5; -3,4]	995/1.031 (96,5)	-1,1 (6,7)	-1,2 (0,3) [-1,7; -0,6]	-2,8 (0,4) [-3,6; -2,0] < 0,001
	Monat 2	994/1.048 (94,8)	-4,0 (6,5)	-4,0 (0,3) [-4,5; -3,4]	979/1.031 (95,0)	-2,0 (7,8)	-2,0 (0,3) [-2,5; -1,4]	-2,0 (0,4) [-2,8; -1,2] < 0,001
	Monat 4	997/1.048 (95,1)	-3,9 (6,9)	-4,0 (0,3) [-4,5; -3,4]	975/1.031 (94,6)	-2,8 (7,9)	-2,8 (0,3) [-3,4; -2,3]	-1,1 (0,4) [-1,9; -0,3] 0,005
	Monat 8	940/1.048 (89,7)	-5,1 (8,7)	-5,1 (0,3) [-5,7; -4,5]	914/1.031 (88,7)	-4,6 (8,8)	-4,6 (0,3) [-5,2; -4,0]	-0,5 (0,4) [-1,3; 0,3] 0,240

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

Studie DAPA-CKD	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Monat 12	907/1.048 (86,5)	-6,1 (8,6)	-6,1 (0,3) [-6,7; -5,5]	871/1.031 (84,5)	-6,1 (9,6)	-6,2 (0,3) [-6,8; -5,6]	0,1 (0,4) [-0,7; 0,9] 0,781
	Monat 16	878/1.048 (83,8)	-7,1 (10,1)	-7,1 (0,3) [-7,7; -6,5]	852/1.031 (82,6)	-8,2 (9,6)	-8,4 (0,3) [-9,0; -7,8]	1,3 (0,4) [0,4; 2,1] 0,003
	Monat 20	848/1.048 (80,9)	-7,9 (10,7)	-7,9 (0,3) [-8,5; -7,3]	814/1.031 (79,0)	-9,6 (10,0)	-9,8 (0,3) [-10,4; -9,2]	1,8 (0,4) [1,0; 2,7] < 0,001
	Monat 24	780/1.048 (74,4)	-9,1 (10,5)	-9,4 (0,3) [-10,0; -8,7]	749/1.031 (72,6)	-11,1 (10,9)	-11,2 (0,3) [-11,8; -10,6]	1,9 (0,4) [1,0; 2,7] < 0,001
	Monat 28	568/1.048 (54,2)	-10,4 (11,1)	-10,3 (0,3) [-11,0; -9,6]	533/1.031 (51,7)	-12,7 (12,4)	-12,6 (0,4) [-13,3; -11,9]	2,3 (0,5) [1,4; 3,3] < 0,001
	Monat 32	335/1.048 (32,0)	-11,9 (11,2)	-11,9 (0,4) [-12,7; -11,1]	300/1.031 (29,1)	-14,2 (11,4)	-13,9 (0,4) [-14,8; -13,1]	2,0 (0,6) [0,8; 3,2] < 0,001
	Monat 36	108/1.048 (10,3)	-12,1 (10,9)	-12,4 (0,7) [-13,8; -11,1]	104/1.031 (10,1)	-14,3 (12,2)	-15,0 (0,7) [-16,3; -13,6]	2,5 (1,0) [0,6; 4,4] 0,009

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

Studie DAPA-CKD	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
≤ 1.000 mg/g	Baseline	1.104/1.104 (100,0)	44,2 (12,1)	- (-)	1.121/1.121 (100,0)	43,7 (12,4)	- (-)	- [-; -]; -
	Tag 14	1.067/1.104 (96,6)	-4,0 (6,5)	-4,0 (0,3) [-4,5; -3,4]	1.094/1.121 (97,6)	-0,5 (6,8)	-0,5 (0,3) [-1,0; 0,0]	-3,5 (0,4) [-4,2; -2,7] < 0,001
	Monat 2	1.053/1.104 (95,4)	-2,8 (7,9)	-2,8 (0,3) [-3,3; -2,3]	1.073/1.121 (95,7)	-0,5 (7,2)	-0,5 (0,3) [-1,0; -0,0]	-2,3 (0,4) [-3,0; -1,5] < 0,001
	Monat 4	1.050/1.104 (95,1)	-2,2 (7,8)	-2,1 (0,3) [-2,6; -1,5]	1.060/1.121 (94,6)	-0,5 (7,8)	-0,6 (0,3) [-1,1; -0,1]	-1,5 (0,4) [-2,2; -0,7] < 0,001
	Monat 8	1.003/1.104 (90,9)	-2,4 (8,5)	-2,3 (0,3) [-2,8; -1,8]	999/1.121 (89,1)	-0,9 (9,0)	-1,0 (0,3) [-1,5; -0,5]	-1,3 (0,4) [-2,1; -0,6] < 0,001
	Monat 12	981/1.104 (88,9)	-2,8 (8,7)	-2,6 (0,3) [-3,2; -2,1]	987/1.121 (88,0)	-2,2 (8,8)	-2,3 (0,3) [-2,8; -1,7]	-0,4 (0,4) [-1,1; 0,4] 0,322
	Monat 16	970/1.104 (87,9)	-3,4 (9,3)	-3,4 (0,3) [-3,9; -2,8]	975/1.121 (87,0)	-3,3 (9,3)	-3,4 (0,3) [-3,9; -2,8]	0,0 (0,4) [-0,7; 0,8] 0,984
	Monat 20	936/1.104 (84,8)	-3,8 (8,7)	-3,7 (0,3) [-4,3; -3,2]	938/1.121 (83,7)	-3,8 (10,0)	-3,9 (0,3) [-4,4; -3,3]	0,2 (0,4) [-0,6; 0,9] 0,685
	Monat 24	849/1.104 (76,9)	-4,2 (9,4)	-4,0 (0,3) [-4,6; -3,4]	842/1.121 (75,1)	-4,4 (9,9)	-4,5 (0,3) [-5,0; -3,9]	0,5 (0,4) [-0,3; 1,2] 0,254

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

Studie DAPA-CKD	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Monat 28	607/1.104 (55,0)	-5,1 (9,6)	-4,9 (0,3) [-5,5; -4,2]	610/1.121 (54,4)	-5,6 (10,5)	-5,4 (0,3) [-6,1; -4,8]	0,6 (0,4) [-0,3; 1,5] 0,187
	Monat 32	360/1.104 (32,6)	-5,4 (10,3)	-5,2 (0,4) [-5,9; -4,4]	352/1.121 (31,4)	-6,1 (11,2)	-6,6 (0,4) [-7,3; -5,8]	1,4 (0,5) [0,3; 2,5] 0,011
	Monat 36	124/1.104 (11,2)	-6,9 (8,6)	-6,3 (0,6) [-7,5; -5,1]	127/1.121 (11,3)	-4,7 (11,9)	-6,7 (0,6) [-7,9; -5,5]	0,4 (0,9) [-1,3; 2,1] 0,668

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

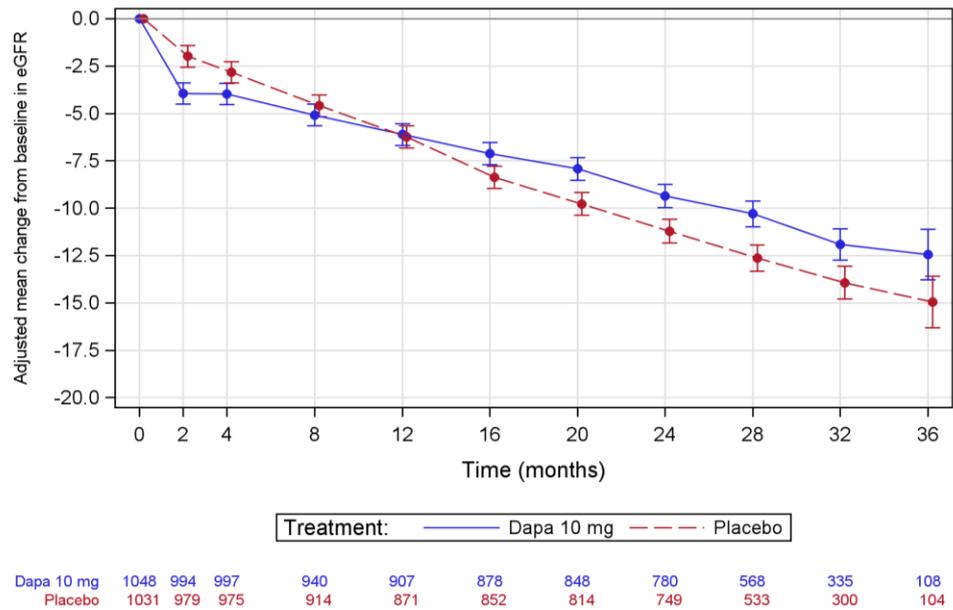
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem *Baseline*-Wert zum jeweiligen Zeitpunkt

a: Berechnung mittels eines *Repeated-Measurements*-Modells mit Behandlungsgruppe, Wert zu *Baseline*, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Aus diesem Modell werden auch die p-Werte der Effekte von Visite \* Behandlungsgruppe dargestellt. Kovarianzstruktur wurde auf Toeplitz-Struktur geändert, um Konvergenzprobleme zu vermeiden.

b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day*-Test angewendet.

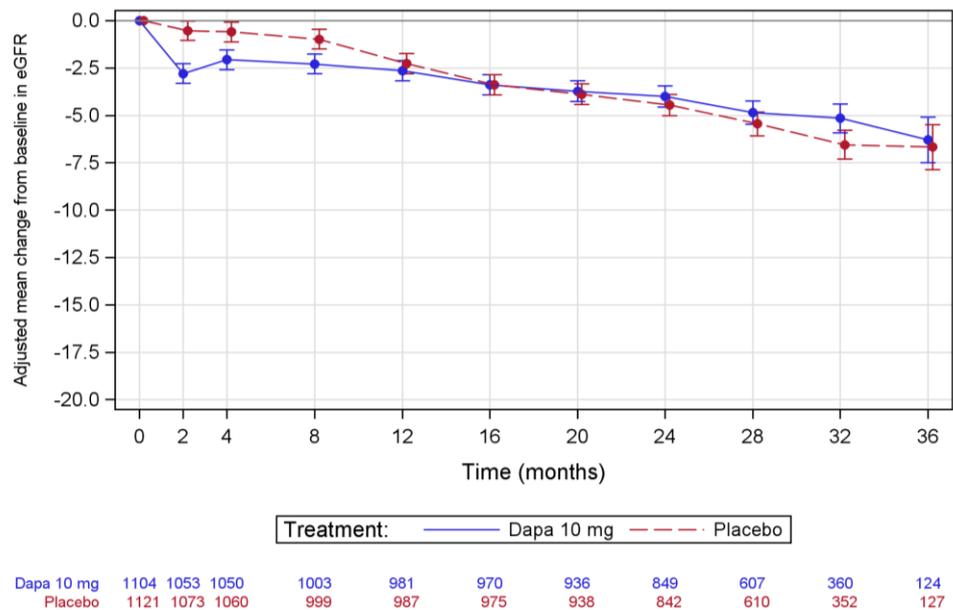
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC sowie Placebo + SoC nimmt die eGFR sowohl bei Patienten mit einer UACR > 1.000 mg/g als auch ≤ 1.000 mg/g kontinuierlich ab. Ab Monat 16 ist der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen bei Patienten mit einer UACR > 1.000 mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf die Veränderung der eGFR auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-52: Stetige Veränderung der eGFR – Subgruppenkategorie UACR – > 1.000 mg/g



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

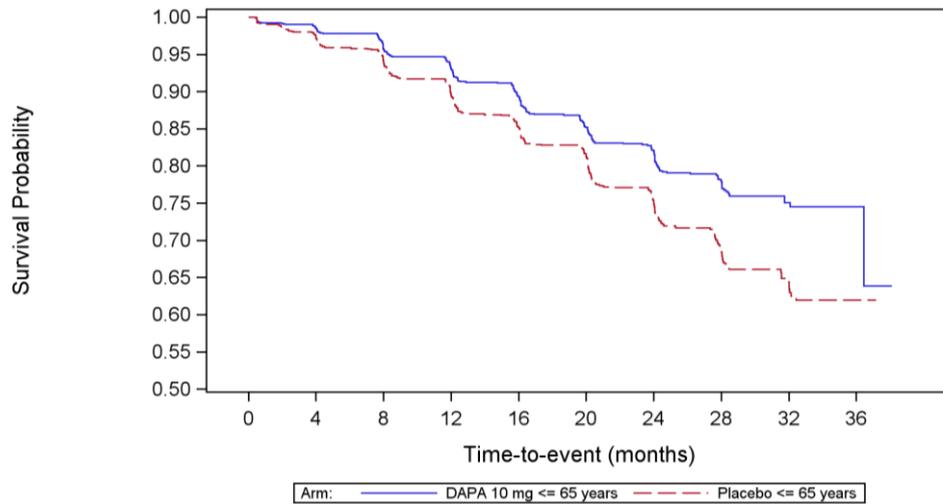
Abbildung 4-53: Stetige Veränderung der eGFR – Subgruppenkategorie UACR – ≤ 1.000 mg/g

Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR  
 Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR wurde für die Subgruppenkategorie Alter ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,028$ ).

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 30\%$ igen eGFR (Zusätzliche Analyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p = 0,028</math>)<sup>b</sup></b>							
$\leq 65$ Jahre	1.247	238 (19,1)	10,3	1.239	331 (26,7)	15,1	0,681 [0,576; 0,805] < 0,001
> 65 Jahre	905	182 (20,1)	10,9	913	185 (20,3)	11,2	0,920 [0,750; 1,130] 0,428
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$ mg/g; $> 1.000$ mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable. b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day-Test</i> angewendet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

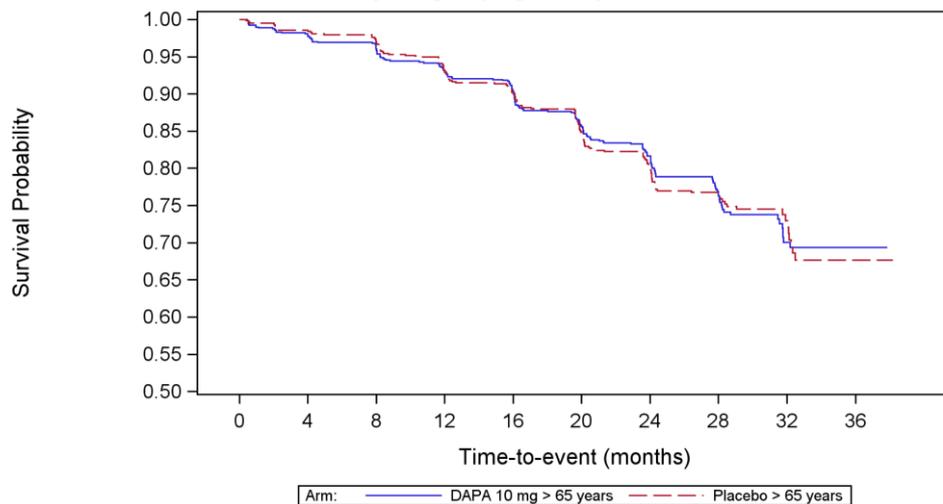
In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten  $\leq 65$  Jahre als auch bei Patienten  $> 65$  Jahre eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten  $\leq 65$  Jahre statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter bezüglich des Erreichens einer bestätigten anhaltenden  $\geq 30\%$ igen eGFR auszugehen.



DAPA 10 mg ≤ 65 years	1247	1125	1078	1033	972	874	657	432	150	13
Placebo ≤ 65 years	1239	1112	1049	979	916	833	605	371	135	14

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 30\%$  igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie Alter –  $\leq 65$  Jahre



DAPA 10 mg > 65 years	905	847	806	756	713	637	443	259	105	17
Placebo > 65 years	913	848	812	755	709	630	427	260	87	8

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 30\%$  igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie Alter –  $> 65$  Jahre

*Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR*  
 Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden 40%igen Reduzierung der eGFR wurde für die Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,040$ ).

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 40\%$ igen eGFR (Zusätzliche Analyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt  HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (<math>p = 0,040</math>)<sup>b</sup></b>							
$\leq 130$ mmHg	793	48 (6,1)	3,1	749	94 (12,6)	6,6	0,464 [0,327; 0,657] < 0,001
> 130 mmHg	1.359	167 (12,3)	6,3	1.403	229 (16,3)	8,6	0,702 [0,575; 0,857] < 0,001

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

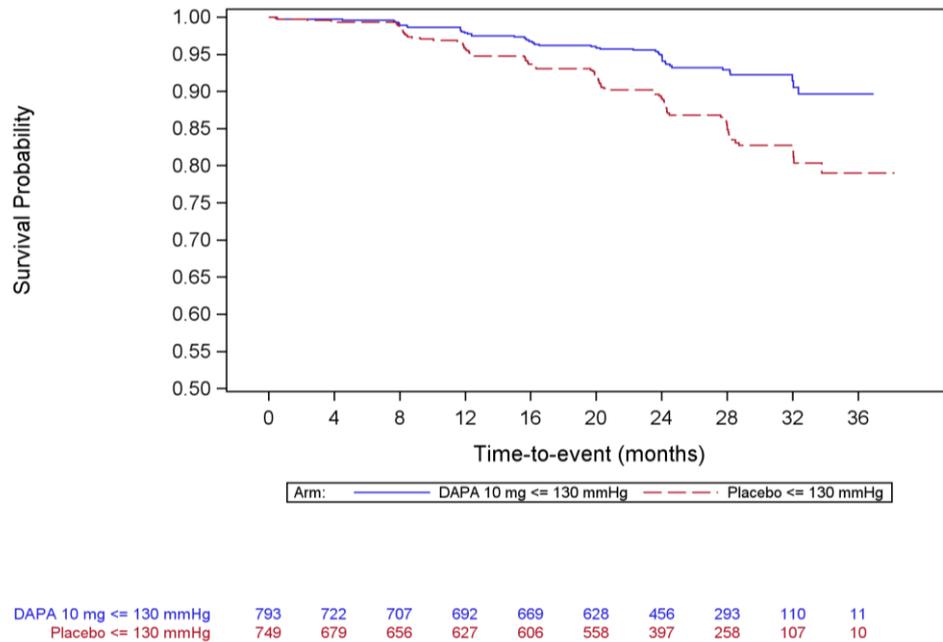
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein *Cox-Proportional-Hazards-Modell* (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$  mg/g;  $> 1.000$  mg/g) als Faktoren und *Baseline* eGFR als Kovariable.

b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day-Test* angewendet.

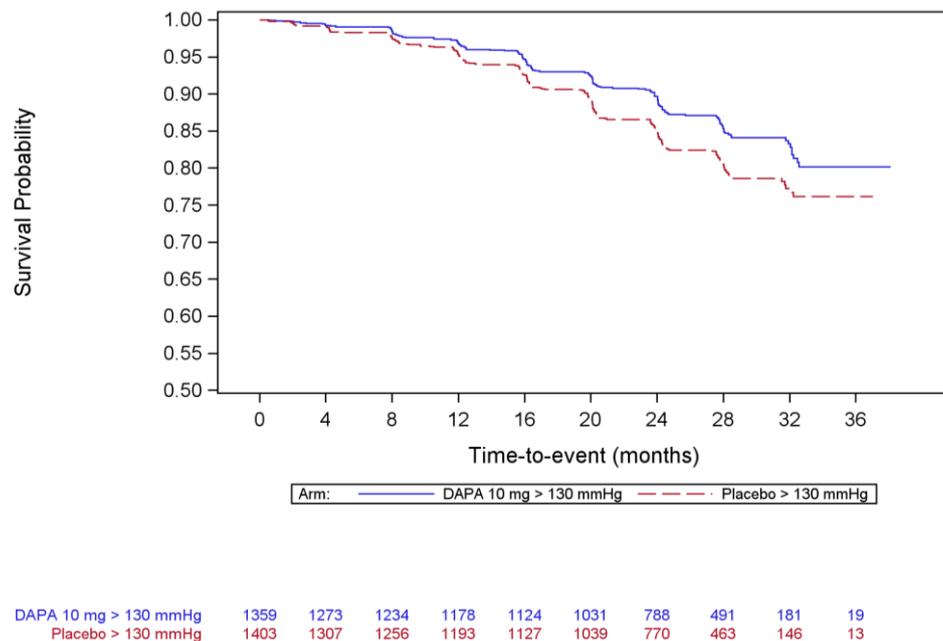
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei einem systolischen Blutdruck von  $\leq 130$  mmHg als auch bei einem systolischen Blutdruck von  $> 130$  mmHg eine bessere Effektivität. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck bezüglich des Erreichens einer bestätigten anhaltenden  $\geq 40\%$ igen eGFR auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck  $\leq 130$  mmHg



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden  $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck  $> 130$  mmHg

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

### Stetige Veränderung der UACR im Vergleich zu Baseline

Bezüglich der Stetigen Veränderung der UACR im Vergleich zu *Baseline* wurde für die Subgruppenkategorie T2DM ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der stetigen Veränderung der UACR im Vergleich zu *Baseline* (Zusätzliche Analyse IV) aus der Studie DAPA-CKD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie T2DM (<math>p &lt; 0,001</math>)<sup>b</sup></b>								
Ja	<i>Baseline</i>	1.455/1.455 (100,0)	1.474,9 (1.296,1)	- (-)	1.451/1.451 (100,0)	1.445,9 (1.245,4)	- (-)	- [-; -] -
	Tag 14	1.411/1.455 (97,0)	-36,5 (40,1)	-36,3 (1,8) [-39,8; -32,6]	1.415/1.451 (97,5)	-15,5 (48,2)	-15,2 (2,4) [-19,8; -10,3]	-24,9 (3,0) [-30,6; -18,7] < 0,001
	Monat 2	1.387/1.455 (95,3)	-43,7 (45,0)	-43,3 (1,6) [-46,4; -40,1]	1.383/1.451 (95,3)	-18,2 (61,8)	-18,1 (2,3) [-22,6; -13,4]	-30,8 (2,8) [-36,1; -25,1] < 0,001
	Monat 4	1.398/1.455 (96,1)	-43,3 (50,5)	-43,4 (1,6) [-46,5; -40,1]	1.368/1.451 (94,3)	-19,2 (69,7)	-18,9 (2,3) [-23,3; -14,2]	-30,2 (2,8) [-35,5; -24,4] < 0,001
	Monat 8	1.339/1.455 (92,0)	-48,1 (56,7)	-47,4 (1,5) [-50,3; -44,3]	1.297/1.451 (89,4)	-16,2 (84,2)	-15,0 (2,5) [-19,7; -10,0]	-38,1 (2,5) [-42,9; -32,9] < 0,001
	Monat 12	1.288/1.455 (88,5)	-50,6 (54,8)	-50,3 (1,5) [-53,0; -47,3]	1.258/1.451 (86,7)	-19,2 (84,5)	-18,3 (2,4) [-22,9; -13,4]	-39,1 (2,5) [-43,9; -33,9] < 0,001

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

Studie DAPA-CKD	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Monat 16	1.262/1.455 (86,7)	-51,3 (57,9)	-50,8 (1,5) [-53,6; -47,9]	1.237/1.451 (85,3)	-23,8 (91,1)	-22,5 (2,3) [-26,9; -17,9]	-36,5 (2,7) [-41,5; -31,0] < 0,001
	Monat 20	1.206/1.455 (82,9)	-50,8 (66,5)	-49,8 (1,5) [-52,6; -46,7]	1.182/1.451 (81,5)	-20,8 (101,7)	-20,1 (2,4) [-24,7; -15,2]	-37,1 (2,7) [-42,2; -31,7] < 0,001
	Monat 24	1.127/1.455 (77,5)	-51,0 (66,8)	-49,4 (1,6) [-52,4; -46,3]	1.088/1.451 (75,0)	-20,8 (105,4)	-19,7 (2,5) [-24,4; -14,6]	-37,0 (2,8) [-42,2; -31,4] < 0,001
	Monat 28	826/1.455 (56,8)	-54,3 (65,3)	-50,8 (1,7) [-53,9; -47,4]	791/1.451 (54,5)	-20,9 (104,0)	-18,3 (2,8) [-23,7; -12,7]	-39,7 (2,9) [-45,2; -33,8] < 0,001
	Monat 32	482/1.455 (33,1)	-48,5 (73,8)	-50,3 (2,0) [-54,1; -46,2]	446/1.451 (30,7)	-16,3 (114,0)	-16,6 (3,5) [-23,2; -9,4]	-40,4 (3,5) [-46,9; -33,2] < 0,001
	Monat 36	159/1.455 (10,9)	-42,7 (86,2)	-42,8 (3,7) [-49,5; -35,2]	158/1.451 (10,9)	-10,8 (119,0)	-16,4 (5,4) [-26,3; -5,1]	-31,6 (6,2) [-42,8; -18,3] < 0,001

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

Studie DAPA-CKD	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert
Nein	Baseline	697/697 (100,0)	1.153,1 (925,0)	- (-)	701/701 (100,0)	1.171,0 (976,1)	- (-)	- [-; -] -
	Tag 14	674/697 (96,7)	-25,7 (40,0)	-25,8 (2,7) [-30,9; -20,3]	675/701 (96,3)	-15,7 (42,0)	-15,6 (3,1) [-21,4; -9,3]	-12,1 (4,5) [-20,6; -2,7] 0,013
	Monat 2	660/697 (94,7)	-31,2 (47,6)	-31,2 (2,5) [-36,0; -26,0]	671/701 (95,7)	-19,8 (54,4)	-19,6 (2,9) [-25,2; -13,7]	-14,4 (4,4) [-22,6; -5,2] 0,003
	Monat 4	650/697 (93,3)	-35,3 (51,3)	-35,2 (2,4) [-39,7; -30,3]	665/701 (94,9)	-19,2 (67,5)	-19,1 (3,0) [-24,7; -13,1]	-19,9 (4,2) [-27,6; -11,2] < 0,001
	Monat 8	604/697 (86,7)	-33,7 (59,6)	-33,3 (2,5) [-38,0; -28,1]	612/701 (87,3)	-18,0 (79,4)	-17,0 (3,1) [-22,9; -10,7]	-19,6 (4,3) [-27,5; -10,7] < 0,001
	Monat 12	596/697 (85,5)	-37,8 (64,8)	-37,3 (2,4) [-41,8; -32,5]	596/701 (85,0)	-22,2 (75,2)	-21,6 (3,0) [-27,2; -15,5]	-20,1 (4,3) [-28,1; -11,2] < 0,001
	Monat 16	581/697 (83,4)	-37,8 (64,9)	-37,0 (2,4) [-41,6; -32,0]	581/701 (82,9)	-24,4 (79,5)	-23,6 (2,9) [-29,2; -17,6]	-17,5 (4,5) [-25,9; -8,2] < 0,001
	Monat 20	572/697 (82,1)	-32,7 (71,5)	-31,4 (2,7) [-36,4; -25,9]	566/701 (80,7)	-24,8 (91,7)	-23,7 (3,0) [-29,3; -17,6]	-10,1 (5,0) [-19,3; 0,2] 0,054
	Monat 24	504/697 (72,3)	-39,0 (71,9)	-36,9 (2,6) [-41,7; -31,6]	493/701 (70,3)	-26,0 (88,9)	-24,7 (3,1) [-30,5; -18,5]	-16,1 (4,8) [-25,1; -6,1] 0,002

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

Studie DAPA-CKD	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Monat 28	346/697 (49,6)	-39,2 (76,7)	-36,5 (2,9) [-41,9; -30,6]	344/701 (49,1)	-24,9 (104,1)	-25,4 (3,4) [-31,8; -18,3]	-14,9 (5,5) [-25,1; -3,4] 0,012
	Monat 32	210/697 (30,1)	-27,1 (83,2)	-27,9 (4,0) [-35,2; -19,7]	194/701 (27,7)	-10,6 (108,8)	-16,6 (4,7) [-25,3; -6,8]	-13,5 (6,8) [-25,9; 0,9] 0,065
	Monat 36	74/697 (10,6)	-42,5 (68,7)	-38,9 (5,2) [-48,3; -27,7]	71/701 (10,1)	-24,2 (103,1)	-29,0 (6,2) [-40,1; -15,8]	-13,9 (10,5) [-32,2; 9,3] 0,219

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

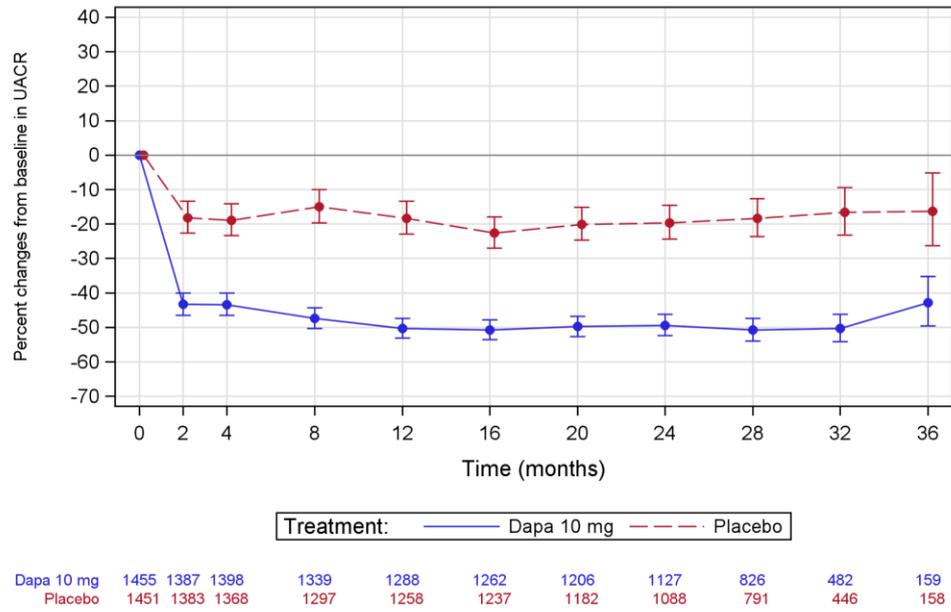
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem *Baseline*-Wert zum jeweiligen Zeitpunkt

a: Berechnung mittels eines *Repeated-Measurements*-Modells mit Behandlungsgruppe, Wert zu *Baseline*, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Aus diesem Modell werden auch die p-Werte der Effekte von Visite \* Behandlungsgruppe dargestellt. Kovarianzstruktur wurde auf Toeplitz-Struktur geändert, um Konvergenzprobleme zu vermeiden.

b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day*-Test angewendet.

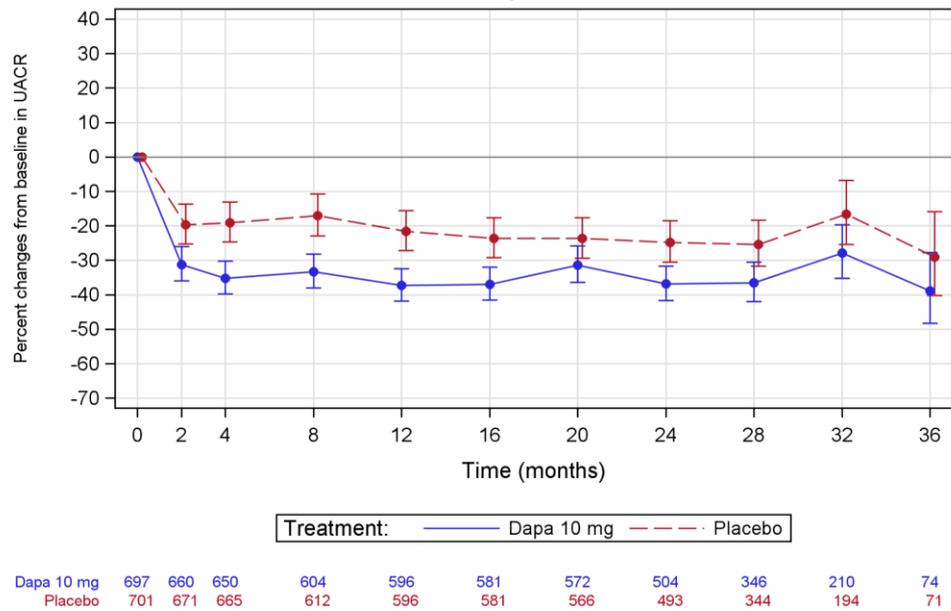
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie T2DM sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC nimmt die UACR bei Patienten mit T2DM als auch bei Patienten ohne T2DM signifikant stärker ab, was folglich einer Verbesserung entspricht. Lediglich zu Monat 32 und Monat 36 ist der beobachtete Effekt bei Patienten ohne T2DM nicht statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den T2DM in Bezug auf die Veränderung der UACR auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-58: Stetige Veränderung der UACR – Subgruppenkategorie T2DM – Ja



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-59: Stetige Veränderung der UACR – Subgruppenkategorie T2DM – Nein

Veränderung der kardiovaskulären Morbidität

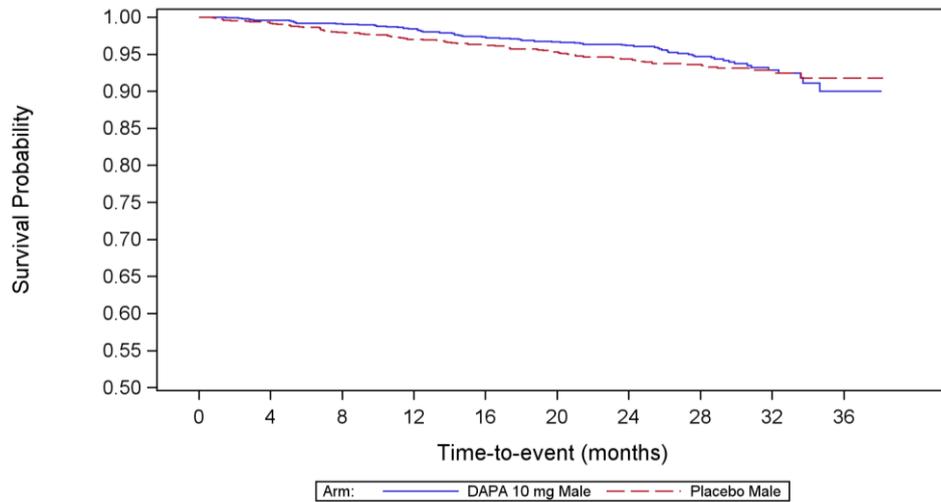
*Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod*

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod wurde für die Subgruppenkategorie Geschlecht ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,034$ ).

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt  HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie Geschlecht (<math>p = 0,034</math>)<sup>b</sup></b>							
Männlich	1.443	75 (5,2)	2,5	1.436	88 (6,1)	2,9	0,857 [0,630; 1,167] 0,327
Weiblich	709	25 (3,5)	1,6	716	50 (7,0)	3,3	0,466 [0,288; 0,754] 0,001
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$ mg/g; $> 1.000$ mg/g) als Faktoren und <i>Baseline</i> eGFR als Kovariable. b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day-Test</i> angewendet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

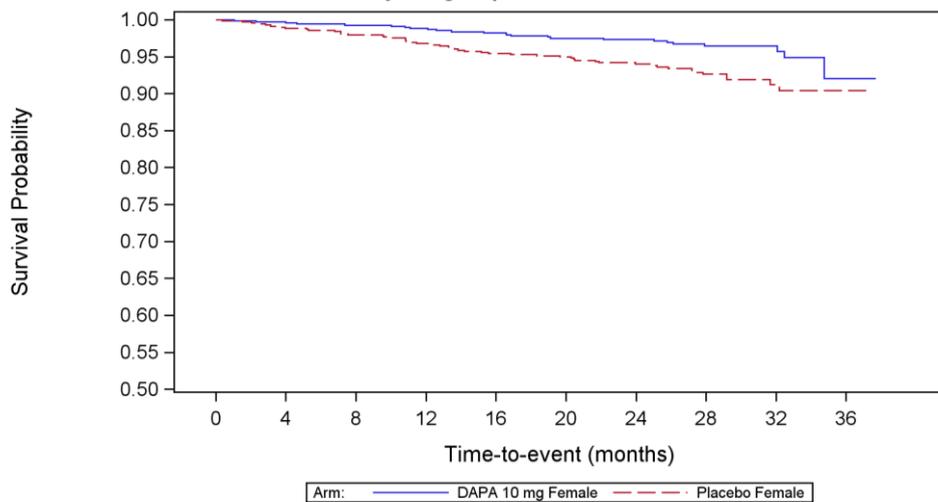
In der Subgruppenkategorie Geschlecht sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für weibliche Patienten statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Geschlecht bezüglich des Erreichens des kombinierten kardialen Endpunktes auszugehen.



DAPA 10 mg Male	1443	1351	1342	1330	1308	1251	973	639	250	30
Placebo Male	1436	1349	1326	1306	1286	1230	947	640	238	35

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie Geschlecht – Männlich



DAPA 10 mg Female	709	684	679	673	667	644	529	364	134	11
Placebo Female	716	674	663	651	641	623	504	336	122	9

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie Geschlecht – Weiblich

*Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz*

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz wurde für die Subgruppenkategorie Geschlecht ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,002$ ).

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt  HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie Geschlecht (<math>p = 0,002</math>)<sup>b</sup></b>							
Männlich	1.443	33 (2,3)	1,1	1.436	45 (3,1)	1,5	0,737 [0,470; 1,154] 0,181
Weiblich	709	4 (0,6)	0,3	716	26 (3,6)	1,7	0,139 [0,049; 0,399] < 0,001

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

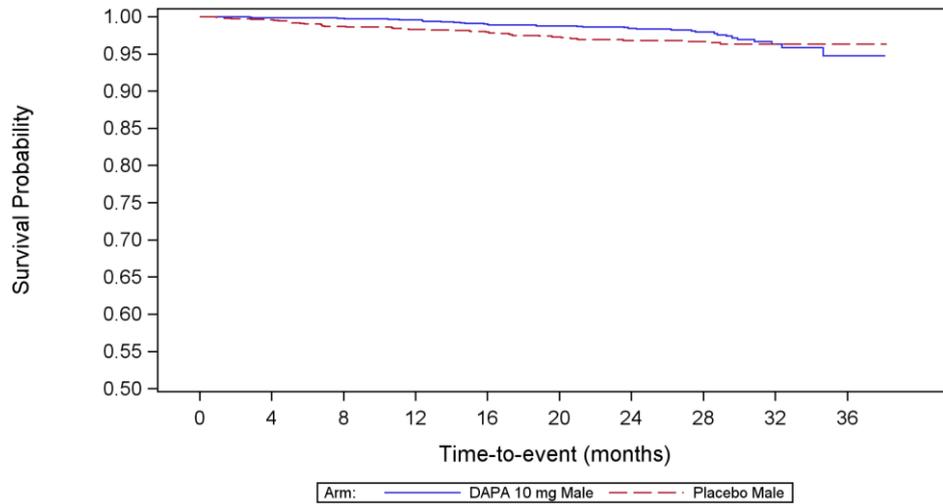
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein *Cox-Proportional-Hazards-Modell* (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$  mg/g;  $> 1.000$  mg/g) als Faktoren und *Baseline* eGFR als Kovariable.

b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day-Test* angewendet.

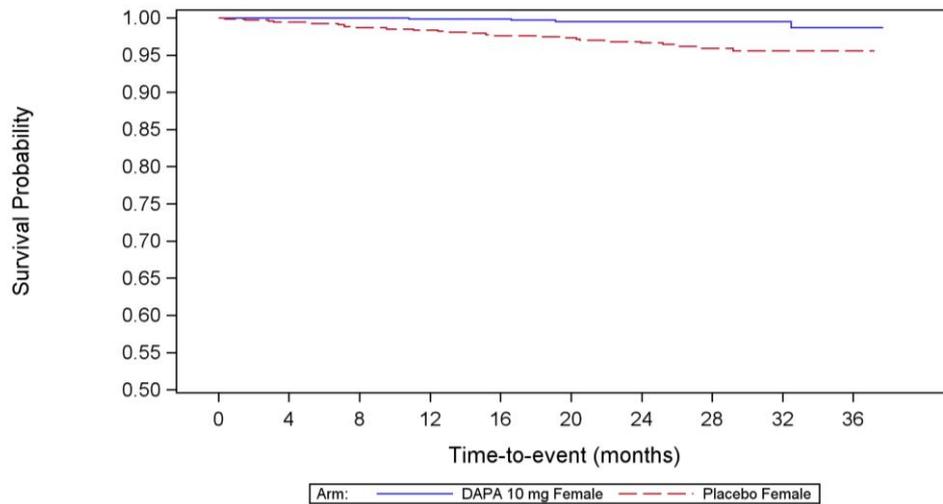
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Geschlecht sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für weibliche Patienten statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Geschlecht in Bezug auf Eintreten einer ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – Subgruppenkategorie Geschlecht – Männlich



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – Subgruppenkategorie Geschlecht – Weiblich

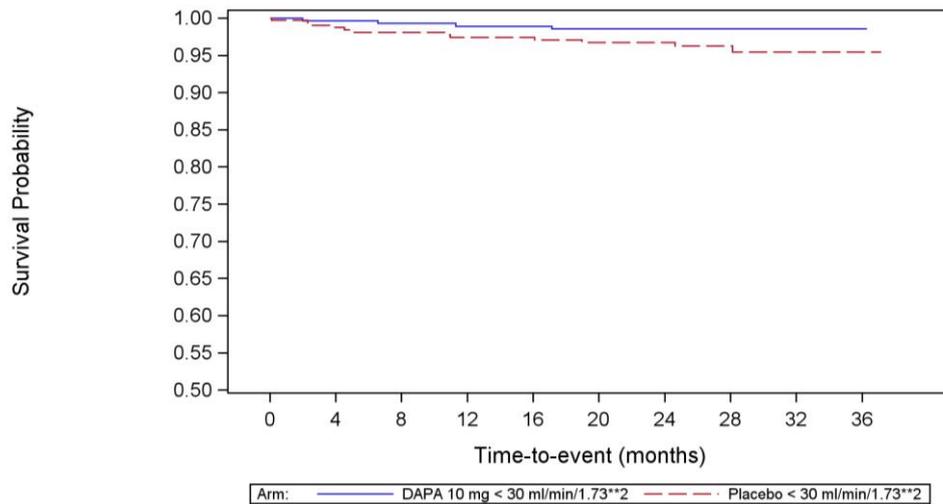
*Zeit bis zum ersten Schlaganfall*

Bezüglich der Zeit bis ersten Schlaganfall wurde für die Subgruppenkategorie eGFR I ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,039$ ).

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,039</math>)<sup>b</sup></b>							
< 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	293	4 (1,4)	0,7	331	12 (3,6)	1,8	0,353 [0,114; 1,094] 0,059
≥ 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1.859	39 (2,1)	1,0	1.821	31 (1,7)	0,8	1,230 [0,768; 1,972] 0,388
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach T2DM und UACR zu Randomisierung berechnet. b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day-Test</i> angewendet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

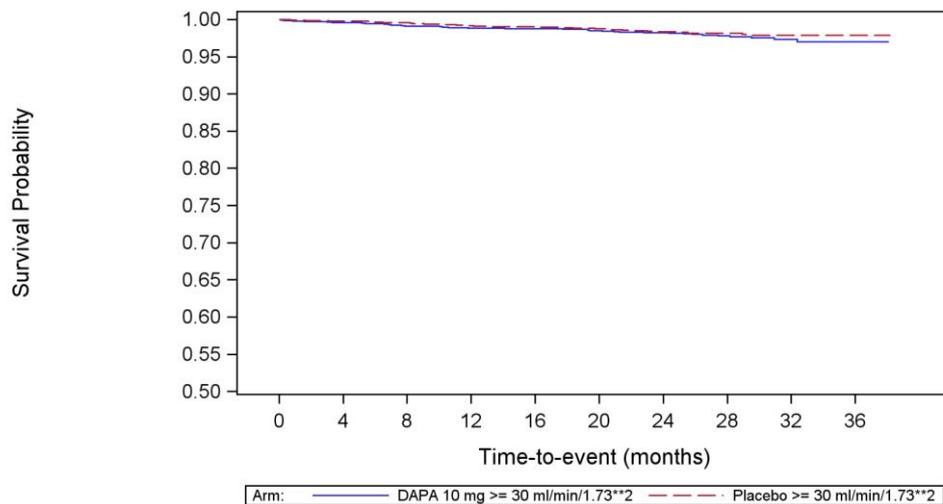
In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt im Vergleich zu Placebo + SoC bei einer eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist jedoch nicht statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von Schlaganfällen auszugehen.



DAPA 10 mg < 30 ml/min/1.73**2	293	278	276	274	268	257	194	113	35	3
Placebo < 30 ml/min/1.73**2	331	304	297	291	285	269	210	125	47	6

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall - Subgruppenkategorie eGFR I – < 30 mL/min/1,73 m²



DAPA 10 mg ≥ 30 ml/min/1.73**2	1859	1752	1734	1717	1700	1629	1297	885	346	37
Placebo ≥ 30 ml/min/1.73**2	1821	1722	1705	1678	1660	1599	1259	858	324	38

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall – Subgruppenkategorie eGFR I – ≥ 30 mL/min/1,73 m²

*Anteil an Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde*

Bezüglich des Anteils an Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde, wurde für die Subgruppenkategorie Geschlecht ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,021$ ).

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Geschlecht (<math>p = 0,021</math>)<sup>d</sup></b>							
Männlich	482	18 (3,7)	456	17 (3,7)	1,002 [0,523; 1,920]	1,199 [0,551; 2,610]	0,0 [-2,6; 2,6]
					0,996		
Weiblich	215	3 (1,4)	245	16 (6,5)	0,214 [0,063; 0,723]	0,201 [0,056; 0,723]	-5,1 [-9,0; -1,2]
					0,006		
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).  N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.  d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i>-Test angewendet.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie Geschlecht sind die Effekte der Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC ist der Anteil Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde, im Vergleich zu Placebo + SoC bei weiblichen Patienten geringer, hingegen bei männlichen Patienten gleich. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für weibliche Patienten statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Geschlecht in Bezug auf den Anteil an Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde, auszugehen.

*Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3,5 mmol/L*

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3,5 mmol/L wurden für die Subgruppenkategorien Ethnie und Vorbehandlung der CKD ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (Ethnie:  $p = 0,038$ ; Vorbehandlung der CKD:  $p = 0,024$ ).

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3,5 mmol/L, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt  HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie Ethnie (<math>p = 0,038</math>)<sup>b</sup></b>							
Kaukasisch	1.124	45 (4,0)	1,9	1.166	50 (4,3)	2,0	0,924 [0,618; 1,383] 0,701
Schwarz bzw. Afroamerikanisch	104	4 (3,8)	1,8	87	15 (17,2)	9,8	0,206 [0,068; 0,623] 0,002
Asiatisch	749	35 (4,7)	2,7	718	35 (4,9)	2,9	0,962 [0,602; 1,537] 0,870
Andere	175	5 (2,9)	1,4	181	6 (3,3)	1,6	0,782 [0,229; 2,665] 0,694
<b>Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD (<math>p = 0,024</math>)<sup>b</sup></b>							
Nur ACE-I	650	17 (2,6)	1,3	654	35 (5,4)	2,7	0,452 [0,253; 0,808] 0,006
Nur ARB	1.421	69 (4,9)	2,5	1.399	67 (4,8)	2,5	1,007 [0,719; 1,409] 0,969

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein *Cox-Proportional-Hazards-Modell* (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR ( $\leq 1.000$  mg/g;  $> 1.000$  mg/g) als Faktoren und *Baseline* eGFR als Kovariable.

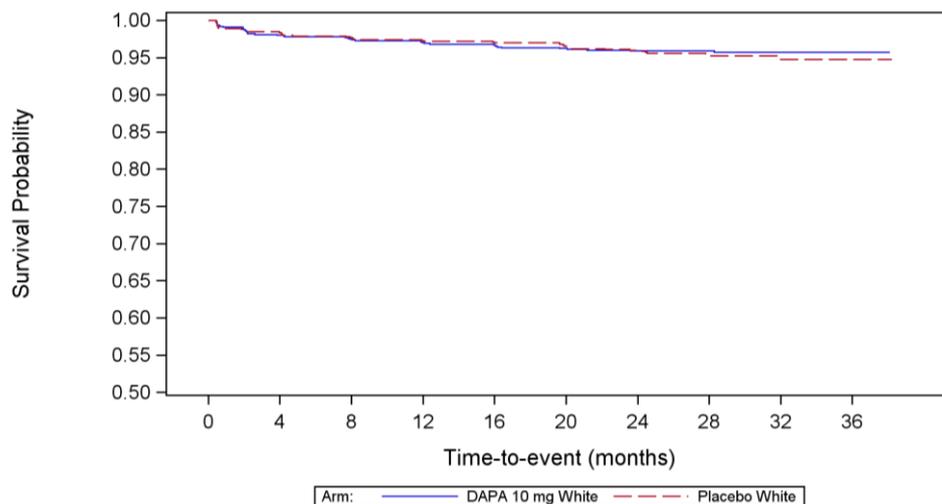
b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day-Test* angewendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Ethnie sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC in allen Ethnien eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit schwarz bzw. afroamerikanischer Ethnie statistisch signifikant.

Es ist nicht einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Ethnie in Bezug auf das Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum  $< 3,5$  mmol/L auszugehen.

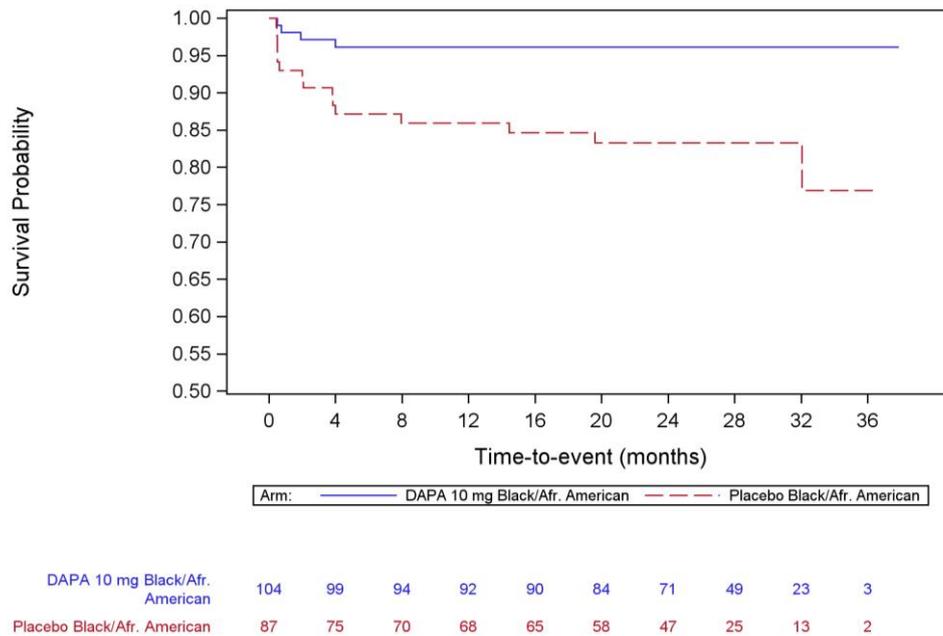
In der Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC bei einer Vorbehandlung mit nur ACE-I eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Vorbehandlung der CKD in Bezug auf das Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum  $< 3,5$  mmol/L auszugehen.



DAPA 10 mg White	1124	1083	1056	1026	997	929	759	509	205	23
Placebo White	1166	1125	1097	1058	1032	967	781	510	186	16

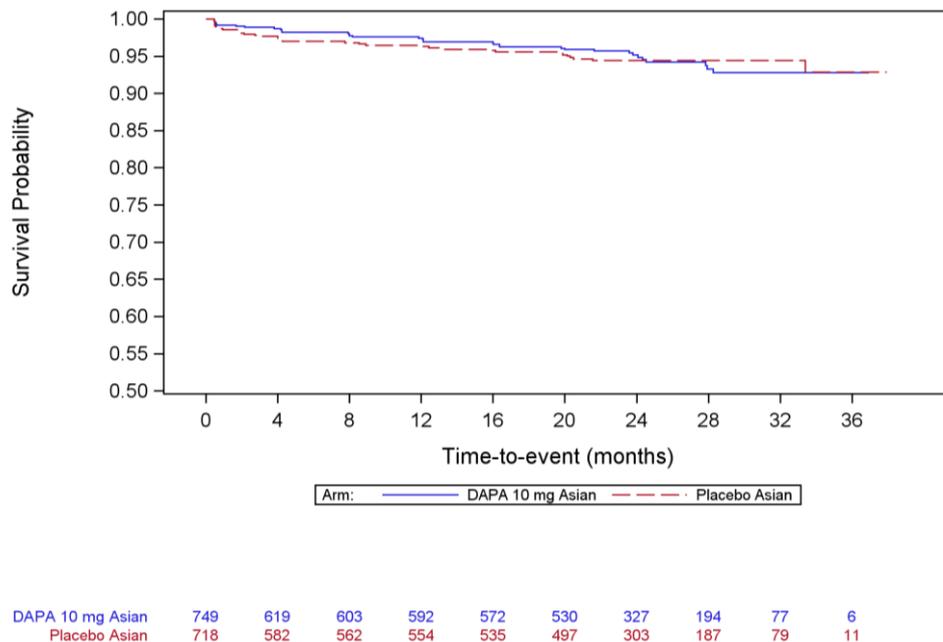
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum  $< 3,5$  mmol – Subgruppenkategorie Ethnie – Kaukasisch



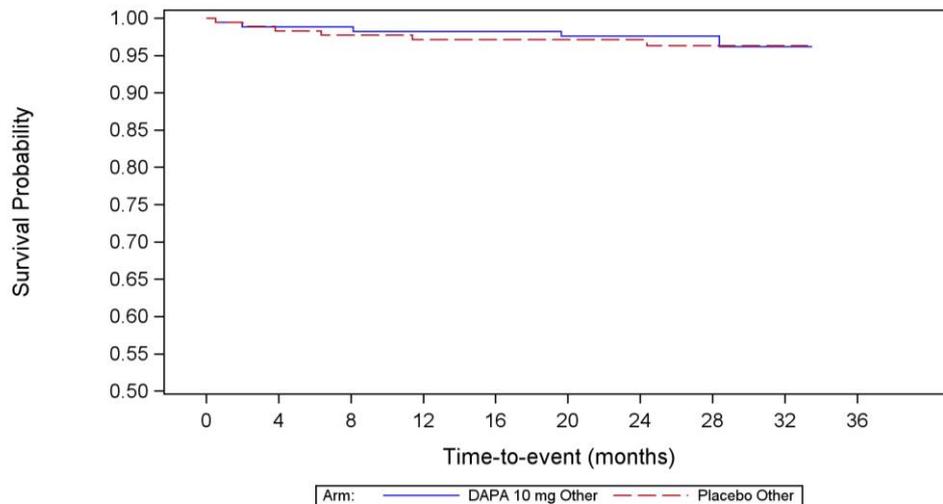
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3,5 mmol – Subgruppenkategorie Ethnie – Schwarz/Afroamerikanisch



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

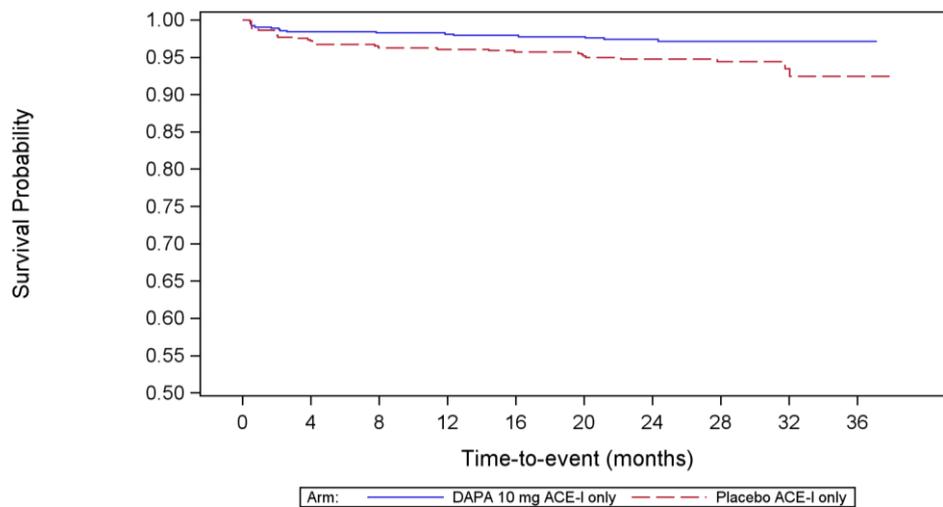
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3,5 mmol – Subgruppenkategorie Ethnie – Asiatisch



DAPA 10 mg Other	175	168	166	159	157	151	141	88	11	0
Placebo Other	181	171	165	160	152	149	130	88	10	0

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

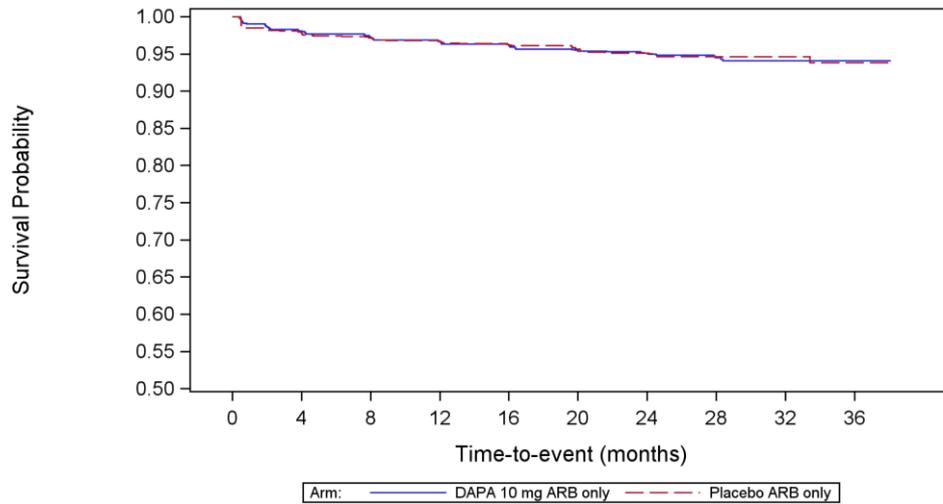
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3,5 mmol – Subgruppenkategorie Ethnie – Andere



DAPA 10 mg ACE-I only	650	615	602	592	576	541	419	276	109	10
Placebo ACE-I only	654	610	592	572	555	520	399	256	88	15

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3,5 mmol – Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD – Nur ACE-I



DAPA 10 mg ARB only	1421	1287	1251	1213	1179	1095	831	532	194	19
Placebo ARB only	1399	1257	1218	1187	1150	1080	806	522	193	14

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Kalium-Spiegels im Serum < 3,5 mmol – Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD – Nur ARB

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS*Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS um 15 Punkte wurden für die Subgruppenkategorien Ethnie und Region ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (Ethnie:  $p = 0,005$ ; Region:  $p = 0,003$ ).

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Ethnie (<math>p = 0,005</math>)<sup>d</sup></b>							
Kaukasisch	1.124	319 (28,4)	1.166	357 (30,6)	0,927 [0,817; 1,052]	0,898 [0,750; 1,075]	-2,2 [-6,1; 1,6]
					0,241		
Schwarz bzw. afroamerikanisch	104	30 (28,8)	87	19 (21,8)	1,321 [0,802; 2,176]	1,451 [0,748; 2,814]	7,0 [-6,3; 20,4]
					0,271		
Asiatisch	749	183 (24,4)	718	123 (17,1)	1,426 [1,163; 1,750]	1,564 [1,211; 2,020]	7,3 [3,0; 11,6]
					< 0,001		
Andere	175	62 (35,4)	181	64 (35,4)	1,002 [0,757; 1,327]	1,003 [0,650; 1,549]	0,1 [-10,4; 10,6]
					0,989		
<b>Subgruppenkategorie Region (<math>p = 0,003</math>)<sup>d</sup></b>							
Asien	692	170 (24,6)	654	112 (17,1)	1,435 [1,159; 1,775]	1,576 [1,207; 2,059]	7,4 [3,0; 11,9]
					< 0,001		
Europa	610	181 (29,7)	623	209 (33,5)	0,884 [0,750; 1,043]	0,836 [0,657; 1,063]	-3,9 [-9,2; 1,5]
					0,144		
Nordamerika	401	100 (24,9)	412	87 (21,1)	1,181 [0,918; 1,520]	1,241 [0,895; 1,722]	3,8 [-2,2; 9,9]
					0,196		
Latein/ Südamerika	449	143 (31,8)	463	155 (33,5)	0,951 [0,789; 1,146]	0,929 [0,704; 1,225]	-1,6 [-7,9; 4,7]
					0,600		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i>-Test angewendet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie Ethnie sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC war der Anteil Patienten mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS um 15 Punkte, im Vergleich zu Placebo + SoC bei schwarzen bzw. afroamerikanischen und asiatischen Patienten sowie Patienten anderer Ethnie größer, hingegen bei Patienten kaukasischer Ethnie kleiner. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten asiatischer Ethnie statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Ethnie in Bezug auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS um 15 Punkte, auszugehen.

In der Subgruppenkategorie Region sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC war der Anteil Patienten mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS um 15 Punkte, im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten aus Asien und Nordamerika größer, hingegen bei Patienten aus Europa und Latein-/Südamerika geringer. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten aus Asien statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Region in Bezug auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS um 15 Punkte auszugehen.

**4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der nachfolgenden Tabelle 4-111 werden die p-Werte der Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsspezifische Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 4-111: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsspezifische Lebensqualität

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systemischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>											
<b>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL<sup>TM</sup>-36 v.1.0</b>											
Domäne PCS: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	0,993	0,701	0,832	0,675	0,533	0,065	0,435	0,085	0,598	0,942	0,470
Domäne PCS: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	0,260	0,454	0,530	0,883	0,325	0,740	0,288	0,560	0,256	0,761	0,636
Domäne MCS: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	0,512	0,773	0,441	0,206	0,195	0,076	0,336	0,363	0,731	0,380	0,932
Domäne MCS: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	0,546	0,374	0,536	0,372	0,781	0,807	0,785	0,627	0,196	0,386	0,143
Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	0,193	0,408	0,950	0,520	0,634	0,058	0,663	<b>0,045</b>	0,907	0,800	0,598

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	0,884	0,617	0,250	0,585	0,790	<b>0,024</b>	0,371	0,838	0,462	0,084	0,554
Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	0,238	0,646	0,908	0,941	0,647	<b>0,017</b>	0,511	0,906	0,747	0,483	0,745
Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	0,577	0,293	0,593	0,385	0,513	<b>0,048</b>	0,498	0,292	0,187	0,863	0,864
Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit Verbesserung um 15 Punkte	0,280	0,825	0,505	0,803	0,995	0,190	0,170	0,724	0,857	0,229	0,499
Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	0,321	<b>0,039</b>	0,066	0,432	0,906	0,154	0,271	0,375	0,352	0,706	0,896

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>N.b. = Nicht berechnet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn.</p> <p>b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre</p> <p>c: Männlich vs. Weiblich</p> <p>d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>e: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein/Südamerika</p> <p>f: Ja vs. Nein</p> <p>g: ≤ 1.000 mg/g vs. &gt; 1.000 mg/g</p> <p>h: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>i: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>j: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>k: 130 mmHg vs. ≤ 130 mmHg</p> <p>l: Vorbehandlung mit ACE-I vs. Vorbehandlung mit ARB</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>											

Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand der KDQOL™-36 v.1.0

*KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte*

Bezüglich der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,045$ ).

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,045</math>)<sup>d</sup></b>							
< 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	1.272	394 (31,0)	1.250	335 (26,8)	1,156 [1,022; 1,307]	1,226 [1,031; 1,457]	4,2 [0,6; 7,8]
0,021							
≥ 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	880	282 (32,0)	902	302 (33,5)	0,957 [0,838; 1,093]	0,937 [0,769; 1,142]	-1,4 [-5,9; 3,0]
0,519							

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden *Baseline*-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des  $\chi^2$ -Tests ermittelt wird. Wenn der  $\chi^2$ -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte Fisher's Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.

b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.

c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des  $\chi^2$ -Tests ermittelt.

d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day*-Test angewendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC ist der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  größer, hingegen bei Patienten mit  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  geringer. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  in Bezug auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ auszugehen.

*KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte*

Bezüglich der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,024$ ).

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,024</math>)<sup>d</sup></b>							
> 1.000 mg/g	1.048	293 (28,0)	1.031	314 (30,5)	0,918 [0,803; 1,050]	0,886 [0,733; 1,071]	-2,5 [-6,5; 1,5]
					0,211		
$\leq 1.000 \text{ mg/g}$	1.104	320 (29,0)	1.121	284 (25,3)	1,144 [0,998; 1,311]	1,203 [0,998; 1,450]	3,7 [-0,1; 7,4]
					0,053		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).  N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.  d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i>-Test angewendet.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC ist der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von > 1.000 mg/g geringer, hingegen bei Patienten mit einer UACR von ≤ 1.000 mg/g größer. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind nicht statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf den Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ auszugehen.

*KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte*

Bezüglich der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,017$ ).

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,017</math>)<sup>d</sup></b>							
> 1.000 mg/g	1.048	153 (14,6)	1.031	122 (11,8)	1,234 [0,988; 1,540]	1,274 [0,987; 1,644]	2,8 [-0,2; 5,8]
					0,063		
≤ 1.000 mg/g	1.104	131 (11,9)	1.121	157 (14,0)	0,847 [0,682; 1,052]	0,827 [0,645; 1,060]	-2,1 [-5,0; 0,7]
					0,133		
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).  N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.  d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i>-Test angewendet.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC ist der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von > 1.000 mg/g größer, hingegen bei Patienten mit einer UACR von ≤ 1.000 mg/g geringer. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind nicht statistisch signifikant.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ auszugehen.

*KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte*

Bezüglich der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,048$ ).

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,048</math>)<sup>d</sup></b>							
> 1.000 mg/g	1.048	143 (13,6)	1.031	186 (18,0)	0,756 [0,619; 0,924]	0,718 [0,566; 0,910]	-4,4 [-7,6; -1,2]
					0,006		
≤ 1.000 mg/g	1.104	164 (14,9)	1.121	166 (14,8)	1,003 [0,822; 1,224]	1,004 [0,794; 1,268]	0,0 [-3,0; 3,1]
					0,975		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden *Baseline*-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der *Chi*<sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte *Fisher's* Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.

b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.

c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt.

d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day*-Test angewendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC ist der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von  $> 1.000$  mg/g geringer, hingegen bei Patienten mit einer UACR von  $\leq 1.000$  mg/g größer. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer UACR von  $> 1.000$  mg/g statistisch signifikant.

Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf den Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ auszugehen.

*KDQOL-Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte*

Bezüglich der KDQOL-Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte wurde für die Subgruppenkategorie Geschlecht ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,039$ ).

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der KDQOL-Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Geschlecht (<math>p = 0,039</math>)<sup>d</sup></b>							
Männlich	1.443	259 (17,9)	1.436	270 (18,8)	0,955 [0,818; 1,114]	0,945 [0,782; 1,141]	-0,9 [-3,8; 2,0]
0,554							
Weiblich	709	108 (15,2)	716	152 (21,2)	0,718 [0,574; 0,897]	0,667 [0,508; 0,875]	-6,0 [-10,1; -1,9]
0,003							

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i>-Test angewendet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie Geschlecht sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC ist der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten geringer. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen war für weibliche Patienten statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Geschlecht in Bezug auf den Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 15 Punkte in der KDQOL-Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ auszugehen.

**4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen Nebenwirkungen**

In der nachfolgenden Tabelle 4-117 werden die p-Werte der Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 4-117: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>f</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>											
<b>Gesamtraten UE, nicht-schwere UE, schwere UE und SUE</b>											
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	0,846	0,880	0,708	0,390	0,398	0,069	0,605	0,388	0,427	0,336	0,798
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	0,944	0,983	0,867	0,600	0,849	<b>0,038</b>	0,765	0,679	0,942	0,676	0,885
Anteil an Patienten mit schweren UE	0,431	0,386	0,586	0,812	0,575	0,600	0,256	0,298	<b>0,048</b>	0,876	0,496
Anteil an Patienten mit SUE	0,081	0,990	0,726	0,946	0,451	0,456	0,672	0,591	0,539	0,983	0,259
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,597	0,390	0,652	0,765	0,205	0,276	0,607	0,174	0,328	0,463	0,135
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,941	0,186	0,268	0,557	0,871	0,379	0,274	0,224	0,969	0,172	0,278
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	0,788	0,904	0,762	0,800	0,514	0,229	0,695	0,827	0,822	0,768	0,937

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
<b>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>											
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE	0,838	0,807	0,509	0,370	0,283	0,072	0,420	0,652	0,509	0,221	0,674
Anteil an Patienten mit schweren UE ohne krankheitsbezogene UE	0,544	0,384	0,918	0,866	0,392	0,633	0,128	0,461	0,086	0,873	0,349
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	<b>0,044</b>	0,874	0,797	0,911	0,405	0,396	0,462	0,728	0,456	0,887	0,226
<b>UESI</b>											
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	0,959	0,577	0,193	0,381	0,348	0,744	0,377	0,825	0,885	0,312	0,771
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	<b>0,010</b>	0,897	0,497	0,673	0,870	0,574	0,065	0,344	0,944	0,679	0,753
Anteil an Patienten mit UESI „Schwere Hypoglykämien“	<b>0,023</b>	0,657	0,208	0,658	NE	0,480	0,387	0,533	0,289	0,397	<b>0,015</b>
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	0,100	0,402	0,358	0,232	0,494	0,957	0,096	0,391	0,339	0,159	0,319
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder eine nekrotische Fasciitis anzeigen“	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	0,192	0,182	0,881	0,887	0,330	0,838	0,838	0,365	0,524	0,792	0,745
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“	0,852	0,519	0,490	0,435	<b>0,048</b>	0,495	0,851	0,441	0,787	0,307	0,269
<b>UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>											
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,095	0,911	<b>0,047</b>	0,129	0,393	0,324	<b>0,046</b>	0,196	0,164	0,540	0,114
PT: Anämie	0,572	0,636	0,534	0,836	0,196	0,587	0,245	0,051	0,483	0,567	0,730
SOC: Herzerkrankungen	0,051	0,137	0,772	0,965	0,844	0,350	0,862	0,308	0,708	0,598	0,087
PT: Vorhofflimmern	<b>0,014</b>	0,287	0,278	0,399	0,711	0,185	0,877	0,872	0,595	0,594	0,358
SOC: Untersuchungen											
PT: Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0,248	0,327	0,785	0,788	0,907	0,806	0,392	0,400	0,251	0,527	0,844

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>										
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>	Vorbehandlung der CKD <sup>l</sup>
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,622	0,943	0,064	0,257	0,659	<b>0,020</b>	0,522	0,898	0,299	0,120	0,873
PT: Diabetes mellitus	0,693	0,330	0,632	0,234	0,656	0,145	0,530	0,685	0,829	0,289	0,530
PT: Hyperglykämie	0,984	0,647	0,724	0,710	0,477	0,206	0,803	0,951	0,459	0,731	0,332
PT: Hypervolämie	0,481	0,964	0,278	0,502	0,362	0,176	0,062	0,677	0,213	0,240	0,067
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	0,427	0,203	0,781	0,448	0,144	0,759	0,154	0,545	0,757	0,697	0,162
SOC: Gefäßerkrankungen PT: Hypotonie	0,247	0,148	0,467	<b>0,047</b>	0,939	0,251	0,784	0,956	0,538	0,877	0,820
<b>SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>											
SOC: Herzerkrankungen	0,227	0,260	0,599	0,992	0,868	0,214	0,959	0,486	0,740	0,707	0,073
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pneumonie	0,295	0,962	0,609	0,381	0,415	0,081	0,749	<b>0,035</b>	0,368	0,211	0,340
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,054	0,289	0,979	0,635	0,301	0,384	0,874	0,147	<b>0,049</b>	0,322	0,894
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwegen	<b>0,032</b>	0,682	0,146	0,685	<b>0,040</b>	0,165	<b>0,026</b>	0,353	0,731	0,551	0,375

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

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	T2DM <sup>f</sup>	UACR <sup>g</sup>	eGFR I <sup>h</sup>	eGFR II <sup>i</sup>	eGFR III <sup>j</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k</sup>
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>NE = Nicht berechnet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre</p> <p>c: Männlich vs. weiblich</p> <p>d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>e: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein/Südamerika</p> <p>f: Ja vs. Nein</p> <p>g: ≤ 1.000 mg/g vs. &gt; 1.000 mg/g</p> <p>h: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>i: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>j: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>k: 130 mmHg vs. ≤ 130 mmHg</p> <p>l: Vorbehandlung mit ACE-I vs. Vorbehandlung mit ARB</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Auftreten unerwünschter Ereignisse*Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit nicht-schweren UE wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,038$ ).

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit nicht-schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,038</math>)<sup>d</sup></b>							
> 1.000 mg/g	1.047	552 (52,7)	1.030	605 (58,7)	0,898 [0,831; 0,969]	0,783 [0,659; 0,932]	-6,0 [-10,4; -1,7]
0,006							
≤ 1.000 mg/g	1.102	580 (52,6)	1.119	586 (52,4)	1,005 [0,929; 1,088]	1,011 [0,856; 1,194]	0,3 [-4,0; 4,5]
0,901							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR > 1.000 mg/g als auch einer UACR ≤ 1.000 mg/g weniger nicht-schwere UE auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer UACR > 1.000 mg/g statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von nicht-schweren UE auszugehen.

*Anteil an Patienten mit schweren UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit nicht-schweren UE wurde für die Subgruppenkategorie eGFR III ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,048$ ).

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR III (<math>p = 0,048</math>)<sup>d</sup></b>							
< 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	1.915	317 (16,6)	1.929	325 (16,8)	0,983 [0,853; 1,132]	0,979 [0,826; 1,160]	-0,3 [-2,7; 2,1]
0,807							
≥ 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	234	31 (13,2)	220	46 (20,9)	0,634 [0,418; 0,961]	0,578 [0,351; 0,951]	-7,7 [-15,0; -0,3]
0,030							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger schwere UE auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> auf das Auftreten von schweren UE auszugehen.

*Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE wurde für die Subgruppenkategorie Alter ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,044$ ).

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p = 0,044</math>)<sup>d</sup></b>							
≤ 65 Jahre	1.246	271 (21,7)	1.238	339 (27,4)	0,794	0,737	-5,6
					[0,691; 0,913]	[0,613; 0,886]	[-9,1; -2,2]
0,001							
> 65 Jahre	903	308 (34,1)	911	317 (34,8)	0,980	0,970	-0,7
					[0,863; 1,113]	[0,799; 1,177]	[-5,2; 3,8]
0,758							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten ≤ 65 Jahren als auch > 65 Jahre weniger SUE auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten ≤ 65 Jahre statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter in Bezug auf das Auftreten von SUE ohne krankheitsbezogene UE auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ wurde für die Subgruppenkategorie Alter ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,010$ ).

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p = 0,010</math>)<sup>d</sup></b>							
≤ 65 Jahre	1.246	61 (4,9)	1.238	95 (7,7)	0,638	0,619	-2,8
					[0,467; 0,871]	[0,445; 0,863]	[-4,8; -0,8]
0,004							
> 65 Jahre	903	83 (9,2)	911	74 (8,1)	1,132	1,145	1,1
					[0,839; 1,527]	[0,825; 1,589]	[-1,6; 3,8]
0,418							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten ≤ 65 Jahre weniger UESI „Renale Ereignisse“ auf, hingegen bei Patienten > 65 Jahre mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten ≤ 65 Jahre statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter in Bezug auf das Auftreten von UESI „Renale Ereignisse“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UESI „Schwere Hypoglykämien“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Schwere Hypoglykämien“ wurden sowohl für die Subgruppenkategorie Alter als auch für die Subgruppe Vorbehandlung der CKD ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (Alter:  $p = 0,023$ ; Vorbehandlung der CKD:  $p = 0,015$ ).

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p = 0,023</math>)<sup>d</sup></b>							
≤ 65 Jahre	1.246	2 (0,2)	1.238	14 (1,1)	0,142 [0,032; 0,623]	0,141 [0,032; 0,620]	-1,0 [-1,7; -0,3]
0,003							
> 65 Jahre	903	12 (1,3)	911	14 (1,5)	0,865 [0,402; 1,859]	0,863 [0,397; 1,876]	-0,2 [-1,4; 1,0]
0,710							
<b>Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD (<math>p = 0,015</math>)<sup>d</sup></b>							
Nur ACE-I	650	9 (1,4)	651	6 (0,9)	1,502 [0,538; 4,197]	1,509 [0,534; 4,265]	0,5 [-0,9; 1,8]
0,434							
Nur ARB	1.418	5 (0,4)	1.399	18 (1,3)	0,274 [0,102; 0,736]	0,271 [0,101; 0,733]	-0,9 [-1,7; -0,2]
0,006							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten  $\leq 65$  Jahre als auch  $> 65$  Jahre weniger UESI „Schwere Hypoglykämien“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten  $\leq 65$  Jahre statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter in Bezug auf das Auftreten von UESI „Schwere Hypoglykämien“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten, die nur mit ARB vorbehandelt wurden, weniger UESI „Schwere Hypoglykämien“ auf, hingegen bei Patienten, die nur mit ACE-I vorbehandelt wurden, mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten, die nur mit ARB vorbehandelt wurden, statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Vorbehandlung der CKD in Bezug auf das Auftreten von UESI „Schwere Hypoglykämien“ auszugehen.

Anteil an Patienten mit UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“, wurde für die Subgruppenkategorie T2DM ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,048$ ).

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie T2DM (<math>p = 0,048</math>)<sup>d</sup></b>							
Ja	1.453	172 (11,8)	1.450	164 (11,3)	1,047 [0,856; 1,280]	1,053 [0,839; 1,322]	0,5 [-1,9; 2,9]
					0,657		
Nein	696	40 (5,7)	699	22 (3,1)	1,826 [1,097; 3,039]	1,876 [1,103; 3,192]	2,6 [0,3; 4,9]
					0,019		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie T2DM sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit also auch ohne T2DM mehr UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten ohne T2DM statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Vorliegen eines T2DM in Bezug auf das Auftreten von UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ auszugehen.

Signifikante UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm*Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ wurde für die Subgruppenkategorien Ethnie und eGFR I ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (Ethnie  $p = 0,047$ ; eGFR I  $p = 0,046$ ).

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Ethnie (<math>p = 0,047</math>)<sup>d</sup></b>							
Kaukasisch	1.123	26 (2,3)	1.163	40 (3,4)	0,673 [0,414; 1,095]	0,665 [0,403; 1,098]	-1,1 [-2,6; 0,3]
0,109							
Schwarz/ Afro- amerikanisch	104	9 (8,7)	87	4 (4,6)	1,882 [0,600; 5,902]	1,966 [0,584; 6,619]	4,1 [-4,0; 12,1]
0,269							
Asiatisch	747	5 (0,7)	718	17 (2,4)	0,283 [0,105; 0,762]	0,278 [0,102; 0,757]	-1,7 [-3,1; -0,3]
0,008							
Andere	175	5 (2,9)	181	15 (8,3)	0,345 [0,128; 0,928]	0,325 [0,116; 0,916]	-5,4 [-10,7; -0,2]
0,026							
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,046</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	293	12 (4,1)	331	11 (3,3)	1,232 [0,552; 2,751]	1,242 [0,540; 2,860]	0,8 [-2,5; 4,1]
0,610							
$\geq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1.856	33 (1,8)	1.818	65 (3,6)	0,497 [0,329; 0,752]	0,488 [0,319; 0,746]	-1,8 [-2,9; -0,7]
< 0,001							

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden *Baseline*-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt wird. Wenn der *Chi*<sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte *Fisher's* Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.

b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.

c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt.

d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day*-Test angewendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Ethnie sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten kaukasischer, asiatischer und anderer Ethnie weniger UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf, hingegen bei Patienten schwarz bzw. afroamerikanischer Ethnie mehr. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind bei Patienten asiatischer und anderer Ethnie statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Ethnie in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UE nach PT „Vorhofflimmern“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Vorhofflimmern“ wurde für die Subgruppenkategorie Alter ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,014$ ).

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Vorhofflimmern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p = 0,014</math>)<sup>d</sup></b>							
≤ 65 Jahre	1.246	0 (0,0)	1.238	11 (0,9)	0,043 [0,003; 0,732]	0,043 [0,003; 0,727]	-0,9 [-1,5; -0,3]
					< 0,001		
> 65 Jahre	903	12 (1,3)	911	19 (2,1)	0,637 [0,311; 1,305]	0,632 [0,305; 1,310]	-0,8 [-2,1; 0,5]
					0,214		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten ≤ 65 Jahre also auch > 65 Jahre mehr UE nach PT „Vorhofflimmern“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten ≤ 65 Jahre statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter in Bezug auf das Auftreten von UE nach PT „Vorhofflimmern“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,020$ ).

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,020</math>)<sup>d</sup></b>							
≤ 1.000 mg/g	1.047	161 (15,4)	1.030	160 (15,5)	0,990 [0,810; 1,210]	0,988 [0,779; 1,254]	-0,2 [-3,4; 3,0]
					0,921		
> 1.000 mg/g	1.102	129 (11,7)	1.119	187 (16,7)	0,700 [0,569; 0,863]	0,661 [0,519; 0,841]	-5,0 [-8,0; -2,0]
					< 0,001		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR > 1.000 mg/g weniger UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR ≤ 1.000 mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer UACR > 1.000 mg/g statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UE nach PT „Hypotonie“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Hypotonie“ wurde für die Subgruppenkategorie Region ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,047$ ).

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Hypotonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Region (<math>p = 0,047</math>)<sup>d</sup></b>							
Asien	690	5 (0,7)	654	5 (0,8)	0,948 [0,276; 3,259]	0,947 [0,273; 3,288]	-0,0 [-1,1; 1,0]
					1,000		
Europa	609	15 (2,5)	620	16 (2,6)	0,954 [0,476; 1,913]	0,953 [0,467; 1,946]	-0,1 [-2,0; 1,8]
					0,895		
Nordamerika	401	16 (4,0)	412	4 (1,0)	4,110 [1,386; 12,187]	4,239 [1,405; 12,792]	3,0 [0,6; 5,4]
					0,005		
Latein/Südamerika	449	11 (2,4)	463	3 (0,6)	3,781 [1,062; 13,463]	3,851 [1,067; 13,896]	1,8 [-0,0; 3,6]
					0,027		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden *Baseline*-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des  $\chi^2$ -Tests ermittelt wird. Wenn der  $\chi^2$ -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte Fisher's Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.

b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.

c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des  $\chi^2$ -Tests ermittelt.

d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der *Breslow-Day*-Test angewendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Region sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten aus Asien und Europa weniger UE nach PT „Hypotonie“ auf, hingegen bei Patienten aus Nordamerika und Latein/Südamerika mehr. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind bei Patienten aus Nordamerika und Latein/Südamerika statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Region in Bezug auf das Auftreten von UE nach PT „Hypotonie“ auszugehen.

#### SUE nach SOC und PT mit $\geq 1$ % Inzidenz in mindestens einem Studienarm

##### *Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Pneumonie“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach PT „Pneumonie“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,035$ ).

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach PT „Pneumonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,035</math>)<sup>d</sup></b>							
< 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1.270	30 (2,4)	1.248	36 (2,9)	0,819	0,815	-0,5
					[0,508; 1,321]	[0,499; 1,331]	[-1,9; 0,8]
0,412							
$\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	879	6 (0,7)	901	22 (2,4)	0,280	0,275	-1,8
					[0,114; 0,686]	[0,111; 0,681]	[-3,0; -0,5]
0,003							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch einer eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger SUE nach PT „Pneumonie“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von SUE nach PT „Pneumonie“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR III ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (p = 0,049).

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p < 0,05) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR III (p = 0,049)<sup>d</sup></b>							
< 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1.915	40 (2,1)	1.929	74 (3,8)	0,544 [0,373; 0,796]	0,535 [0,362; 0,790]	-1,7 [-2,9; -0,6]
					0,001		
≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	234	4 (1,7)	220	1 (0,5)	3,761 [0,424; 33,387]	3,809 [0,422; 34,343]	1,3 [-1,1; 3,6]
					0,373		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR III sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurde für die Subgruppenkategorien Alter, T2DM und eGFR I ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (Alter p = 0,032; T2DM p = 0,040; eGFR I p = 0,026).

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p < 0,05) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Alter (p = 0,032)<sup>d</sup></b>							
≤ 65 Jahre	1.246	56 (4,5)	1.238	93 (7,5)	0,598 [0,434; 0,826]	0,579 [0,412; 0,815]	-3,0 [-5,0; -1,1]
0,002							
> 65 Jahre	903	51 (5,6)	911	50 (5,5)	1,029 [0,704; 1,503]	1,031 [0,690; 1,540]	0,2 [-2,1; 2,4]
0,882							
<b>Subgruppenkategorie T2DM (p = 0,040)<sup>d</sup></b>							
Ja	1.453	85 (5,8)	1.450	97 (6,7)	0,874 [0,660; 1,159]	0,867 [0,642; 1,171]	-0,8 [-2,7; 1,0]
0,351							
Nein	696	22 (3,2)	699	46 (6,6)	0,480 [0,292; 0,790]	0,463 [0,276; 0,779]	-3,4 [-5,8; -1,0]
0,003							

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (p = 0,026)<sup>d</sup></b>							
< 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	293	39 (13,3)	331	38 (11,5)	1,159 [0,763; 1,761]	1,184 [0,735; 1,908]	1,8 [-3,7; 7,3]
					0,488		
≥ 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1.856	68 (3,7)	1.818	105 (5,8)	0,634 [0,471; 0,855]	0,620 [0,454; 0,848]	-2,1 [-3,5; -0,7]
					0,003		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird für die Analysen der <i>Breslow-Day</i> -Test angewendet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten ≤ 65 Jahre weniger SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf, hingegen bei Patienten > 65 Jahre mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten ≤ 65 Jahre statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Alter in Bezug auf das Auftreten von SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie T2DM sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit T2DM als auch bei Patienten ohne T2DM weniger SUE nach SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten ohne T2DM statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die T2DM in Bezug auf das Auftreten von SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auszugehen.

#### 4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen Zusammenfassung

Für die Subgruppenanalysen der DAPA-CKD Studie traten vereinzelt Belege für eine Interaktion bei unterschiedlichen Endpunkten auf. Bei der Interpretation der Interaktionstests ist auf den Einfluss des multiplen Testens hinzuweisen. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5$  % zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für die DAPA-CKD Studie wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 836 Testungen durchgeführt. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5$  % ist demnach statistisch mit etwa 42 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen. Für die DAPA-CKD Studie wurden 44 positive Interaktionstests beobachtet. Diese Anzahl an positiven Interaktionen ist auch bei Abwesenheit einer tatsächlichen Effektmodifikation zu erwarten.

Zusätzlich zur geringen Anzahl an positiven Interaktionstests ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Insgesamt ist daher nicht von Effektunterschieden in einer der aufgeführten Subgruppen auszugehen und der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie abzuleiten.

## Ergebnisse für die CKD-Subpopulationen der supportiven Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF

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 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nutzendimension	Endpunkte	Darstellung im Dossier
DECLARE-TIMI 58 (CKD-Subpopulation)	Mortalität	Veränderung der Mortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache oder kardiovaskulärer Tod oder renaler Tod)	ja
	Morbidität	Veränderung der renalen Morbidität	ja
		Veränderung der kardiovaskulären Morbidität	ja
		Gesamthospitalisierungen	ja
	Nebenwirkungen	Auftreten von schweren UE	ja
		Auftreten von SUE	ja
		Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben	ja
		SUE ohne krankheitsbezogene UE	ja
		Auftreten von UESI	ja
		UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT	ja
		UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT (deskriptiv)	ja
DAPA-HF (CKD-Subpopulation)	Mortalität	Veränderung der Mortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache oder kardiovaskulärer Tod oder renaler Tod)	ja
	Morbidität	Veränderung der renalen Morbidität	ja
		Veränderung der kardiovaskulären Morbidität	ja
		Gesamthospitalisierungen	ja
	Nebenwirkungen	Auftreten von schweren UE	ja
		Auftreten von SUE	ja

Studie	Nutzendimension	Endpunkte	Darstellung im Dossier
		Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben	ja
		SUE ohne krankheitsbezogene UE	ja
		Auftreten von UESI	ja
		UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT	ja
		UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT (deskriptiv)	ja
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

#### 4.3.1.3.3 Endpunkte – RCT (CKD-Subpopulation DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF)

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

Im Folgenden wird die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und werden die Ergebnisse aller Endpunkte der entsprechenden Nutzendimensionen in einem separaten Abschnitt untersucht.

### 4.3.1.3.3.1 Mortalität

#### 4.3.1.3.3.1.1 Veränderung der Mortalität

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung von Veränderung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
DECLARE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtmortalität: Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache</li> <li>- Renale Mortalität: Zeit zwischen Randomisierung und renalem Tod</li> <li>- Kardiovaskuläre Mortalität: Zeit zwischen Randomisierung und kardiovaskulärem Tod</li> </ul> <p>Die Analysen der Endpunkte erfolgten für die Subpopulation der DECLARE-TIMI 58-Patienten mit CKD (definiert als <math>eGFR &lt; 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> und/oder eine <math>UACR &gt; 30 \text{ mg/ml}</math>) analog zu den Analysen der Mortalitätsendpunkte der Studie DAPA-CKD (siehe Tabelle 4-47).</p>
DAPA-HF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtmortalität: Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache</li> <li>- Renale Mortalität: Zeit zwischen Randomisierung und renalem Tod</li> <li>- Kardiovaskuläre Mortalität: Zeit zwischen Randomisierung und kardiovaskulärem Tod</li> </ul> <p>Die Analysen der Endpunkte erfolgten für die Subpopulation der DAPA-HF-Patienten mit CKD (definiert als definiert als <math>eGFR &lt; 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math>)<sup>a</sup> analog zu den Analysen der Mortalitätsendpunkte der Studie DAPA-CKD (siehe Tabelle 4-47).</p>
<p>a: Da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde, basierte die Selektion der CKD-Patienten der DAPA-HF Studie allein auf dem eGFR-Kriterium.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der 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
DECLARE-TIMI 58	Niedrig	Ja	Ja <sup>a</sup>	Ja	Ja	Niedrig
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja	Ja	Niedrig

a: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

b: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*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 in der Studie adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben eines T2DM auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der Mortalität wird für die CKD-Subgruppe der DECLARE-TIMI 58 als niedrig eingeschätzt.

Auch in der Studie DAPA-HF waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben einer Herzinsuffizienz auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der Mortalität wird für die CKD-Subgruppe der DAPA-HF als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-134: Ergebnisse für die Veränderung der Mortalität der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)<sup>b</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	255 (8,6)	2,14	2.954	318 (10,8)	2,69	0,81 [0,69; 0,96] 0,0151
DAPA-HF	962	143 (14,9)	10,18	964	168 (17,4)	12,02	0,85 [0,68; 1,07] 0,1622
<b>Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität)<sup>b</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	5 (0,2)	0,04	2.954	7 (0,2)	0,06	0,74 [0,23; 2,32] 0,5984
DAPA-HF	962	0 (0,0)	0,00	964	1 (0,1)	0,07	NE [NE.; NE] NE
<b>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität)<sup>b</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	126 (4,3)	1,06	2.954	139 (4,7)	1,18	0,92 [0,72; 1,17] 0,5011
DAPA-HF	962	119 (12,4)	8,48	964	134 (13,9)	9,59	0,89 [0,70; 1,14] 0,3551

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156) und – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).

NE: Aufgrund der geringen Ereignisse nicht berechenbar.

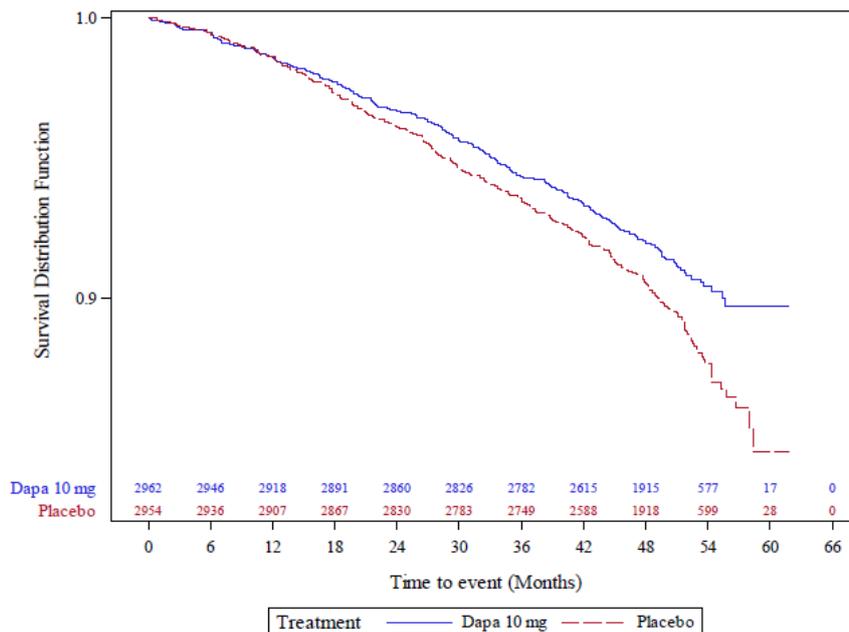
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels *Cox-Proportional-Hazards-Modell* (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach UACR (DECLARE-TIMI 58) oder T2DM (DAPA-HF) zu Randomisierung und adjustiert bezüglich der eGFR zu *Baseline* berechnet.

b: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.

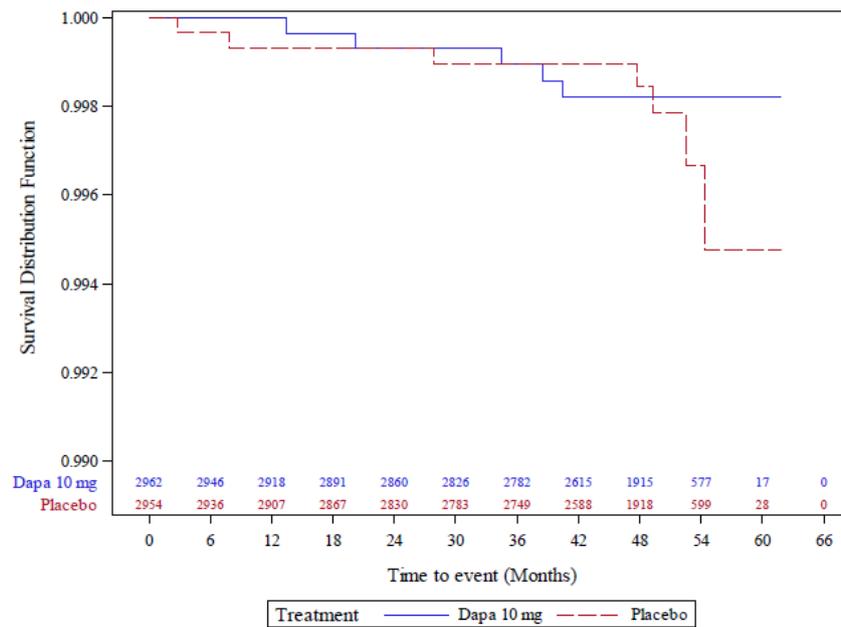
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 verstarben insgesamt 8,6 % der Patienten unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC und 10,8 % der Patienten unter der Behandlung mit Placebo + SoC. Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich der Gesamtmortalität ist statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC, (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,69; 0,96];  $p = 0,0151$ ). Bezüglich der renalen Mortalität (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,23; 2,32];  $p = 0,5984$ ) und der kardiovaskulären Mortalität (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,72; 1,17];  $p = 0,5011$ ) liegt zwar ein numerischer, aber kein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor.



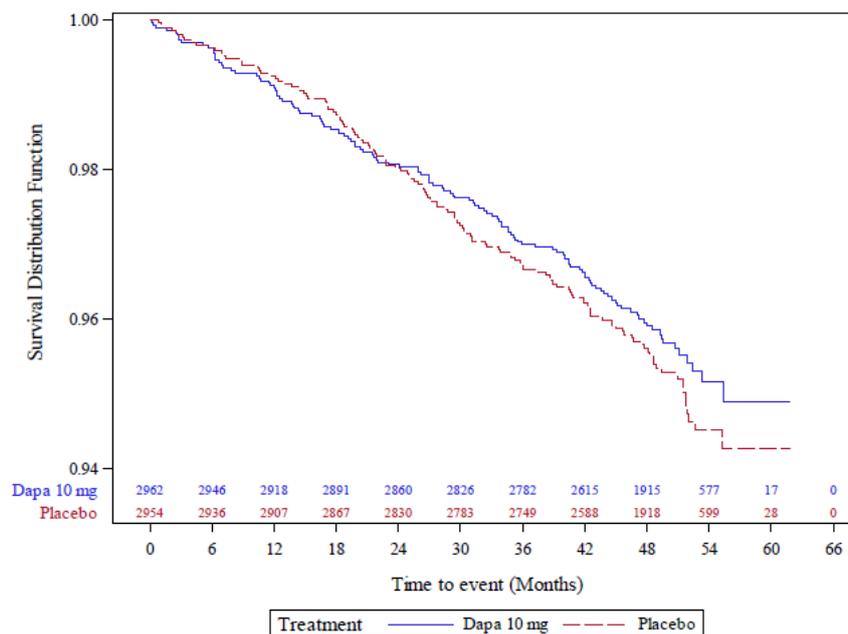
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum realen Tod (renale Mortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58

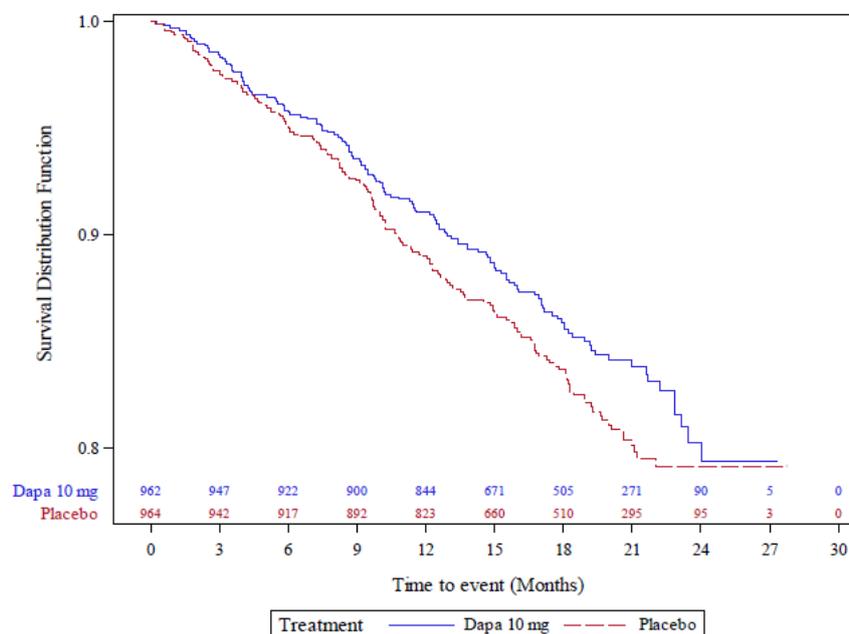


Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58

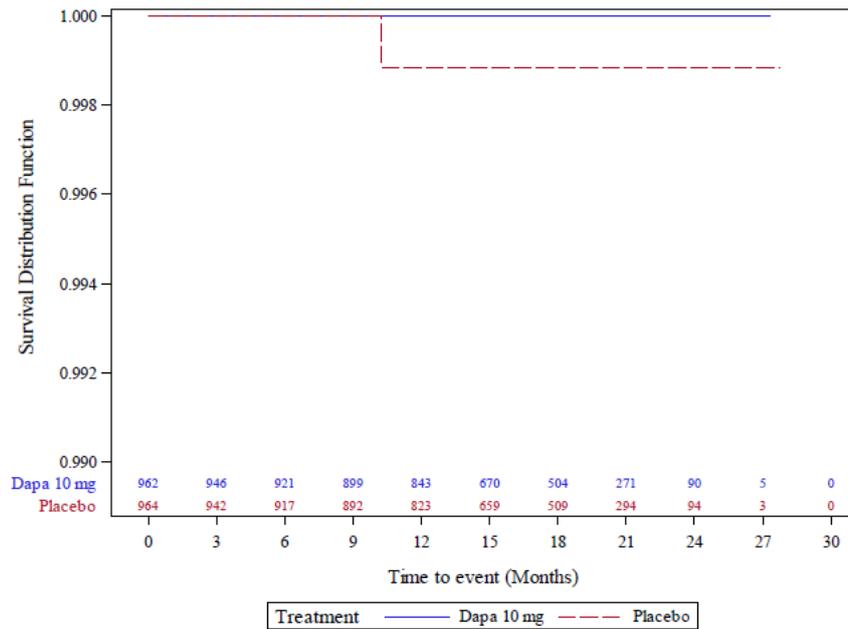
In der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF verstarben mit insgesamt 14,9 % numerisch weniger Patienten unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC als mit 17,4 % der Patienten unter der Behandlung mit Placebo + SoC, jedoch zeigt sich aufgrund der geringen Größe der analysierten Subpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Gesamtmortalität (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,68; 1,07];  $p = 0,1622$ ).

Da insgesamt nur ein Patient des Kontrollarm der CKD-Subpopulation aus DAPA-HF aufgrund renaler Ursachen verstorben ist, konnte für den Endpunkt Zeit bis zum renalen Tod kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden. Bezüglich der kardiovaskulären Mortalität liegt ein numerischer Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (12,4 % vs. 13,9 %, HR [95 %-KI]: 0,89 [0,70; 1,14];  $p = 0,3551$ ).



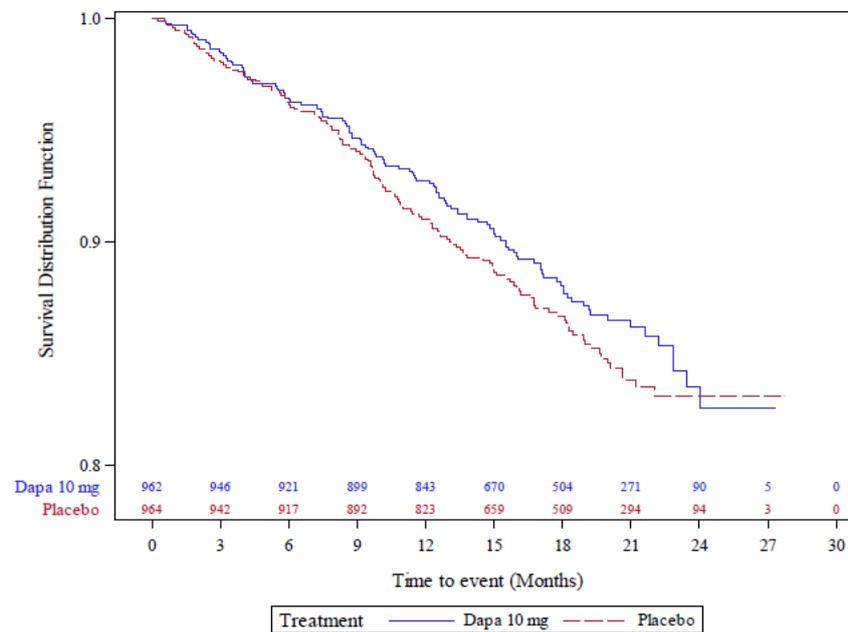
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

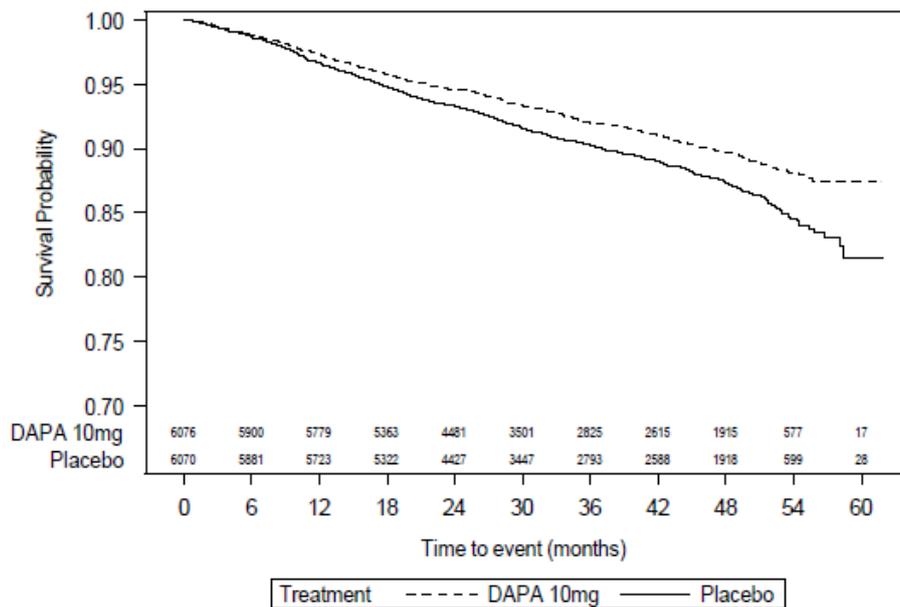
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF

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.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für die Veränderung der Mortalität aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

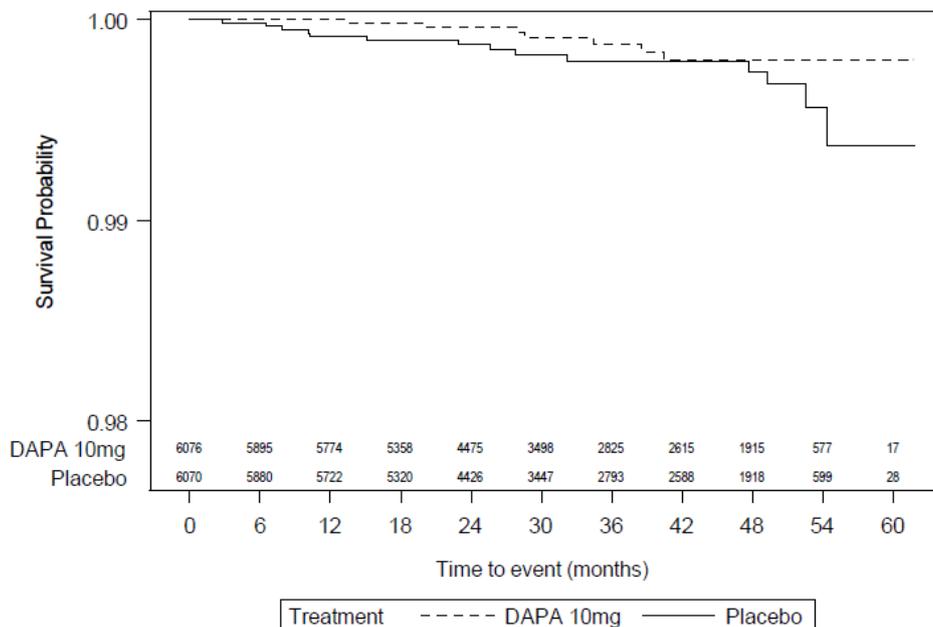
Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt	Homogenitätstest der Studien p-Wert <sup>c</sup>
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	
<b>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamt mortalität)<sup>b</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	499 (8,2)	2,77	6.070	632 (10,4)	3,54	0,78 [0,70; 0,88] < 0,0001	0,4435
<b>Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität)<sup>b</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	7 (0,1)	0,04	6.070	14 (0,2)	0,08	0,50 [0,20; 1,23] 0,1314	0,5655
<b>Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität)<sup>b</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	310 (5,1)	1,72	6.070	353 (5,8)	1,98	0,87 [0,75; 1,02] 0,0797	0,8578
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.</p> <p>b: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>c: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf demselben Modell wie der HR mit der Interaktion aus Studie und Behandlung als zusätzliche Kovariate. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Gemäß IPD Metaanalyse aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF verstarben insgesamt 8,2 % der Patienten unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC und 10,4 % der Patienten unter Behandlung mit Placebo + SoC. Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich der Gesamtmortalität ist statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC, (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,70; 0,88];  $p < 0,0001$ ). Bezüglich der renalen Mortalität (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,20; 1,23];  $p = 0,1314$ ) und der kardiovaskulären Mortalität (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,75; 1,02];  $p = 0,0797$ ) liegt ein numerischer, aber kein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor.



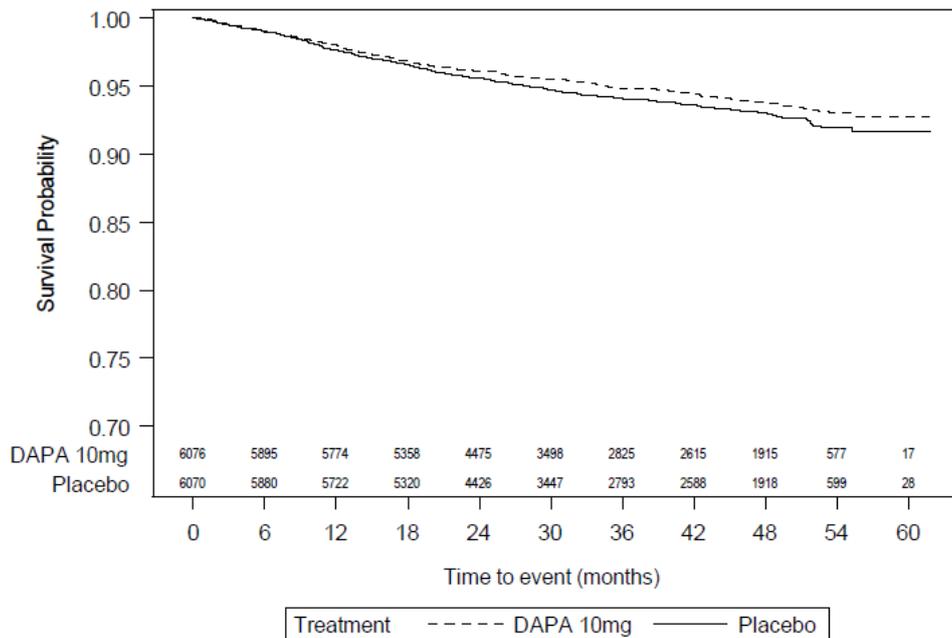
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamt mortalität) aus der IPD Metaanalyse



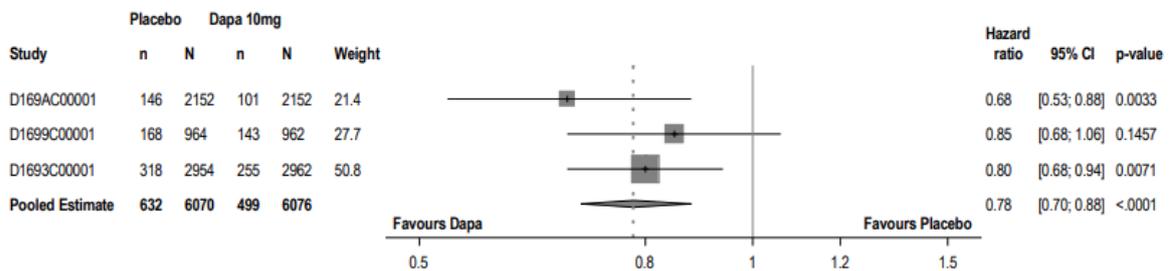
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität) aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

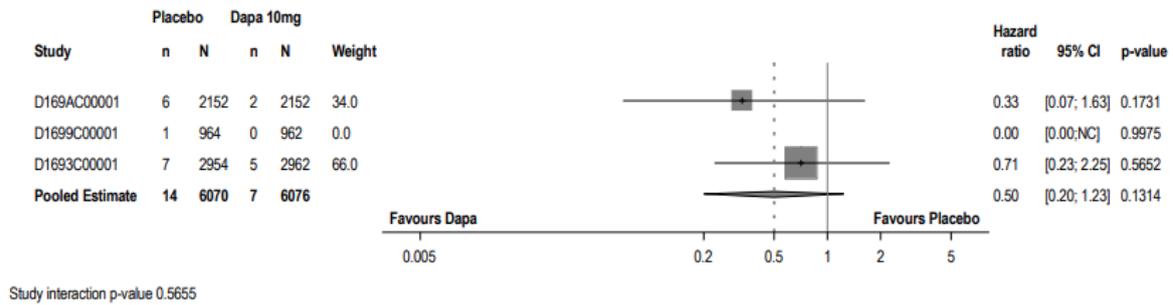
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.4435

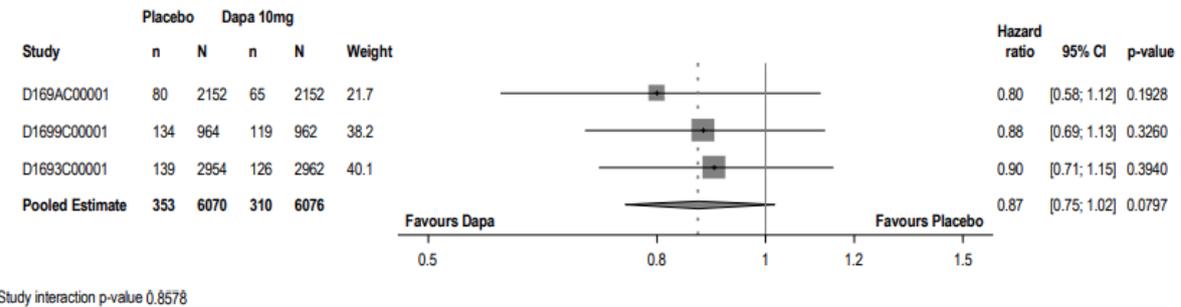
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-81: Forest Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-82: Forest Plot für die Zeit bis zum renalen Tod (renale Mortalität) aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-83: Forest Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (kardiovaskuläre Mortalität) aus der IPD Metaanalyse

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.3 dargestellt.

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

#### 4.3.1.3.3.2 Morbidität

##### 4.3.1.3.3.2.1 Veränderung der renalen Morbidität

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung von Veränderung der renalen Morbidität

Studie	Operationalisierung
DECLARE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> <li>• ESRD</li> <li>• Renaler Tod</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> </ul> </li> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache</li> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod</li> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden <math>\geq 50\%</math>igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen einer ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zum Erreichen einer anhalten eGFR von <math>&lt; 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> als ein Ereignis der ESRD</li> <li>○ Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD</li> <li>○ Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Zusätzliche Analysen</u></p> <p>I) Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i></p> <p>II) Veränderung des Serum-Kreatinin-Spiegels und der eGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels (explorativer Endpunkt)</li> </ul> <p>Die Analysen der Endpunkte erfolgten für die Subpopulation der DECLARE-TIMI 58-Patienten mit CKD (definiert als eGFR <math>&lt; 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> und/oder eine UACR <math>&gt; 30 \text{ mg/ml}</math>) analog zu den Analysen der renalen Morbidität der Studie DAPA-CKD (siehe Tabelle 4-50).</p>

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> <li>• ESRD</li> <li>• Renaler Tod</li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> </ul> </li> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache</li> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod</li> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden <math>\geq 50\%</math>igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen einer ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zum Erreichen einer anhalten eGFR von <math>&lt; 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> als ein Ereignis der ESRD</li> <li>○ Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD</li> <li>○ Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Zusätzliche Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i></li> <li>- Veränderung des Serum-Kreatinin-Spiegels und der eGFR:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels (explorativer Endpunkt)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Analysen der Endpunkte erfolgte für die Subpopulation der DAPA-HF-Patienten mit CKD (definiert als definiert als <math>\text{eGFR} &lt; 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math>)<sup>a</sup> analog zu den Analysen der renalen Morbidität der Studie DAPA-CKD (siehe Tabelle 4-50).</p>
<p>a: Da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde, basierte die Selektion der CKD-Patienten der DAPA-HF Studie allein auf dem eGFR-Kriterium.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der renalen 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
DECLARE-TIMI 58	Niedrig	Ja	Ja <sup>a</sup>	Ja	Ja	Niedrig
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja	Ja	Niedrig

a: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

b: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie DECLARE-TIMI 58 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in der Studie adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben eines T2DM auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der renalen Morbidität wird für die CKD-Subgruppe der DECLARE-TIMI 58 als niedrig eingeschätzt.

Auch in der Studie DAPA-HF waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben einer Herzinsuffizienz auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der renalen Morbidität wird für die CKD-Subgruppe der DAPA-HF als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Veränderung der renalen Morbidität für die CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus <math>\geq 50\%</math>iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	159 (5,4)	1,36	2.954	213 (7,2)	1,85	0,76 [0,61; 0,93] 0,0073
DAPA-HF	962	129 (13,4)	9,62	964	148 (15,4)	11,17	0,87 [0,68; 1,10] 0,2374
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup> unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache<sup>c</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	279 (9,4)	2,38	2.954	379 (12,8)	3,27	0,74 [0,64; 0,87] 0,0002
DAPA-HF	962	150 (15,6)	11,18	964	177 (18,4)	13,36	0,84 [0,68; 1,05] 0,1245
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup> ohne CV-Tod</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	35 (1,2)	0,30	2.954	79 (2,7)	0,69	0,45 [0,30; 0,67] <0,0001
DAPA-HF	962	18 (1,9)	1,34	964	19 (2,0)	1,43	0,96 [0,50; 1,82] 0,8925
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	9 (0,3)	0,08	2.954	20 (0,7)	0,7	0,45 [0,20; 0,98] 0,0395
DAPA-HF	962	13 (1,4)	0,97	964	9 (0,9)	0,68	1,46 [0,62; 3,41] 0,3831
<b>Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden <math>\geq 50\%</math>igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	29 (1,0)	0,25	2.954	66 (2,2)	0,57	0,45 [0,29; 0,69] 0,0002

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
DAPA-HF	962	7 (0,7)	0,52	964	10 (1,0)	0,75	0,70 [0,27; 1,85] 0,4759
<b>Zeit bis zur ESRD<sup>d</sup> als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	6 (0,2)	0,05	2.954	18 (0,6)	0,16	0,32 [0,12; 0,80] 0,0102
DAPA-HF	962	13 (1,4)	0,97	964	8 (0,8)	0,60	1,64 [0,68; 3,97] 0,2635
<b>Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als ein Ereignis der ESRD<sup>d</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	3 (0,1)	0,03	2.954	4 (0,1)	0,03	0,65 [0,14; 2,96] 0,5732
DAPA-HF	962	1 (0,1)	0,07	964	0 (0,0)	0,00	NE [NE; NE] NE
<b>Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD<sup>d</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	4 (0,1)	0,03	2.954	15 (0,5)	0,13	0,26 [0,09; 0,79] 0,0103
DAPA-HF	962	13 (1,4)	0,97	964	8 (0,8)	0,60	1,64 [0,68; 3,96] 0,2649
<b>Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD<sup>d</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	0 (0,0)	0,00	2.954	0 (0,0)	0,00	NE [NE; NE] NE
DAPA-HF	962	0 (0,0)	0,00	964	0 (0,0)	0,00	NE [NE; NE] NE

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156) und – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>NE: Aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar.</p> <p>a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach UACR (DECLARE-TIMI 58) oder T2DM (DAPA-HF) zu Randomisierung und adjustiert bezüglich der eGFR zu <i>Baseline</i> berechnet.</p> <p>b: Der kombinierte renale Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden renalen Ereignisse: bestätigt anhaltende <math>\geq 50\%</math>igen Reduzierung der eGFR, ESRD, renaler Tod, kardiovaskulärer Tod.</p> <p>c: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>d: Als ESRD ist das Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert: bestätigt anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, Chronische Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie hatten 213 Patienten (7,2 %) unter Placebo + SoC ein Ereignis des kombinierten renalen Endpunktes, unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC hatten 159 Patienten (5,4 %) ein Ereignis. Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ist statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,61; 0,93]; p = 0,0073).

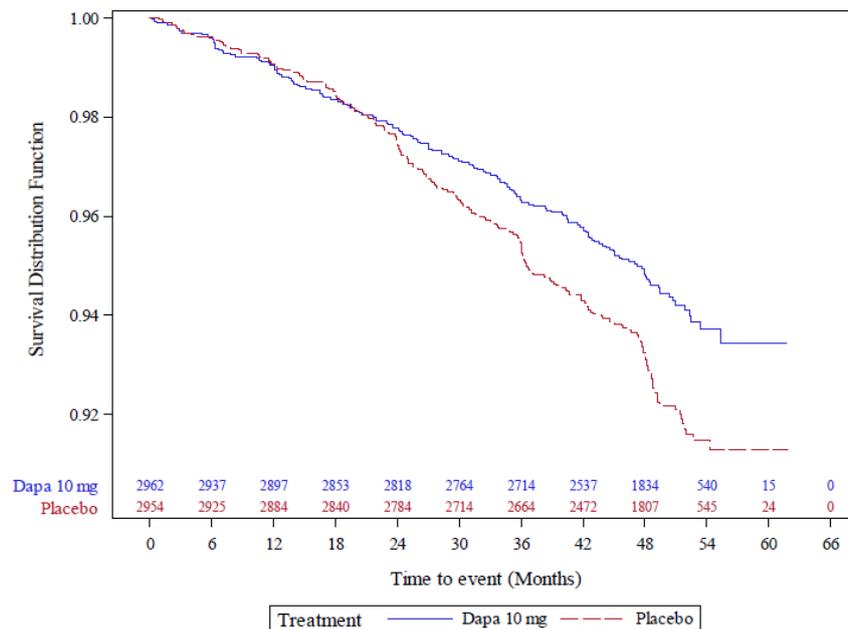
Es liegt zudem ein signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bei der Analyse des kombinierten Endpunkts unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache vor (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,64; 0,87]; p = 0,0002).

Der Unterschied von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ist auch bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,30; 0,67]; p < 0,0001).

Konsistent zur Analyse des kombinierten renalen Endpunktes spiegelt sich der eindeutige Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC zudem in den Analysen der Einzelkomponenten zur anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR und zur ESRD wider. Bezüglich des ersten Erreichens einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR liegt in der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,29; 0,69]; p = 0,0002). Zudem zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC hinsichtlich des ersten Erreichens einer ESRD (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,12; 0,80]; p = 0,0102).

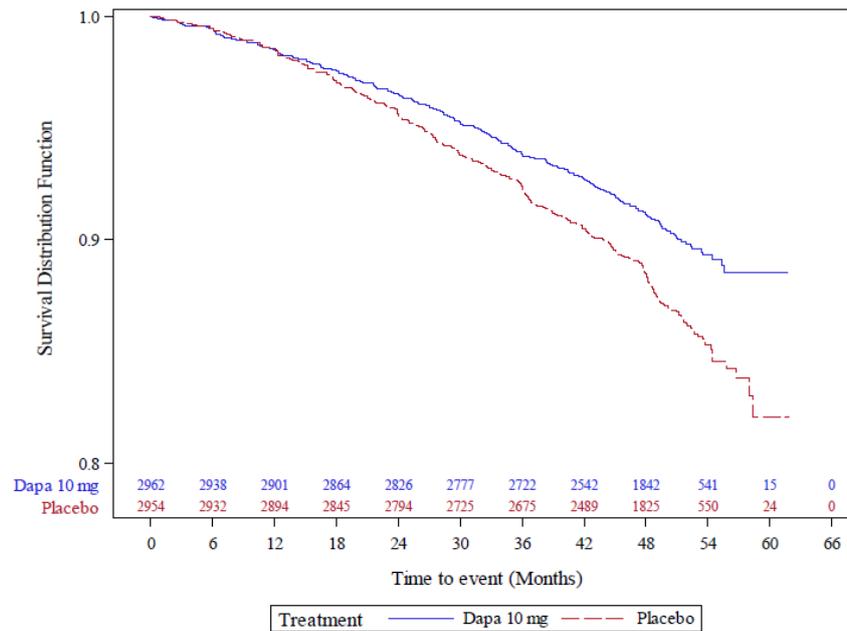
Bezüglich der Analysen zu den Subkomponenten der ESRD zeigt sich in der CKD-Subpopulation ebenfalls ein Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC. So mussten signifikant mehr Patienten unter Placebo + SoC eine chronische Dialyse-Behandlung beginnen als unter Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,09; 0,79];  $p = 0,0103$ ). Hinsichtlich der Subkomponenten der ESRD Zeit bis zu einer anhaltenden eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants zeigt sich aufgrund der geringen Ereignisse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse Analysen zu den Einzelkomponenten renaler Tod oder kardiovaskulärer Tod sind bereits in Abschnitt 4.3.1.3.3.1.1 dargestellt.



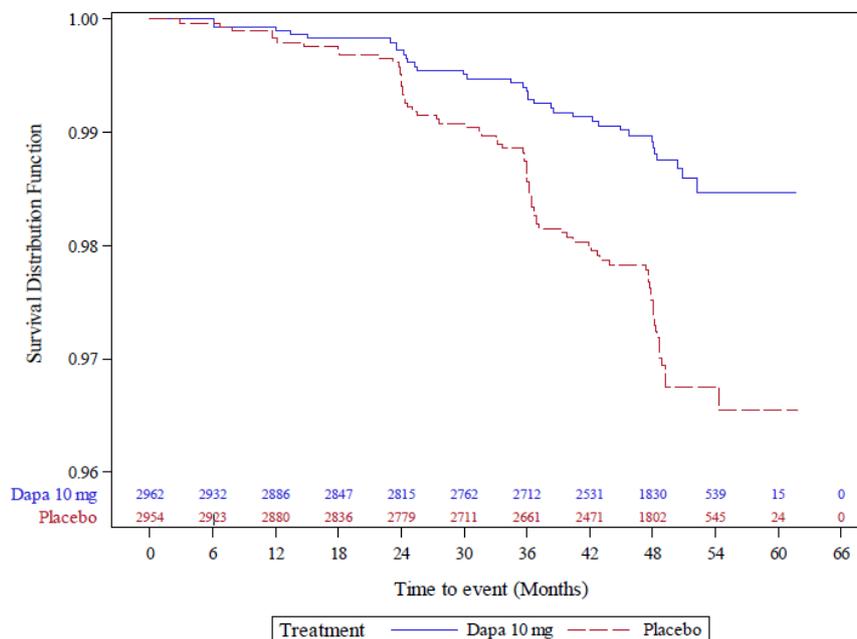
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



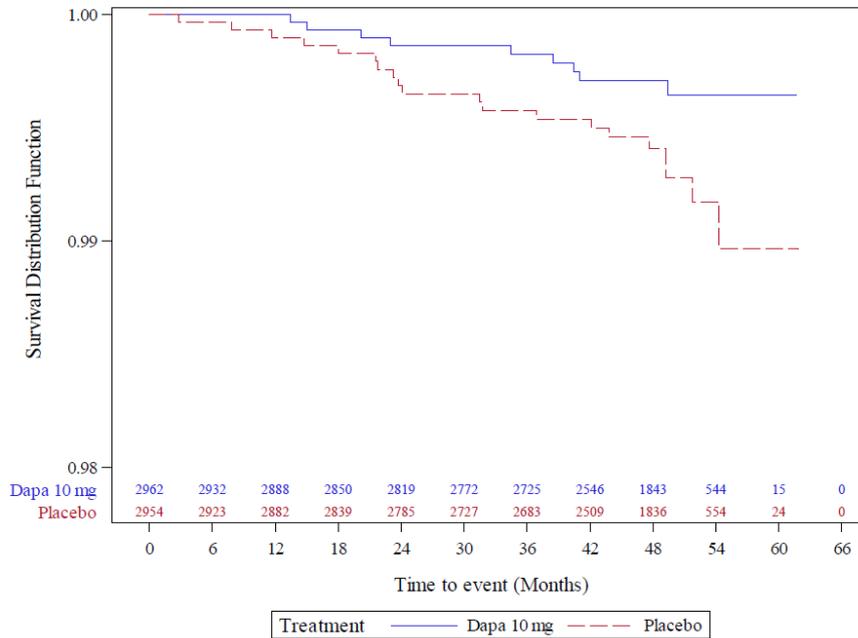
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



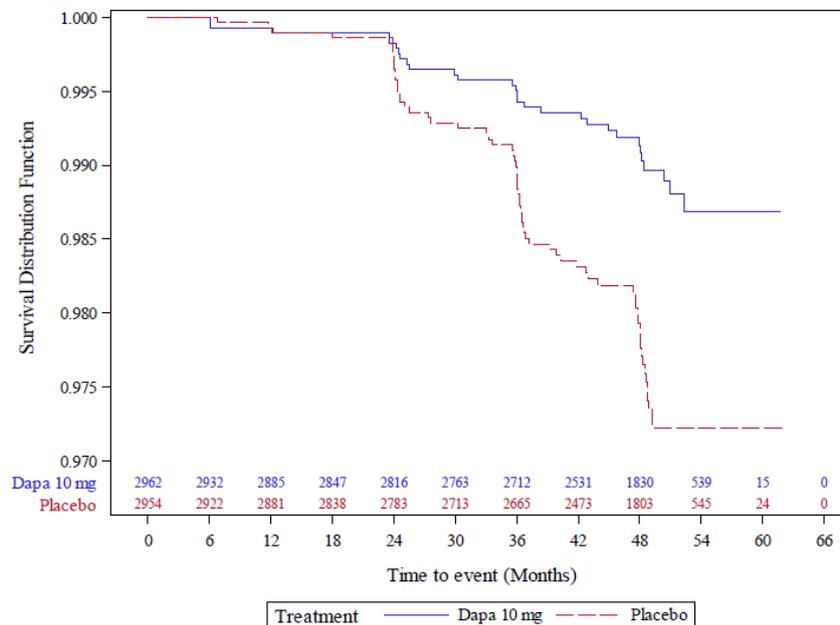
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



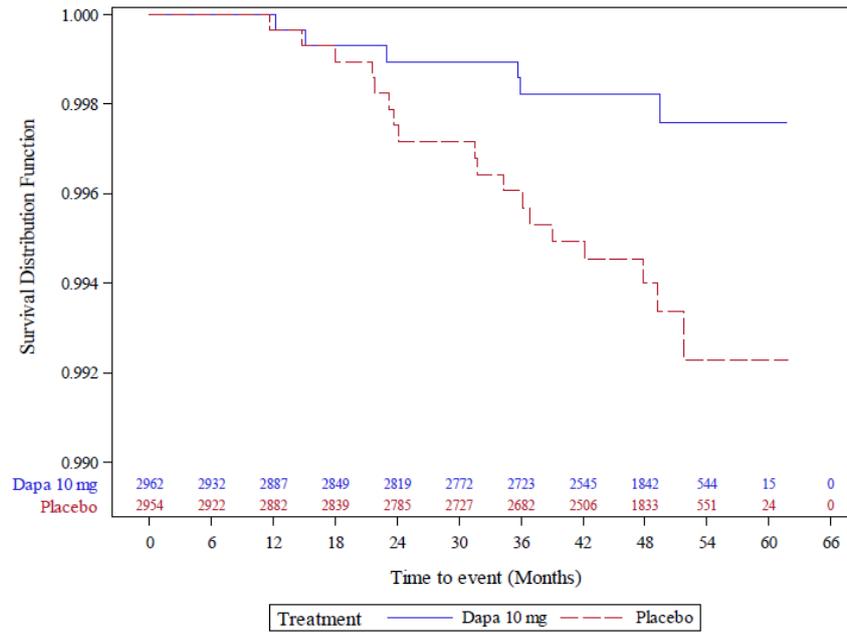
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



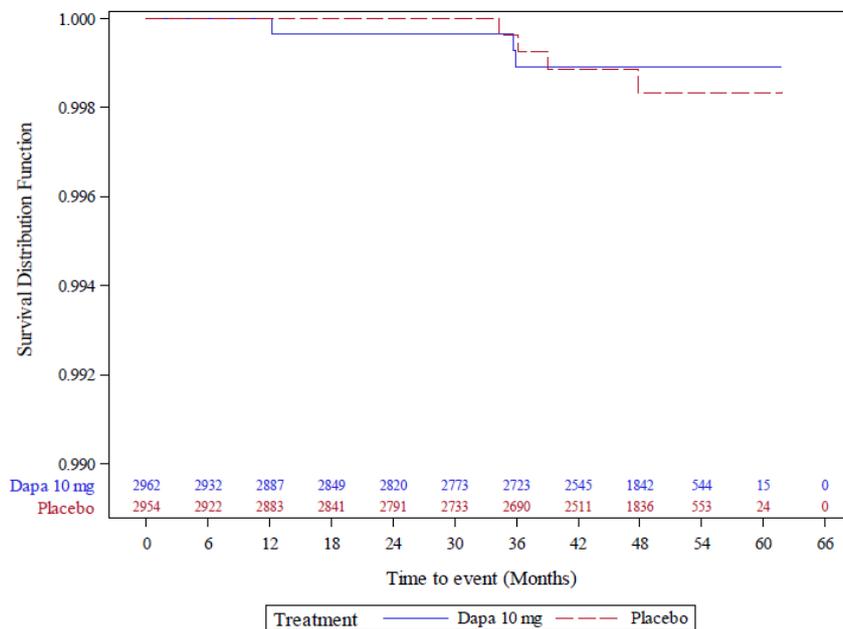
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



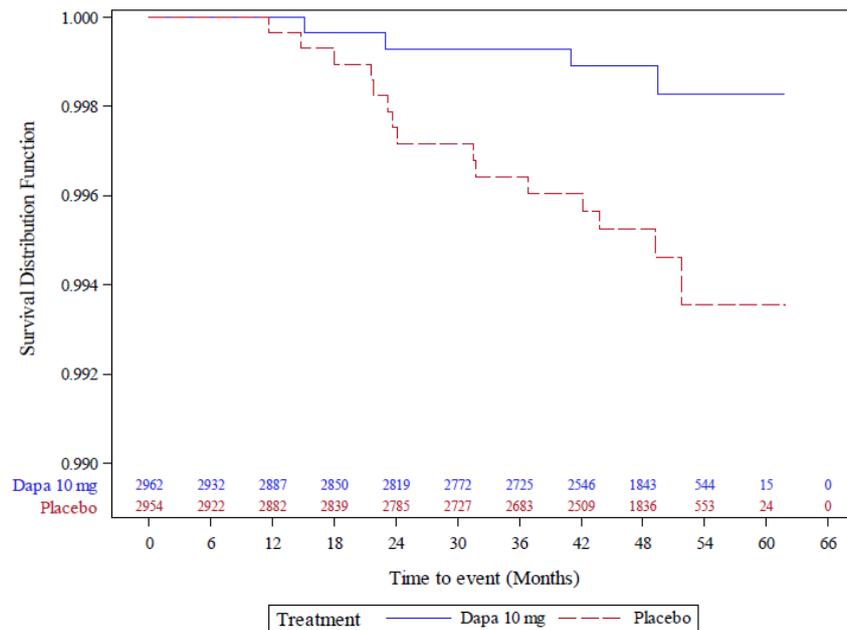
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



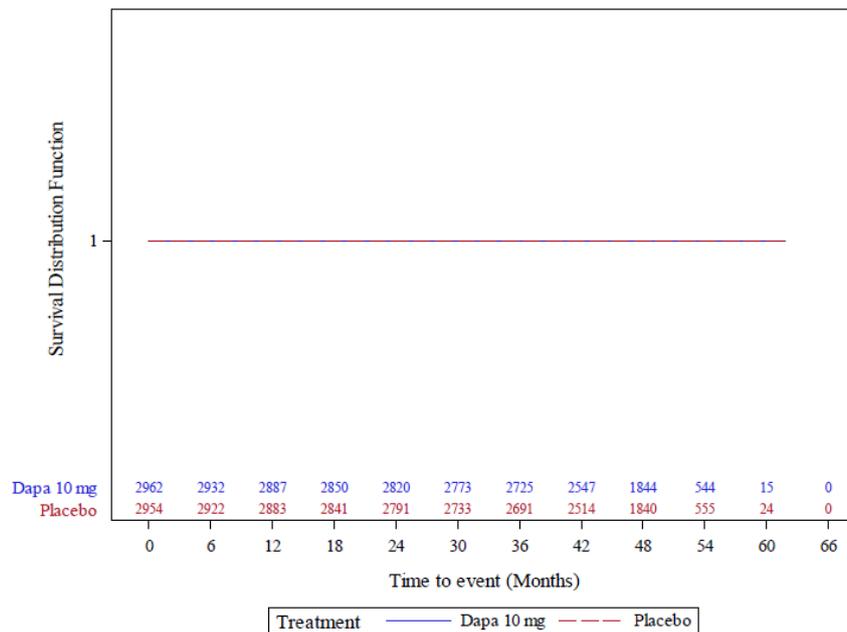
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhalten eGFR von < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58

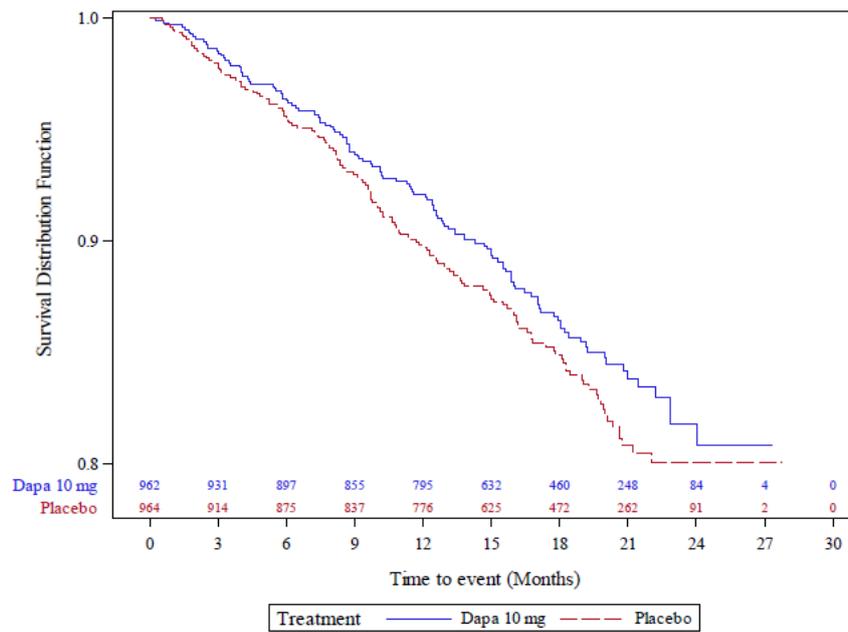
In der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF hatten insgesamt 13,4 % der Patienten unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC und 15,4 % der Patienten unter der Behandlung mit Placebo + SoC ein Ereignis des primären kombinierten renalen Endpunktes. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,68; 1,10];  $p = 0,2374$ ). Auch bezüglich des Erreichens einer anhaltenden eGFR-Reduzierung um 50 % als Einzelkomponente des kombinierten Endpunktes liegt ein numerischer, jedoch nicht signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,27; 1,85];  $p = 0,4759$ ).

Es liegt auch kein signifikanter Unterschied von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache vor (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,68; 1,05];  $p = 0,1245$ ).

Der Unterschied von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC ist auch bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,50; 1,82];  $p = 0,8925$ ).

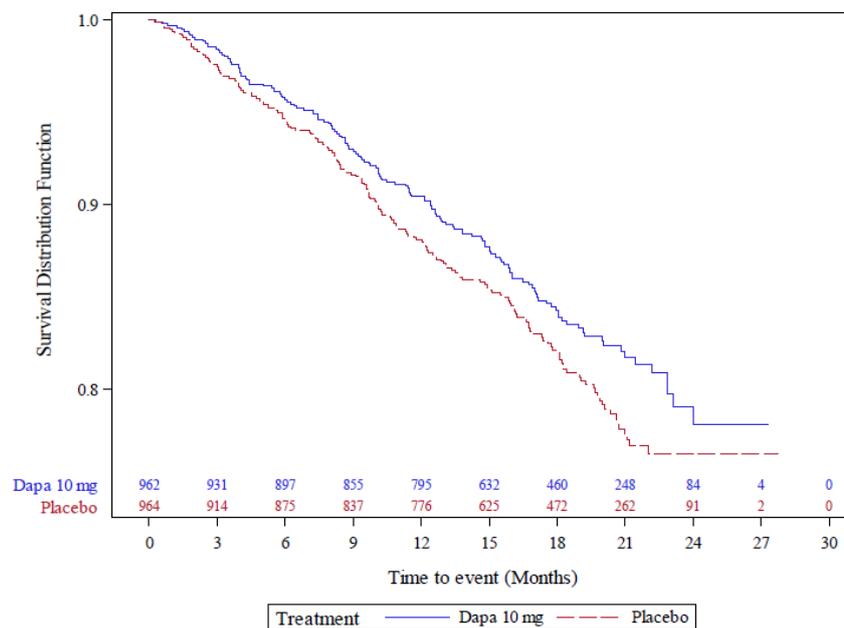
Auch bezüglich des Erreichens einer anhaltenden eGFR-Reduzierung um 50 % als Einzelkomponente des kombinierten Endpunktes liegt ein numerischer, jedoch nicht signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,27; 1,85];  $p = 0,4759$ ).

Bezüglich des Erreichens einer ESRD konnte zwischen den Behandlungsarmen der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF kein signifikanter Unterschied identifiziert werden (HR [95 %-KI]: 1,64 [0,68; 3,97];  $p = 0,2635$ ). Dies galt auch für die Einzelauswertungen zur anhaltenden eGFR  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und chronischer Dialysebehandlung als Komponenten der ESRD. Da insgesamt kein Patient der CKD-Subpopulation aus DAPA-HF ein Nierentransplant erhielt, konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden.



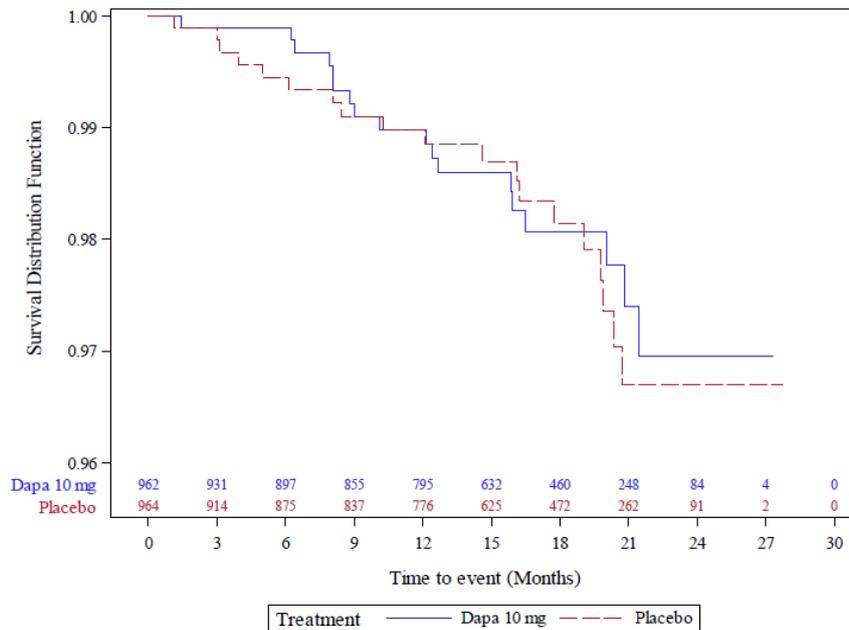
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



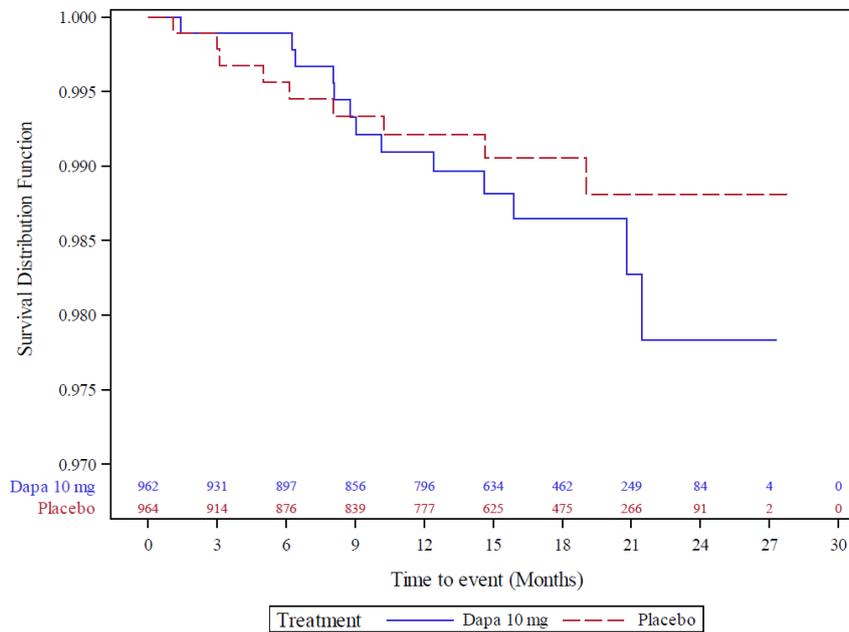
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



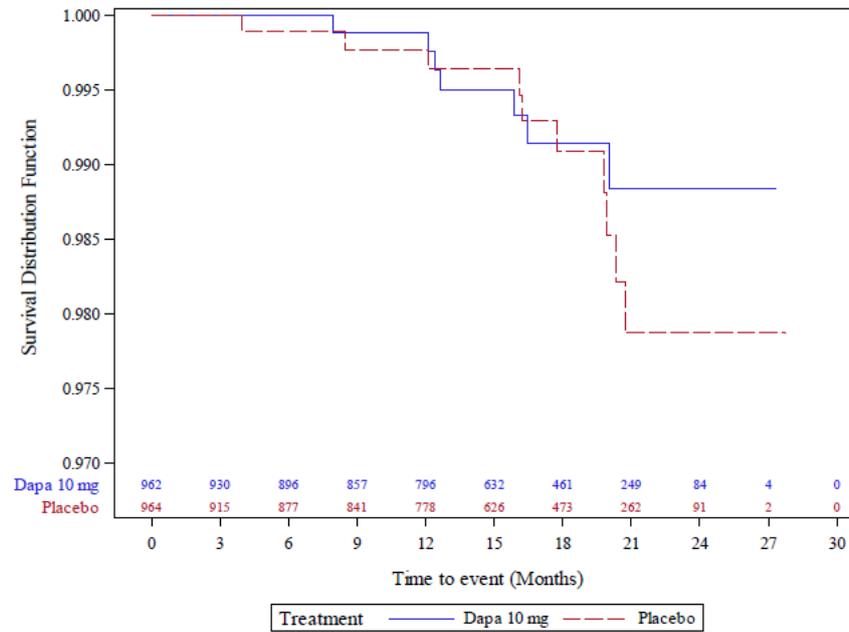
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



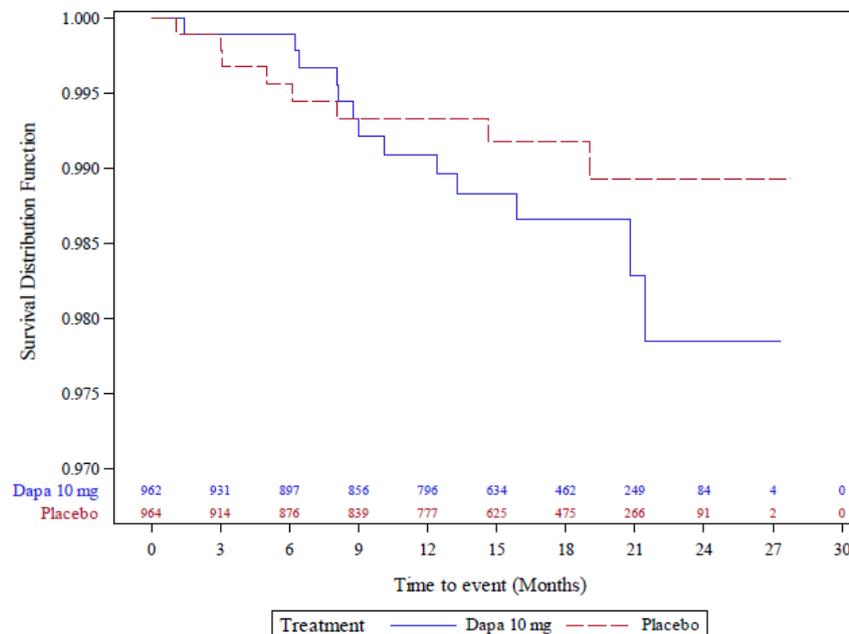
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



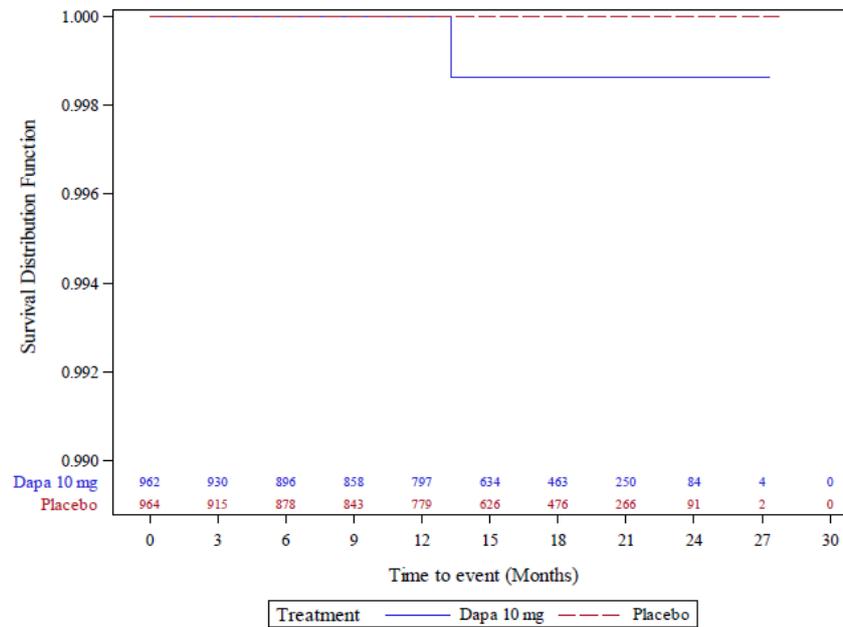
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



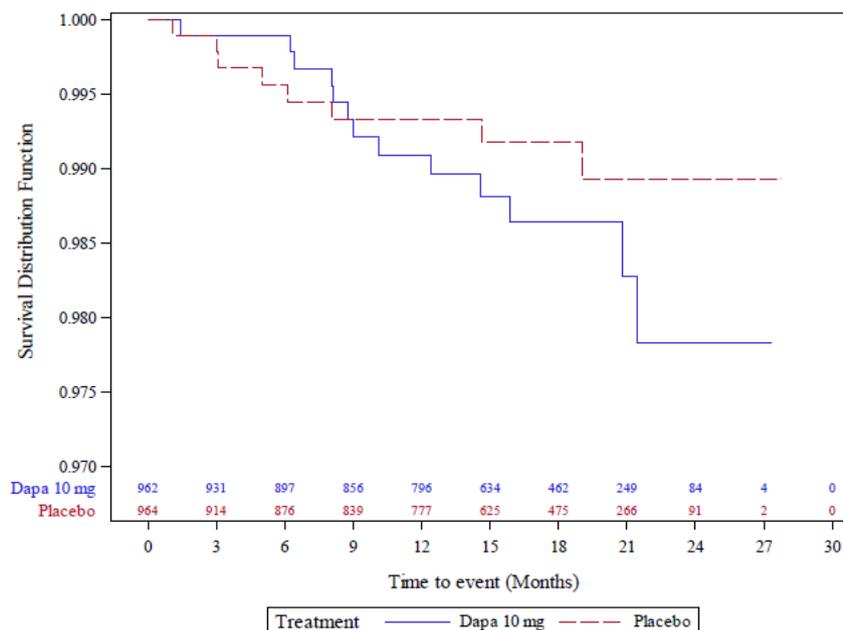
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



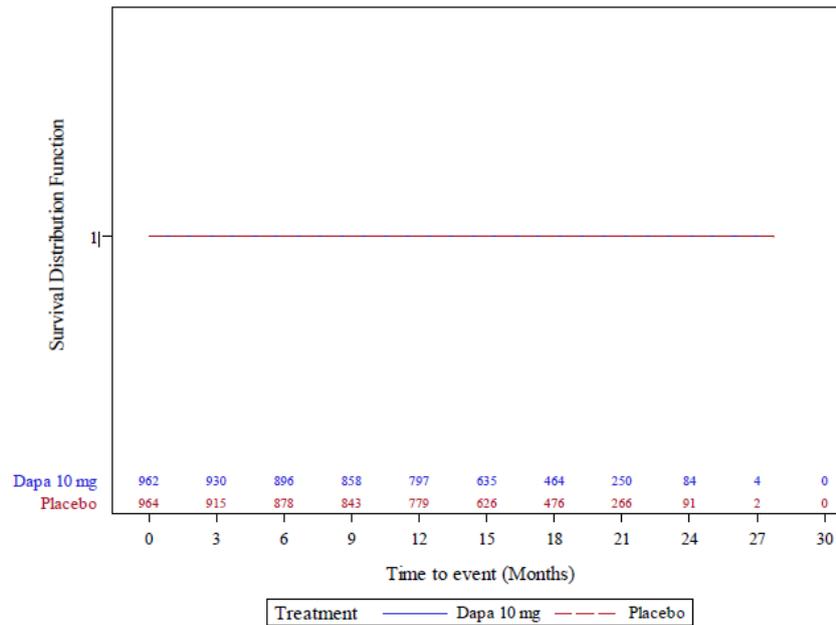
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhalten eGFR von < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF

Als weitere Analysen wurde die kontinuierliche Veränderung der eGFR über den Studienzeitraum untersucht. Der Anteil an Patienten der CKD-Subpopulation, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie DECLARE-TIMI 58 bzw. DAPA-HF befanden und für die ein eGFR-Messwert vorlag, ist in Tabelle 4-139 gelistet. Die Werte der stetigen Veränderung der eGFR sowie die adjustierte Mittelwertsdifferenz beider Studienarme sind für die DECLARE-TIMI 58 und für die DAPA-HF in Tabelle 4-140 dargestellt. Zudem ist der Verlauf der adjustierten Veränderung der eGFR über den Studienzeitraum für die DECLARE-TIMI 58 in Abbildung 4-102 und für die DAPA-HF in Abbildung 4-103 präsentiert.

Tabelle 4-139: Anteil an Patienten der CKD-Subpopulation, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie DECLARE-TIMI 58 bzw. DAPA-HF befanden und für die ein eGFR-Messwert vorliegt

Zeitpunkt	Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren (N; % <sup>a</sup> )		Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren und für die ein eGFR-Wert zur Visite und zu <i>Baseline</i> vorlag (n; %)	
	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC
<b>D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) – Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der stetigen Veränderung der eGFR</b>				
<i>Baseline</i>	2.962 (100,0)	2.954 (100,0)	2.961 (100,0)	2.954 (100,0)
Monat 6	2.951 (99,6)	2.945 (99,7)	2.837 (95,8)	2.809 (95,1)
Monat 12	2.927 (98,8)	2.918 (98,8)	2.720 (91,9)	2.665 (90,2)
Monat 24	2.865 (96,7)	2.839 (96,1)	2.531 (85,5)	2.435 (82,4)
Monat 36	2.790 (94,2)	2.746 (93,0)	2.368 (80,0)	2.219 (75,1)
Monat 48	2.443 (82,5)	2.400 (81,2)	1.967 (66,4)	1.820 (61,1)
<b>D1699C00001 (DAPA-HF) – Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der stetigen Veränderung der eGFR</b>				
<i>Baseline</i>	962 (100,0)	964 (100,0)	962 (100,0)	964 (100,0)
Tag 14	962 (100,0)	964 (100,0)	941 (97,8)	936 (97,1)
Monat 2	958 (99,6)	958 (99,4)	912 (94,8)	907 (94,1)
Monat 4	946 (98,3)	942 (97,7)	899 (93,5)	877 (91,0)
Monat 8	920 (95,6)	916 (95,0)	858 (89,1)	828 (85,9)
Monat 12	888 (92,3)	878 (91,1)	809 (84,1)	782 (81,1)
Monat 16	832 (86,5)	806 (83,6)	683 (71,0)	656 (68,0)
Monat 20	605 (62,9)	606 (62,9)	463 (48,1)	467 (48,4)
Monat 24	368 (38,3)	381 (39,5)	200 (20,8)	219 (22,7)
Monat 28	102 (10,6)	103 (10,7)	24 (2,5)	28 (2,9)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156) und – D1699C00001 (DAPA-HF) (157). Die prozentualen Angaben zu Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie waren, in Bezug zu <i>Baseline</i> , wurden händisch berechnet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Da es sich bei den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF um ereignisgesteuerte Studien handelt, befanden sich weniger Studienteilnehmer zu späteren Visiten in der Studie als zu Studienbeginn.

In der DECLARE-TIMI 58 Studie ist die Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Visiten zwischen den Studienarmen vergleichbar. Anhand der Daten aus Tabelle 4-139 wird deutlich, dass die Mehrheit der Patienten, die sich zu den entsprechenden Zeitpunkten noch in der Studie befanden, einen eGFR-Wert zur *Baseline* und den entsprechenden Visiten aufwies. Bis Monat 36 wurden für > 70 % der Patienten, die sich zu dem entsprechenden Zeitpunkt noch in der Studie befanden, ein eGFR-Wert zur *Baseline* und den jeweiligen Visiten erhoben.

Auch in der DAPA-HF Studie ist die Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Visiten zwischen den Studienarmen vergleichbar. Bis Monat 16 wurden für ca. 70 % der Patienten, die sich zu dem entsprechenden Zeitpunkt noch in der Studie befanden, ein eGFR-Wert zur *Baseline* und den jeweiligen Visiten erhoben.

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

Tabelle 4-140: Zusätzliche Analyse I – Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		N	Wert MW (SD)	LS-Mean (SE)- Veränderung von <i>Baseline</i>	N	Wert MW (SD)	LS Mean (SE)- Veränderung von <i>Baseline</i>	LS-Mean Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert
<b>Veränderung der eGFR in mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>								
DECLARE- TIMI 58	<i>Baseline</i>	2.961	80,32 (19,52)	- (-)	2.954	79,40 (19,38)	- (-)	- [-; -] -
	Monat 6	2.837	77,44 (19,67)	-3,07 (0,19)	2.809	78,31 (19,44)	-1,36 (0,19)	-1,71 [-2,24; -1,18] < 0,0001
	Monat 12	2.720	77,02 (19,70)	-3,57 (0,20)	2.665	77,38 (19,42)	-2,51 (0,21)	-1,06 [-1,62; -0,49] 0,0002
	Monat 24	2.531	76,13 (19,67)	-4,72 (0,23)	2.435	74,58 (20,28)	-5,44 (0,23)	0,72 [0,08; 1,37] 0,0281
	Monat 36	2.368	74,32 (20,03)	-6,74 (0,26)	2.219	71,56 (20,45)	-8,84 (0,26)	2,10 [1,37; 2,83] < 0,0001
	Monat 48	1.967	71,78 (20,41)	-9,49 (0,30)	1.820	68,49 (21,09)	-12,10 (0,31)	2,61 [1,77; 3,45] < 0,0001

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

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		N	Wert MW (SD)	LS-Mean (SE)- Veränderung von <i>Baseline</i>	N	Wert MW (SD)	LS Mean (SE)- Veränderung von <i>Baseline</i>	LS-Mean Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert
DAPA-HF	Baseline	962	46,95 (7,92)	- (-)	964	46,97 (8,17)	- (-)	- [-; -] -
	Tag 14	941	43,60 (10,01)	-3,41 (0,21)	936	46,63 (10,48)	-0,34 (0,21)	-3,07 [-3,66; -2,48] < 0,0001
	Monat 2	912	44,56 (10,95)	-2,38 (0,27)	907	47,06 (11,17)	0,05 (0,27)	-2,42 [-3,18; -1,67] < 0,0001
	Monat 4	899	45,11 (11,20)	-1,83 (0,28)	877	46,99 (11,16)	-0,04 (0,28)	-1,79 [-2,56; -1,02] < 0,0001
	Monat 8	858	44,96 (11,29)	-2,00 (0,30)	828	45,95 (11,47)	-1,07 (0,30)	-0,93 [-1,76; -0,10] 0,0276
	Monat 12	809	44,97 (11,90)	-2,20 (0,33)	782	45,68 (11,68)	-1,74 (0,33)	-0,46 [-1,38; 0,46] 0,3228
	Monat 16	683	44,18 (12,14)	-2,84 (0,37)	656	45,04 (12,13)	-2,74 (0,38)	-0,10 [-1,14; 0,94] 0,8492
	Monat 20	463	43,90 (12,07)	-3,46 (0,43)	467	45,25 (12,43)	-2,86 (0,43)	-0,60 [-1,78; 0,59] 0,3231
	Monat 24	200	44,58 (12,60)	-3,11 (0,63)	219	44,25 (12,67)	-3,98 (0,61)	0,87 [-0,86; 2,59] 0,3241

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

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		N	Wert MW (SD)	LS-Mean (SE)- Veränderung von <i>Baseline</i>	N	Wert MW (SD)	LS Mean (SE)- Veränderung von <i>Baseline</i>	LS-Mean Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Monat 28	24	46,08 (10,36)	NE	28	40,89 (12,72)	NE	NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156) und – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).

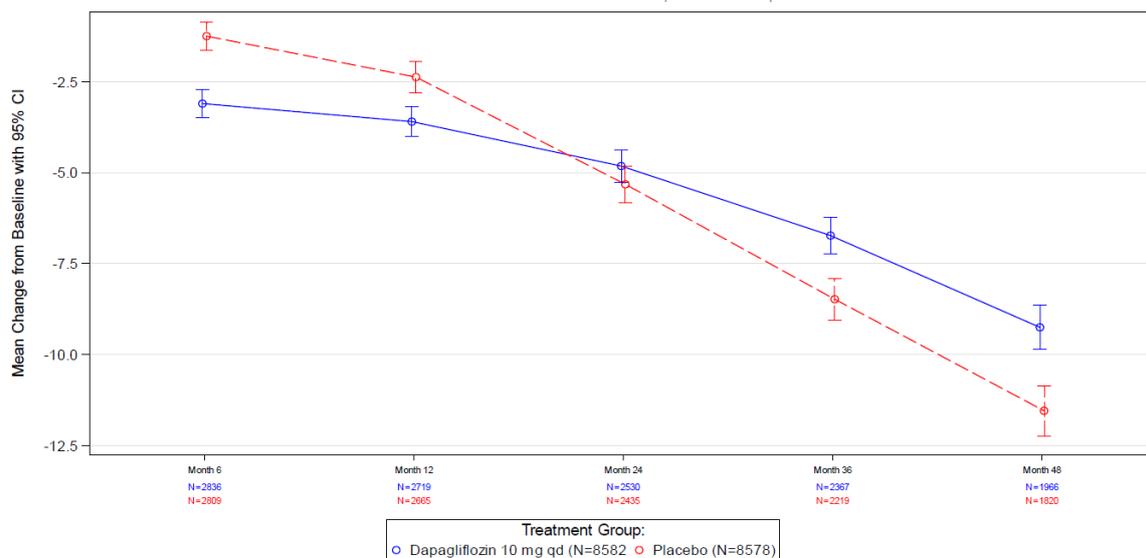
N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

a: LS-Mean und LS-Mean Differenz geschätzt aus *Repeated-Measurements*-Modell mit Termen für die Behandlungsgruppe, die Werte zu *Baseline*, Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

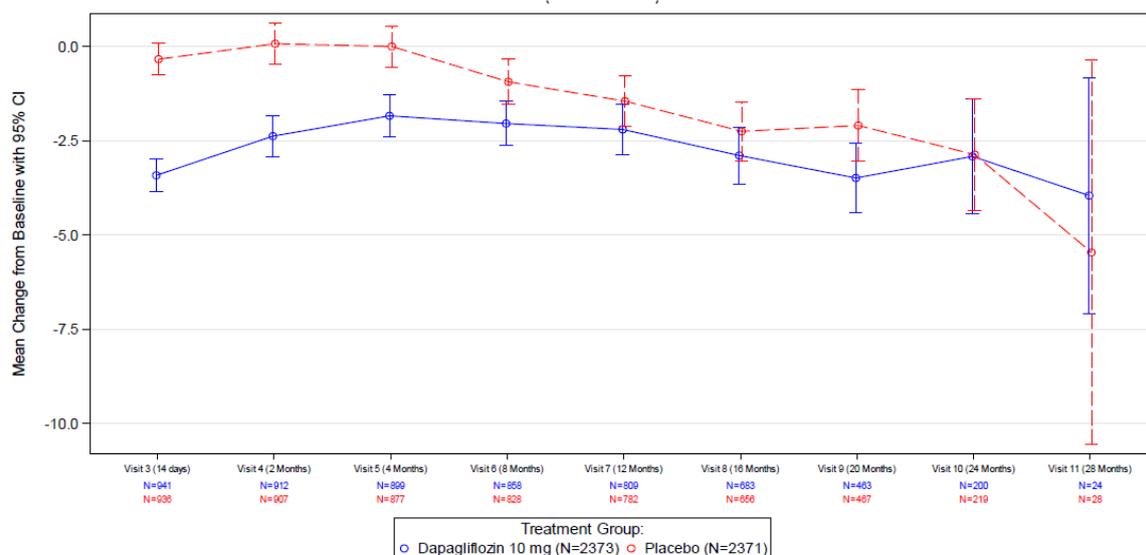
Durch die MMRM-basierte Auswertung der stetigen eGFR-Veränderung wird deutlich, dass die eGFR bei der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC sowie Placebo + SoC kontinuierlich abnimmt. Unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC nimmt die eGFR im Vergleich zu Placebo + SoC zunächst bis Monat 12 signifikant stärker ab, stabilisiert sich daraufhin aber stärker, sodass anhand der adjustierten Mittelwertdifferenzen ab Monat 24 (adjustierte MWD [95 %-KI]: 0,72 [0,08; 1,37];  $p = 0,0281$ ) bis zum Studienende von Monat 48 (adjustierte MWD [95 %-KI]: 2,61 [1,77; 3,45];  $p < 0,0001$ ) ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC zu identifizieren ist.

Auch bei der MMRM-basierten Auswertung der stetigen eGFR-Veränderung der Patienten der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF wird deutlich, dass die eGFR unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC sowie Placebo + SoC kontinuierlich abnimmt. Unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC nimmt die eGFR im Vergleich zu Placebo + SoC zunächst bis Monat 8 signifikant stärker ab, stabilisiert sich daraufhin aber, Die adjustierten Mittelwertdifferenzen zu Monat 24 (adjustierte MWD [95 %-KI]: 0,87 [-0,86; 2,59];  $p = 0,3241$ ) zeigt einen Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC zu, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-102: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung für die CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-103: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung für die CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF

Tabelle 4-141: Zusätzliche Analyse II – Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels für die CKD-Subpopulationen aus den Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von ≤ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	62 (2,1)	0,53	2.954	118 (4,0)	1,03	0,53 [0,39; 0,72] < 0,0001
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	149 (5,0)	1,30	2.954	227 (7,7)	2,01	0,66 [0,54; 0,81] < 0,0001
DAPA-HF	962	17 (1,8)	1,27	964	36 (3,7)	2,74	0,47 [0,26; 0,83] 0,0077

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156) und – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).

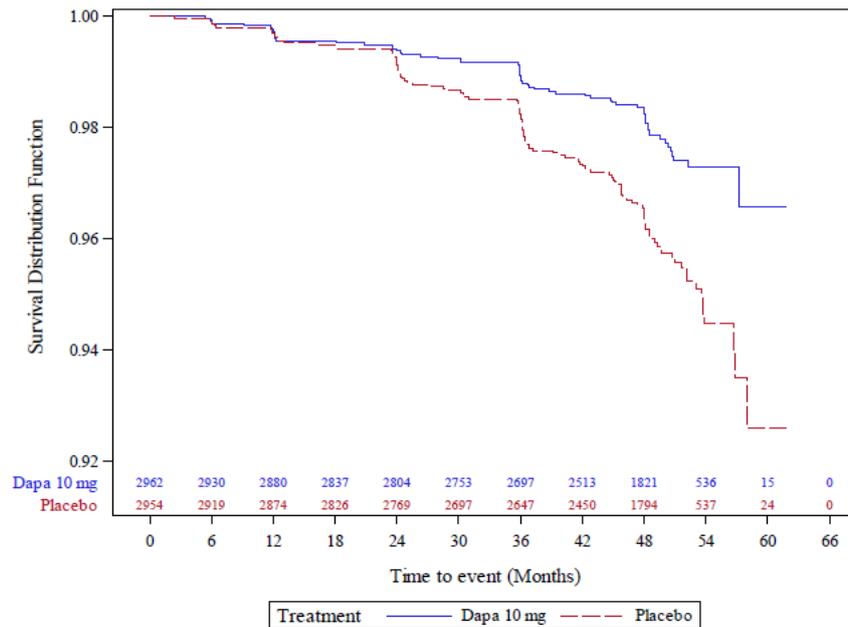
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels *Cox-Proportional-Hazards-Modell* (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach UACR (DECLARE-TIMI 58) oder T2DM (DAPA-HF) zu Randomisierung und adjustiert bezüglich der eGFR zu *Baseline* berechnet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

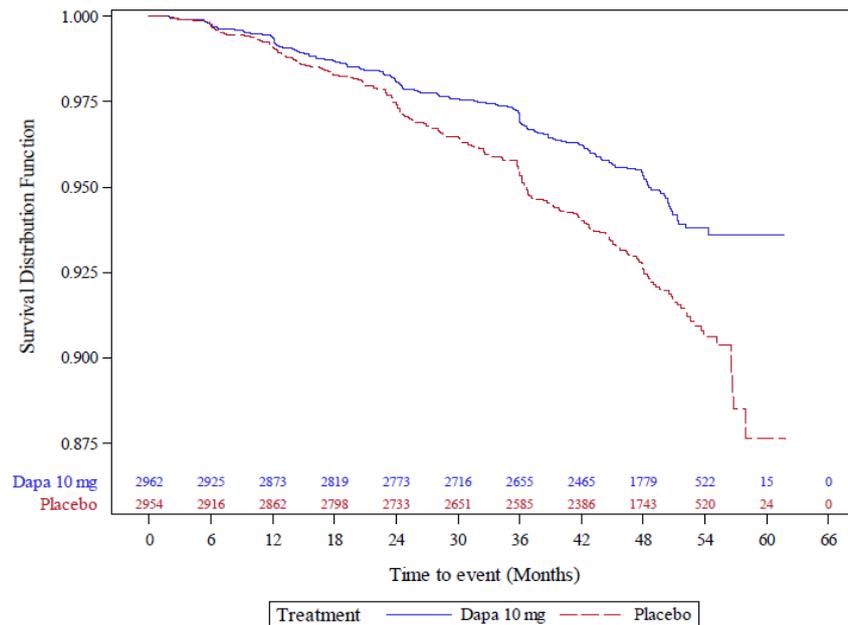
In der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 haben signifikant weniger Patienten unter Dapagliflozin + SoC eine Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> gezeigt als unter Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,39; 0,72];  $p < 0,0001$ ).

Für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels konnte für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,54; 0,81];  $p < 0,0001$ ).



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

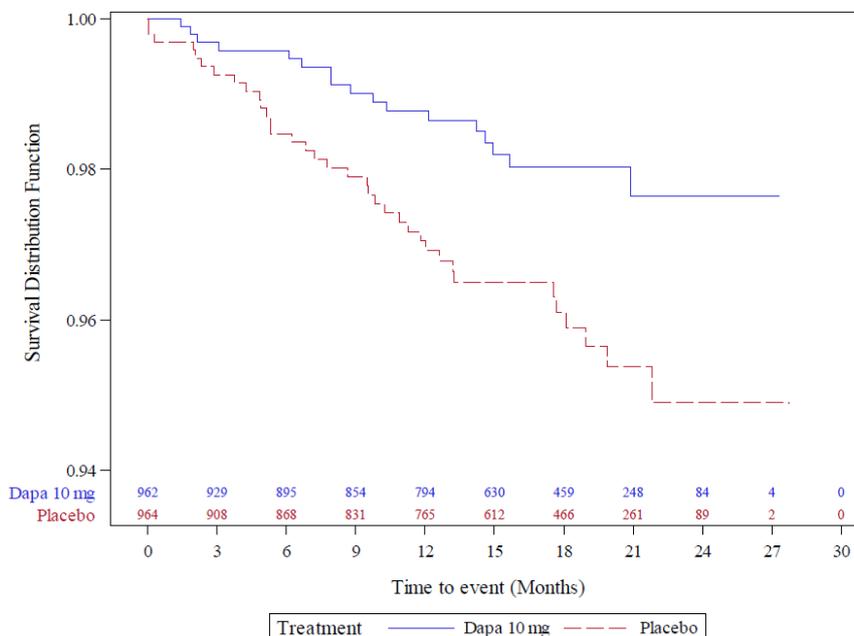
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58

Für die Patienten der CKD-Subpopulation aus DAPA-HF zeigt sich ein ebenfalls signifikanter Vorteil von Dapagliflozin gegenüber der Kontrollbehandlung in Bezug auf die Verdoppelung der Serum-Kreatinin-Spiegel zeigt sich auch (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,26; 0,83]; p = 0,0077).



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF

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

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und den Endpunkt Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels erfolgt keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse. Der Serum-Kreatinin-Spiegel wurde zwar in allen drei Studien (DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF) erhoben, doch aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte in den Studien ist eine metaanalytische Auswertung der Ergebnisse nicht möglich.

*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.*

Tabelle 4-142: Ergebnisse für die Veränderung der renalen Morbidität aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Homogenitätstest der Studien p-Wert <sup>e</sup>
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ		
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus <math>\geq 50\%</math>iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod</b>								
IPD Metaanalyse	6.076	485 (8,0)	2,80	6.070	673 (11,1)	3,95	0,71 [0,63; 0,79] < 0,0001	0,0652
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup> unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache<sup>c</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	655 (10,8)	3,78	6.070	910 (15,0)	5,32	0,71 [0,64; 0,78] < 0,0001	0,0823
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup> ohne CV-Tod</b>								
IPD Metaanalyse	6.076	195 (3,2)	1,13	6.070	341 (5,6)	2,00	0,56 [0,47; 0,66] < 0,0001	0,1252
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod</b>								
IPD Metaanalyse	6.076	93 (1,5)	0,53	6.070	132 (2,2)	0,76	0,69 [0,53; 0,90] 0,0067	0,1219
<b>Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden <math>\geq 50\%</math>igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	148 (2,4)	0,86	6.070	277 (4,6)	1,62	0,52 [0,43; 0,63] < 0,0001	0,5612

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

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt	Homogenitätstest der Studien p-Wert <sup>e</sup>
	N	n (%)	Eventrate/100 PJ	N	n (%)	Eventrate/100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<b>Zeit bis zur ESRD<sup>d</sup> als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes<sup>b</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	128 (2,1)	0,74	6.070	187 (3,1)	1,09	0,67 [0,54; 0,84] 0,0005	0,0390
<b>Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als ein Ereignis der ESRD<sup>d</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	88 (1,4)	0,51	6.070	124 (2,0)	0,72	0,69 [0,53; 0,91] 0,0088	0,4825
<b>Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD<sup>d</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	85 (1,4)	0,48	6.070	122 (2,0)	0,70	0,68 [0,52; 0,90] 0,0074	0,0302
<b>Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD<sup>d</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	3 (0,0)	0,02	6.070	8 (0,1)	0,05	0,37 [0,10; 1,39] 0,1411	1,000
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.</p> <p>b: Der kombinierte renale Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden renalen Ereignisse: bestätigt anhaltende <math>\geq 50\%</math>igen Reduzierung der eGFR, ESRD, renaler Tod, kardiovaskulärer Tod.</p> <p>c: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>d: Als ESRD ist das Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert: bestätigt anhaltende eGFR &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, Chronische Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants.</p> <p>e: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf demselben Modell wie der HR mit der Interaktion aus Studie und Behandlung als zusätzliche Kovariate. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Insgesamt hatten in der IPD Metaanalyse aus der DAPA-CKD Studienpopulation und der CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF 673 Patienten (11,1 %) unter Placebo + SoC ein Ereignis des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod, unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC hingegen nur 485 Patienten (8,0 %). Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ist statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,63; 0,79];  $p < 0,0001$ ).

Es liegt zudem ein signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache vor (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,64; 0,78];  $p < 0,0001$ ).

Für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,47; 0,66];  $p < 0,0001$ ).

Für den kombinierten renalen Endpunkt aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,90];  $p = 0,0067$ ).

Bezüglich des ersten Erreichens einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,43; 0,63];  $p < 0,0001$ ).

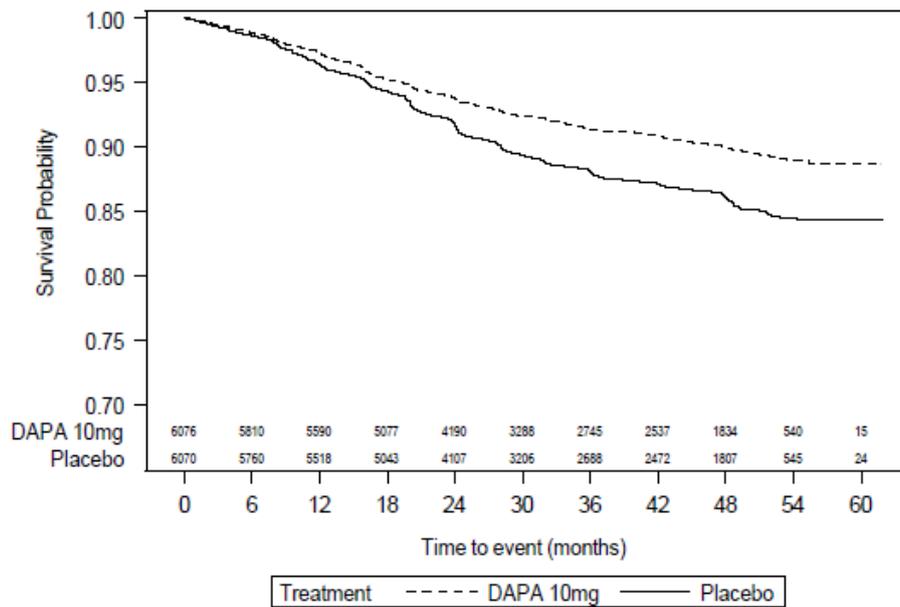
Für die Einzelkomponente der Zeit bis zur ESRD zeigt sich in der IPD Metaanalyse aus der DAPA-CKD Studienpopulation und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,54; 0,84];  $p = 0,0005$ ).

Bezüglich der Analysen zu den Subkomponenten der ESRD zeigt sich in der IPD Metaanalyse ebenfalls ein Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC. So mussten signifikant mehr Patienten unter Placebo + SoC eine chronische Dialyse-Behandlung beginnen als unter Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,52; 0,90];  $p = 0,0074$ ).

Für die Subkomponente der ESRD, anhaltende eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,91];  $p = 0,0088$ ).

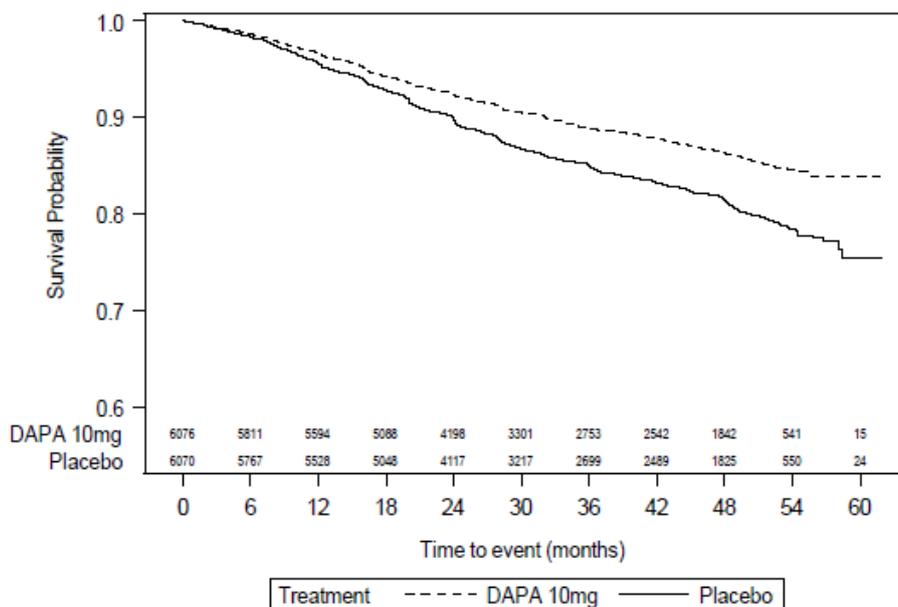
Hinsichtlich der Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants zeigt sich aufgrund der geringen Ereigniszahlen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisanalysen zu den Einzelkomponenten renaler Tod und kardiovaskulärer Tod sind bereits in Abschnitt 4.3.1.3.3.1.1 dargestellt.



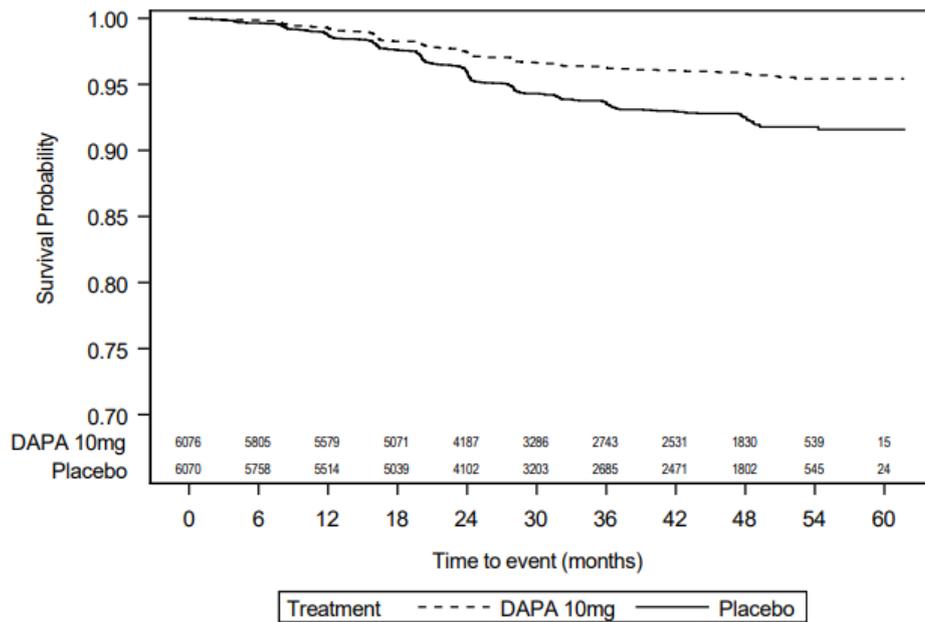
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse



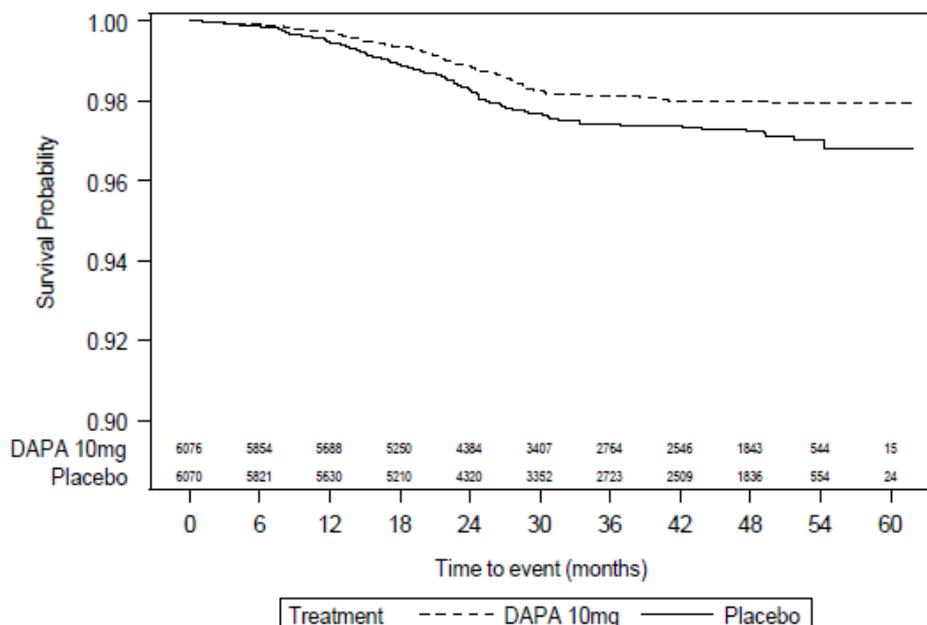
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse



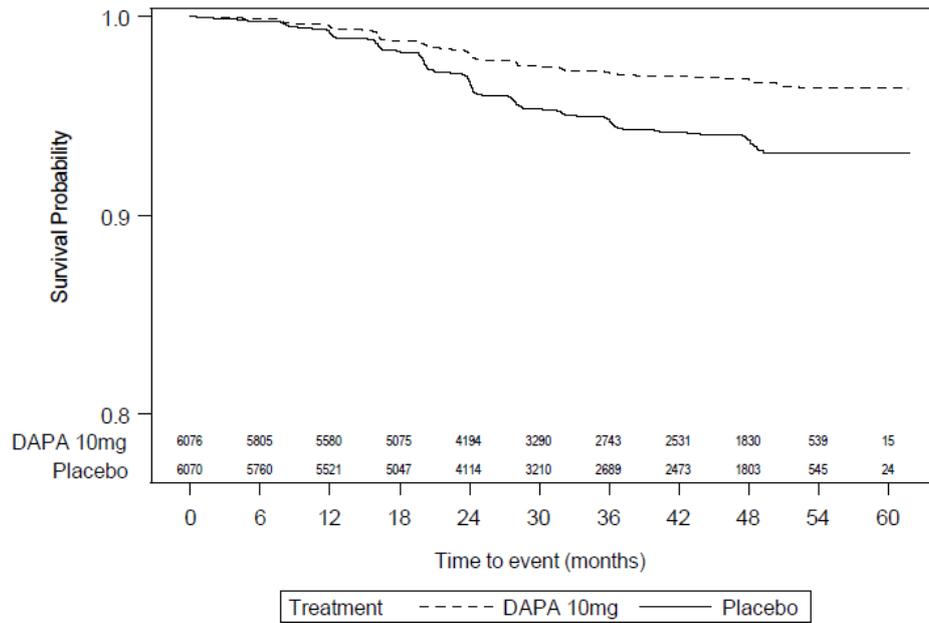
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod



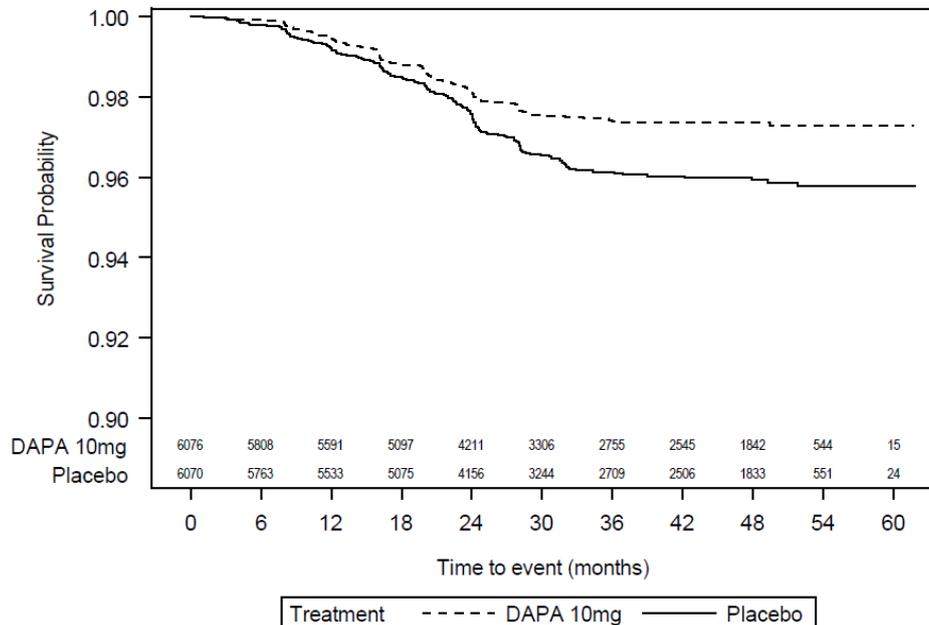
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse



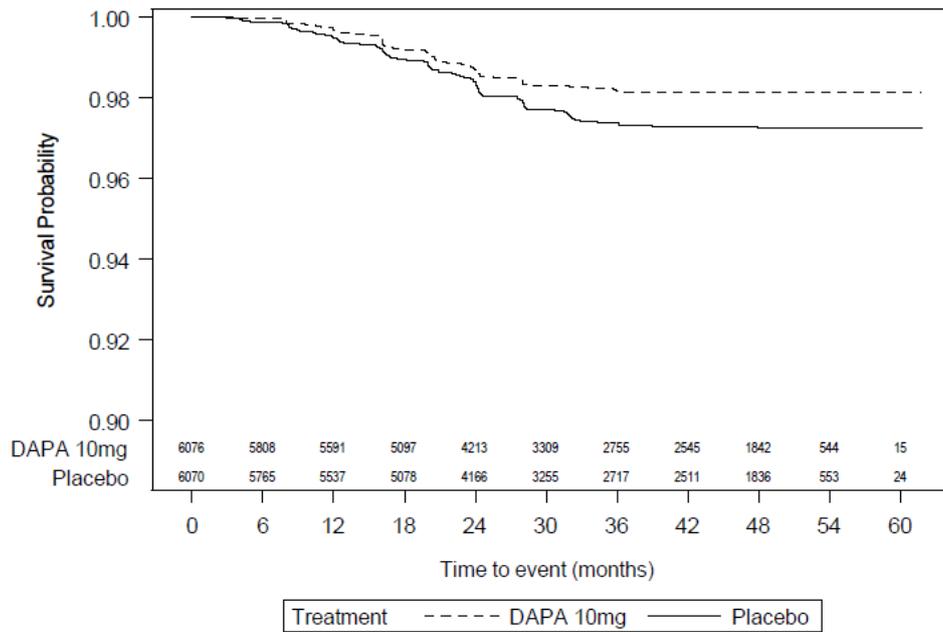
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse



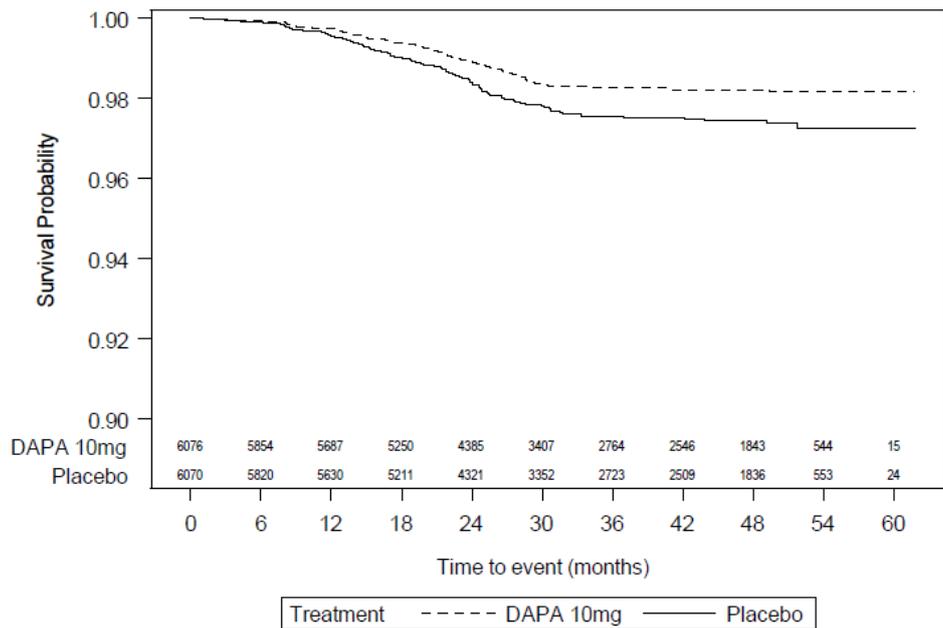
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse



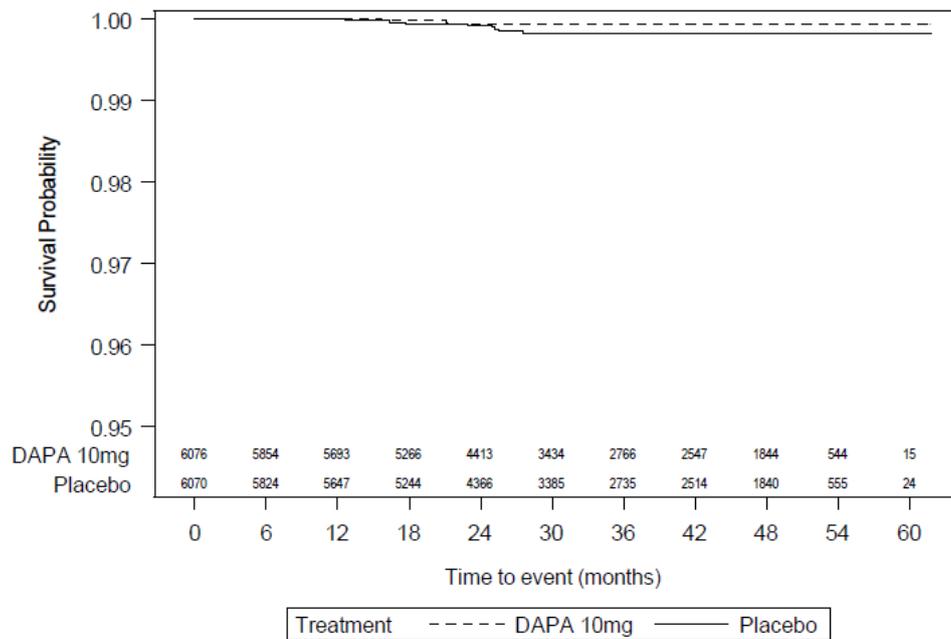
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse



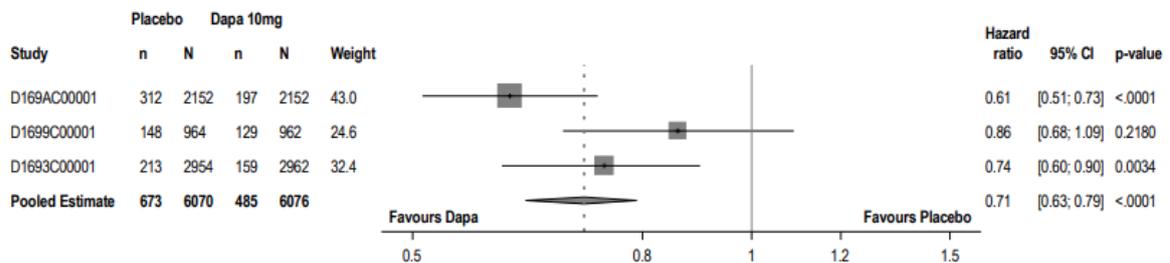
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

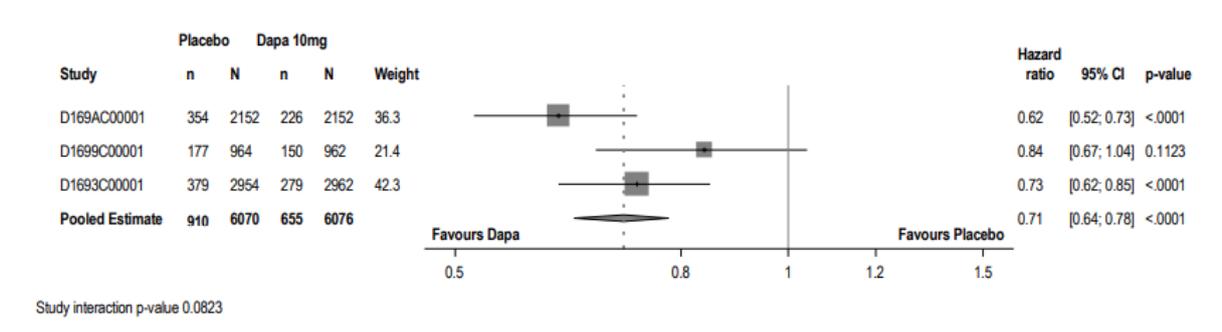
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier Plot für die Zeit zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.0652

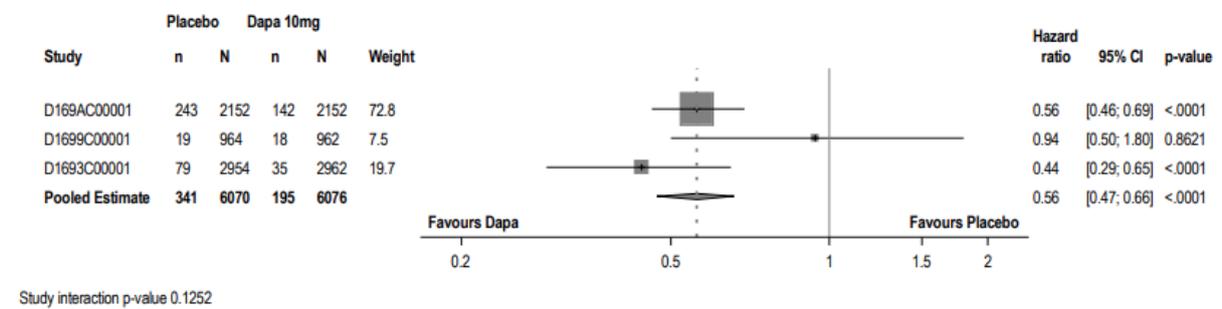
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-116: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse



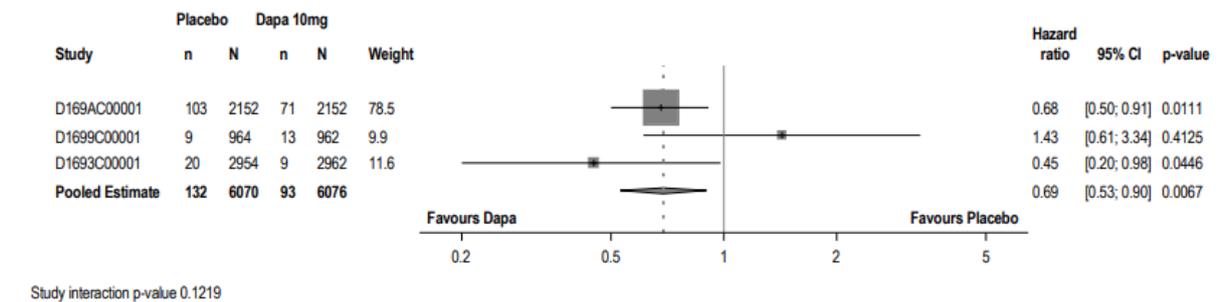
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-117: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse



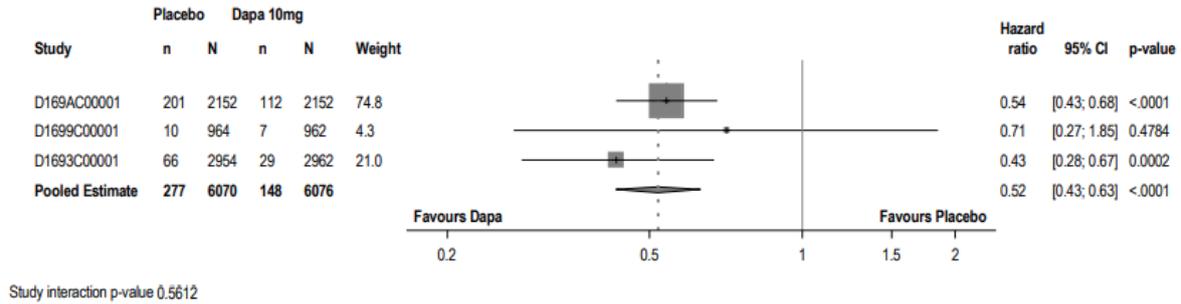
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-118: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes ohne CV-Tod aus der IPD Metaanalyse



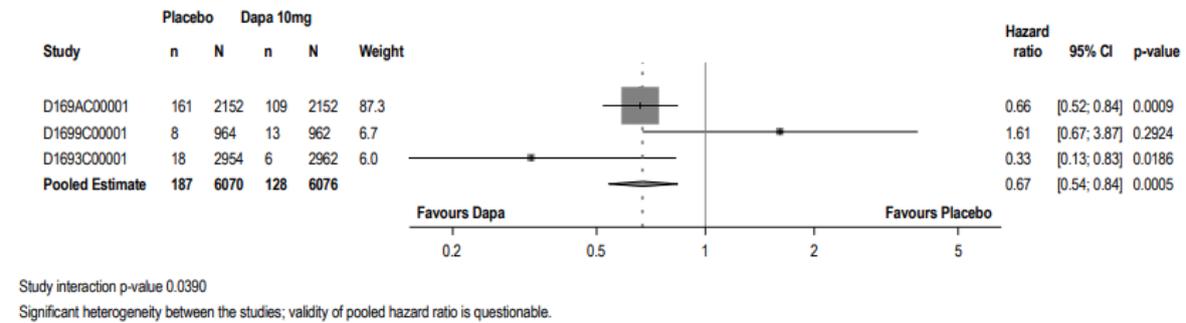
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-119: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse



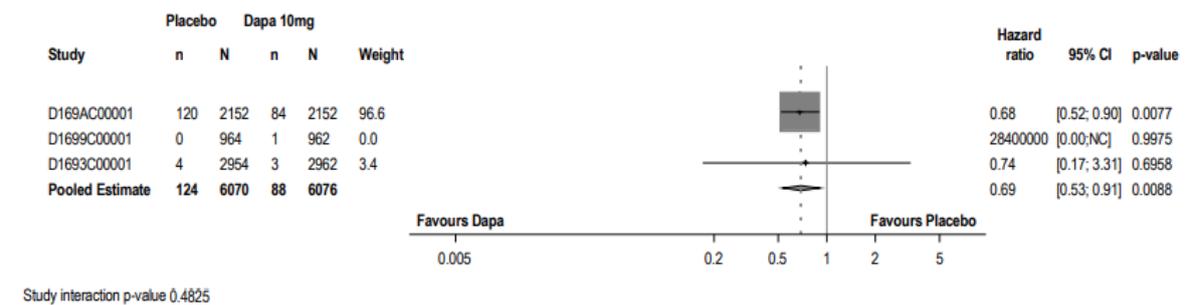
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-120: Forest Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse



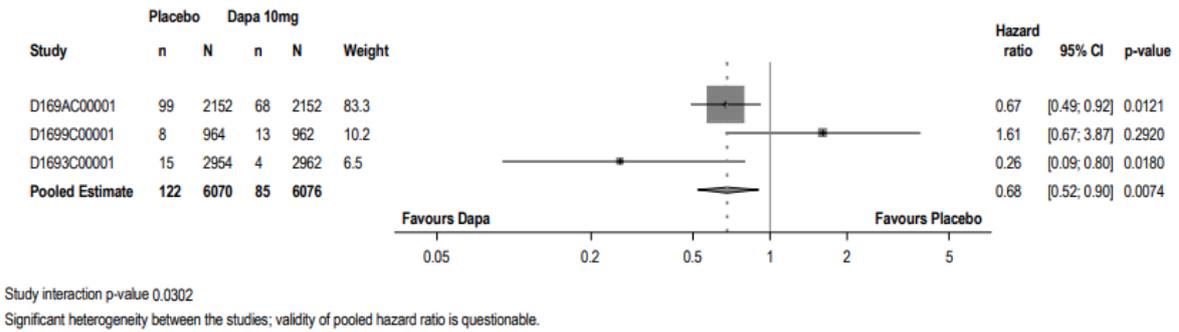
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-121: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD als Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes aus der IPD Metaanalyse



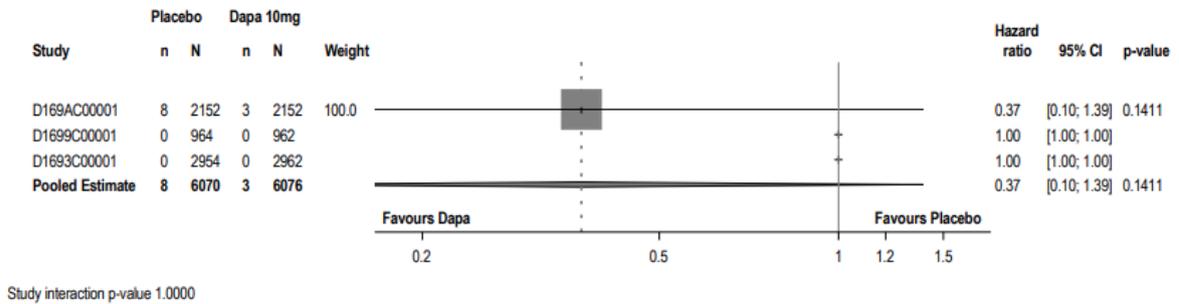
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-122: Forest Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-123: Forest Plot für Zeit bis zur chronischen Dialyse-Behandlung als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-124: Forest Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants als ein Ereignis der ESRD aus der IPD Metaanalyse

Zusätzliche Analysen zur renalen MorbiditätTabelle 4-143: Zusätzliche Analyse I – Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC (N = 6.076)			Placebo + SoC (N = 6.070)			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>	Homogenitätstest der Studien p-Wert <sup>b</sup>
		n	Wert MW (SD)	LS-Mean (SE)-Veränderung von <i>Baseline</i>	n	Wert MW (SD)	LS Mean (SE)-Veränderung von <i>Baseline</i>	LS-Mean Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert	
<b>Veränderung der eGFR in mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>									
IPD Metaanalyse	<i>Baseline</i>	6.073	62,44 (26,670)	- (-)	6.068	61,72 (26,238)	- (-)	- [-; -] -	0,0513
	Monat 12	5.415	59,24 (27,095)	-4,76 (0,175)	5.305	59,74 (27,690)	-3,74 (0,177)	-1,02 [-1,47; -0,57] < 0,0001	
	Monat 24	4.362	60,57 (28,176)	-6,17 (0,205)	4.250	58,95 (28,282)	-6,97 (0,208)	0,80 [0,28; 1,33] 0,0028	

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).

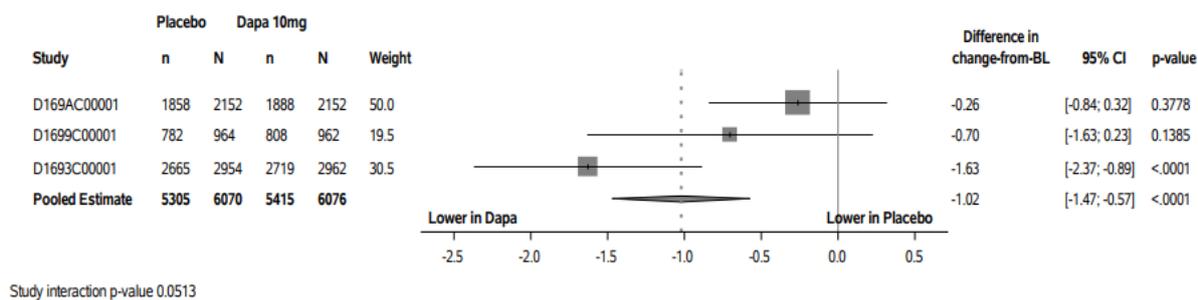
N: Anzahl der Patienten pro Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

a: Die Differenz der adjustierten Mittelwertsveränderung gegenüber der *Baseline* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells analysiert, das die eGFR zu Studienbeginn, die Studie, die Behandlung, die Zeit und die Interaktion aus Zeit und Behandlung als Kovariaten enthielt.

b: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf demselben Modell wie die LS-Mean Differenz mit der Interaktion aus Studie und Behandlung als zusätzliche Kovariate. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.

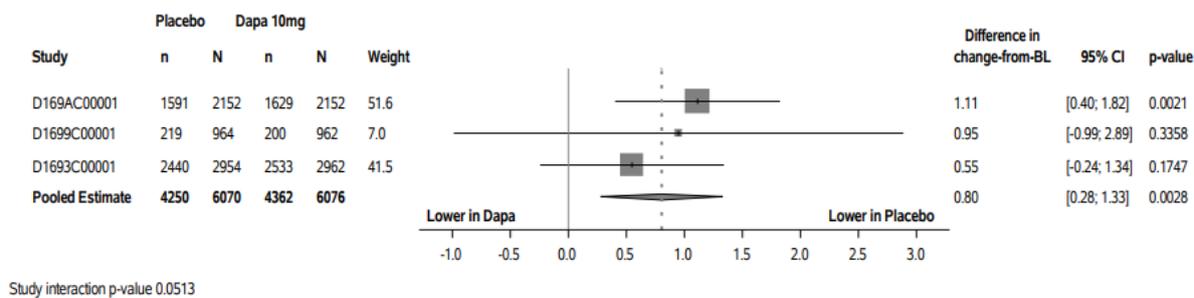
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Durch die MMRM-basierte Auswertung der stetigen eGFR-Veränderung wird deutlich, dass die eGFR in der IPD Metaanalyse unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC sowie Placebo + SoC kontinuierlich abnimmt. Zu Monat 12 zeigt sich anhand der adjustierten Mittelwertdifferenz (adjustierte MWD [95 %-KI]: -1,02 [-1,47; -0,57];  $p < 0,0001$ ) unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC eine signifikant stärkere Abnahme der eGFR. Dieser Effekt kehrt sich zu Monat 24 um, sodass hier eine signifikant stärkere Abnahme der eGFR unter der Behandlung mit Placebo + SoC im Vergleich zu Dapagliflozin + SoC erfolgt. Anhand der adjustierten Mittelwertdifferenz zu Monat 24 (adjustierte MWD [95 %-KI]: 0,80 [0,28; 1,33];  $p = 0,0028$ ) zeigt sich somit ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-125: Forest Plot zur stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* an Monat 12 aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-126: Forest Plot zur stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* an Monat 24 aus der IPD Metaanalyse

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.3 dargestellt.

**4.3.1.3.3.2 Veränderung der kardiovaskulären Morbidität**

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von Veränderung der kardiovaskulären Morbidität

Studie	Operationalisierung
DECLARE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes</li> <li>- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>- Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt</li> <li>- Zeit bis zum ersten Schlaganfall</li> </ul> <p>Die Analysen der Endpunkte erfolgten für die Subpopulation der DECLARE-TIMI 58-Patienten mit CKD (definiert als <math>eGFR &lt; 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> und/oder eine <math>UACR &gt; 30 \text{ mg/ml}</math>) analog zu den Analysen der kardiovaskulären Morbidität der Studie DAPA-CKD (siehe Tabelle 4-60).</p>
DAPA-HF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes</li> <li>- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>- Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt</li> <li>- Zeit bis zum ersten Schlaganfall</li> </ul> <p>Die Analysen der Endpunkte erfolgten für die Subpopulation der DAPA-HF-Patienten mit CKD (definiert als definiert als <math>eGFR &lt; 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math>)<sup>a</sup> analog zu den Analysen der kardiovaskulären Morbidität der Studie DAPA-CKD (siehe Tabelle 4-60).</p>
<p>a: Da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde, basierte die Selektion der CKD-Patienten der DAPA-HF Studie allein auf dem eGFR-Kriterium.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der kardiovaskulären 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
DECLARE-TIMI 58	Niedrig	Ja	Ja <sup>a</sup>	Ja	Ja	Niedrig
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja	Ja	Niedrig

a: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

b: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die kardiovaskuläre Morbidität 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 in der Studie adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben eines T2DM auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität wird für die CKD-Subgruppe der DECLARE-TIMI 58 als niedrig eingeschätzt.

Auch in der Studie DAPA-HF waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben einer Herzinsuffizienz auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität wird für die CKD-Subgruppe der DAPA-HF als niedrig eingeschätzt.

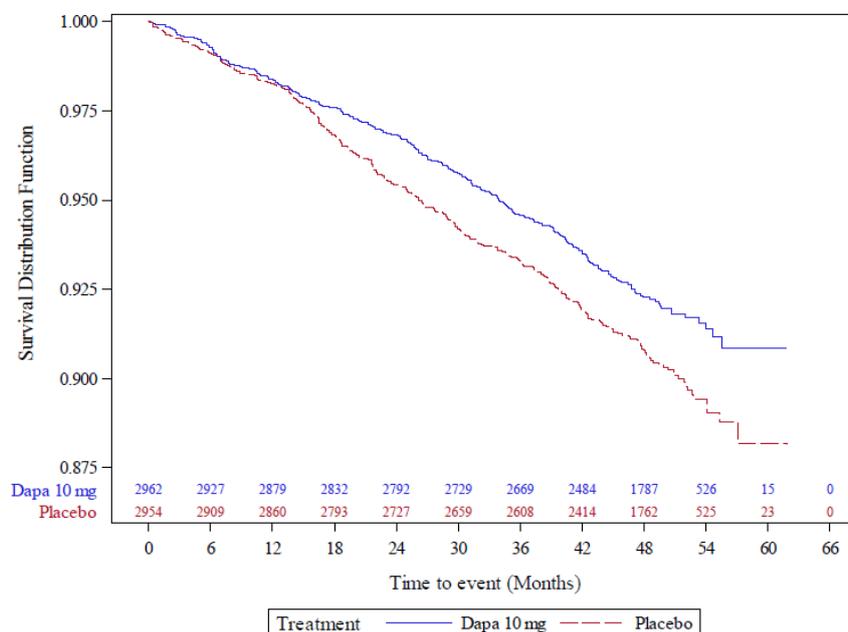
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der kardiovaskulären Morbidität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	228 (7,7)	1,97	2.954	278 (9,4)	2,45	0,82 [0,69; 0,97] 0,0239
DAPA-HF	962	191 (19,9)	14,25	964	249 (25,8)	19,28	0,74 [0,61; 0,90] 0,0018
<b>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	124 (4,2)	1,08	2.954	167 (5,7)	1,47	0,73 [0,58; 0,93] 0,0094
DAPA-HF	962	118 (12,3)	8,80	964	168 (17,4)	13,01	0,68 [0,54; 0,86] 0,0013
<b>Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	177 (6,0)	1,56	2.954	194 (6,6)	1,72	0,90 [0,73; 1,11] 0,3229
DAPA-HF	962	22 (2,3)	1,59	964	21 (2,2)	1,52	1,06 [0,58; 1,93] 0,8419
<b>Zeit bis zum ersten Schlaganfall</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.962	121 (4,1)	1,05	2.954	122 (4,1)	1,07	1,00 [0,77; 1,28] 0,9751
DAPA-HF	962	22 (2,3)	1,58	964	23 (2,4)	1,67	0,95 [0,53; 1,70] 0,8600

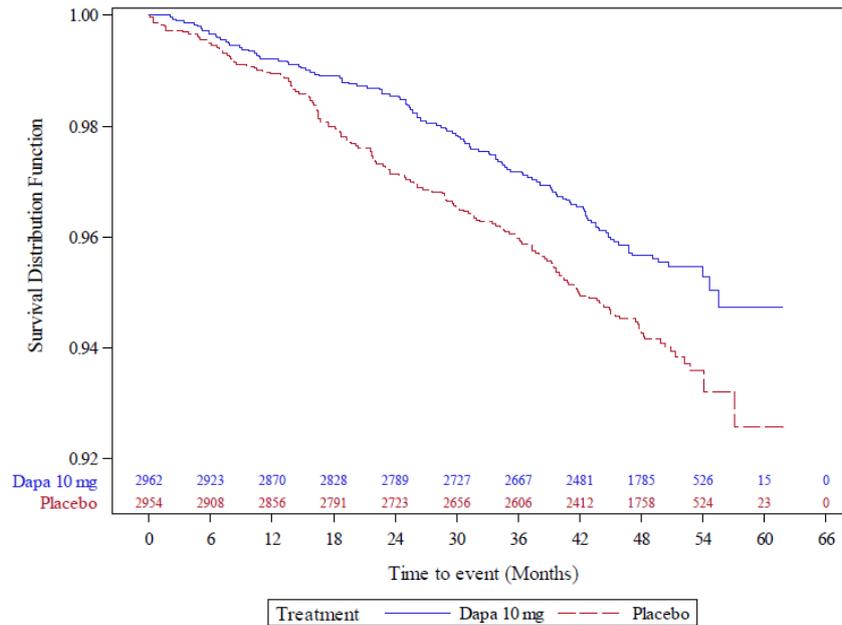
Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156) und – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).							
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach UACR (DECLARE-TIMI 58) oder T2DM (DAPA-HF) zu Randomisierung und adjustiert bezüglich der eGFR zu <i>Baseline</i> berechnet.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Studie DECLARE-TIMI 58 hatten mit 9,4 % signifikant mehr CKD-Patienten unter der Behandlung mit Placebo + SoC ein Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes als unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC mit 7,7 % (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,69; 0,97]; p = 0,0239). Dieser signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC zeigt in der Studie DECLARE-TIMI 58 bei den CKD-Patienten auch in der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,58; 0,93]; p = 0,0094). Bezüglich des ersten Auftretens eines Myokardinfarktes (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,73; 1,11]; p = 0,3229) und Schlaganfalls (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,77; 1,28]; p = 0,9751) liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.



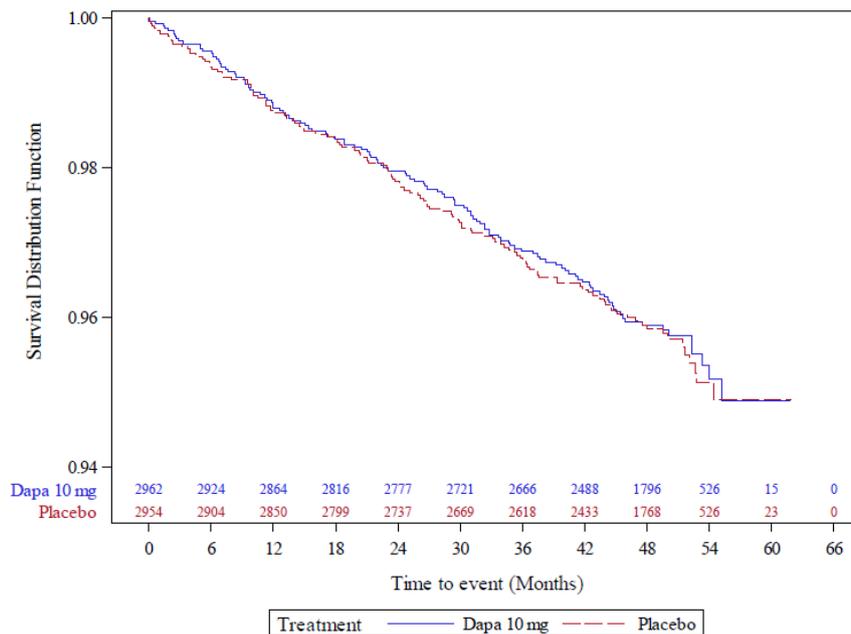
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



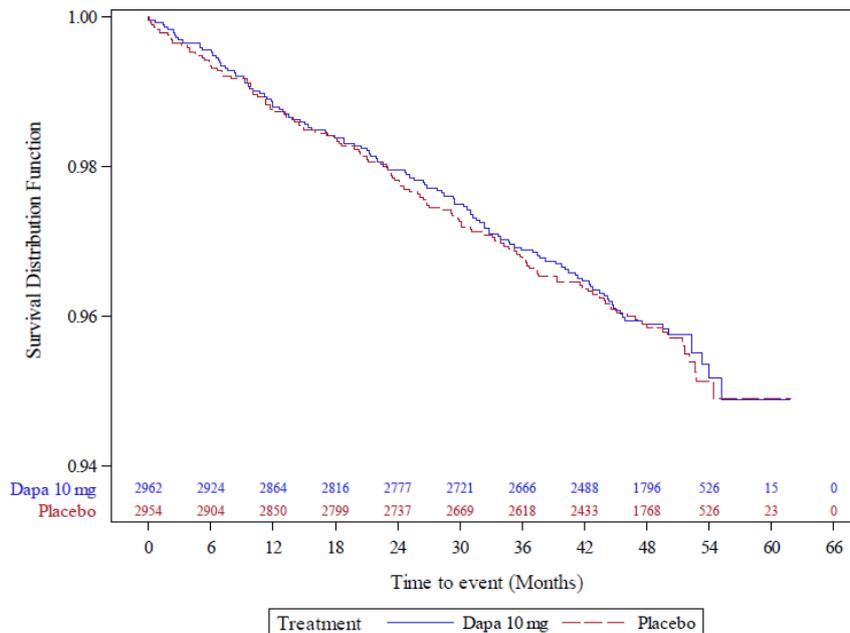
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

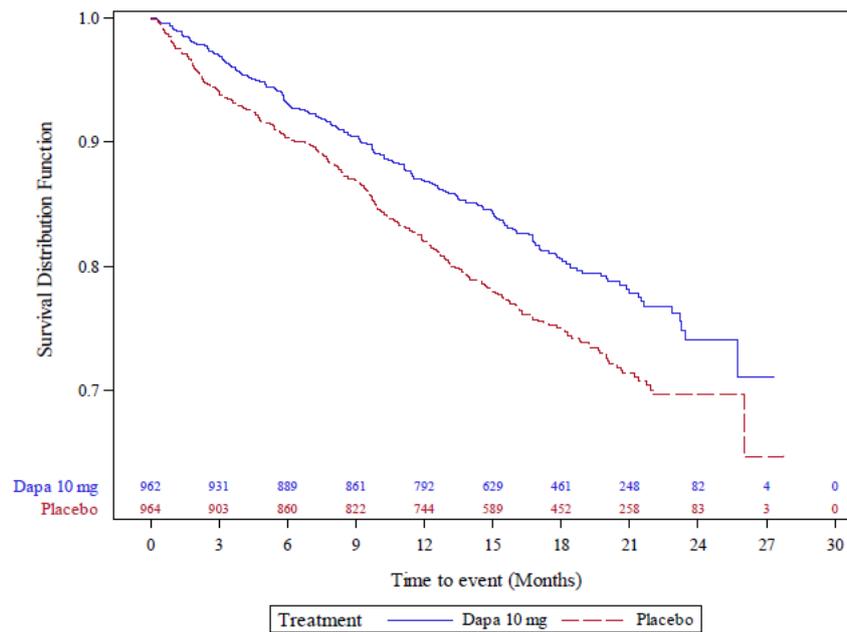
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

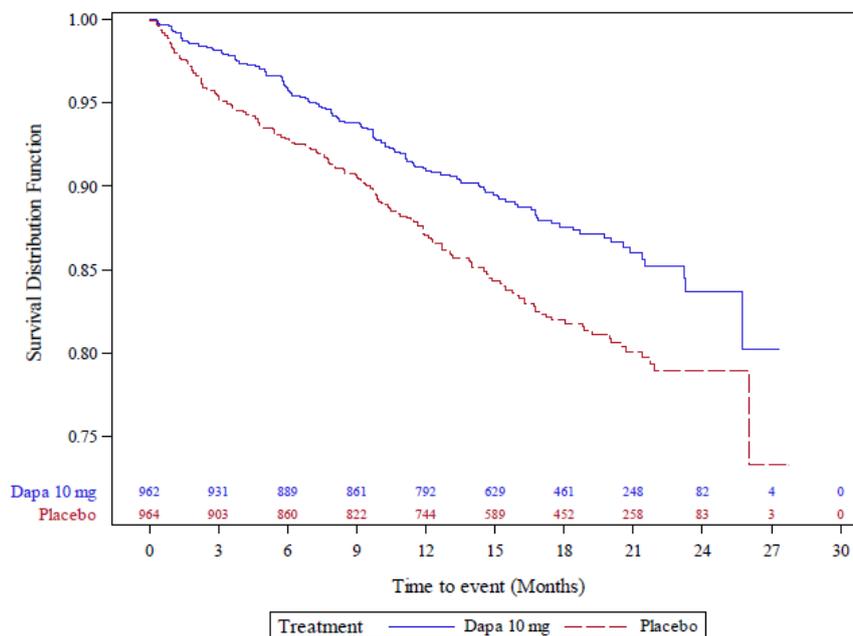
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF

Für die CKD-Patienten der Studie DAPA-HF zeigt sich ein analoges Bild bezüglich der kardiovaskulären Morbidität wie bei den CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58. In der Studie DAPA-HF hatten mit 25,8 % signifikant mehr CKD-Patienten der Behandlung mit Placebo + SoC ein Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes als unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC mit 19,9 % (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,61; 0,90];  $p = 0,0018$ ). Dieser signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC zeigt sich ebenfalls bei den CKD-Patienten der DAPA-HF Studie in der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,54; 0,86];  $p = 0,0013$ ). Bezüglich des ersten Auftretens eines Myokardinfarktes (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,58; 1,93];  $p = 0,8419$ ) und Schlaganfalls (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,53; 1,70];  $p = 0,8600$ ) liegt auch bei den CKD-Patienten der DAPA-HF Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.



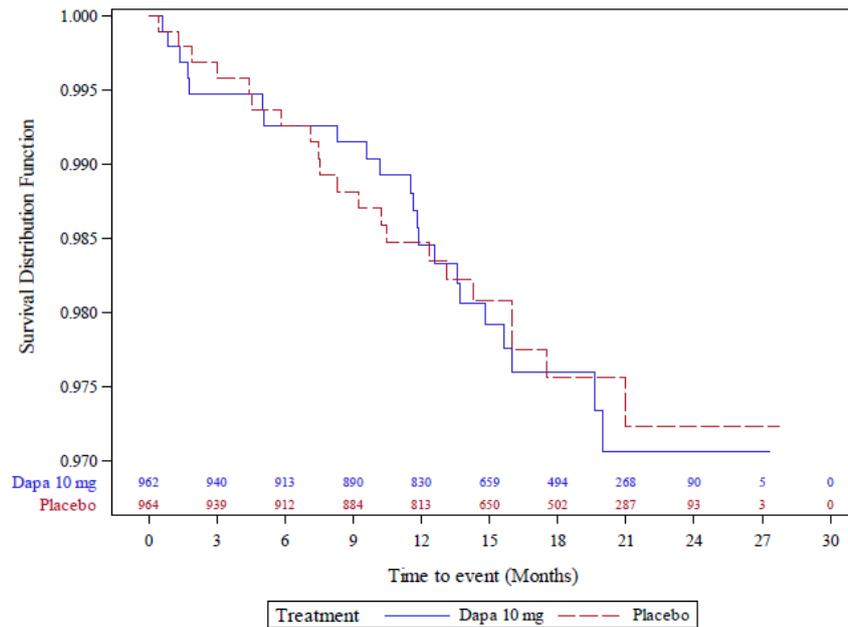
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



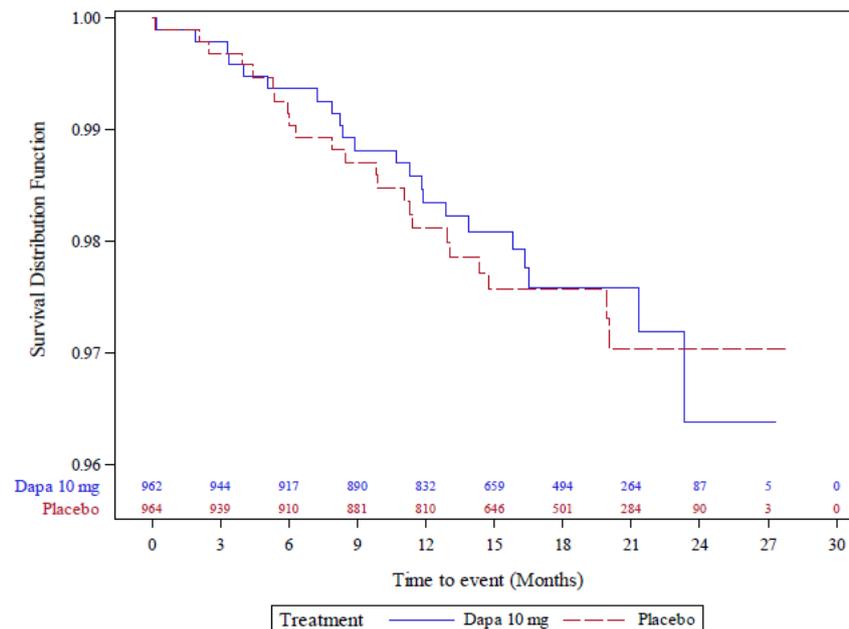
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF

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.

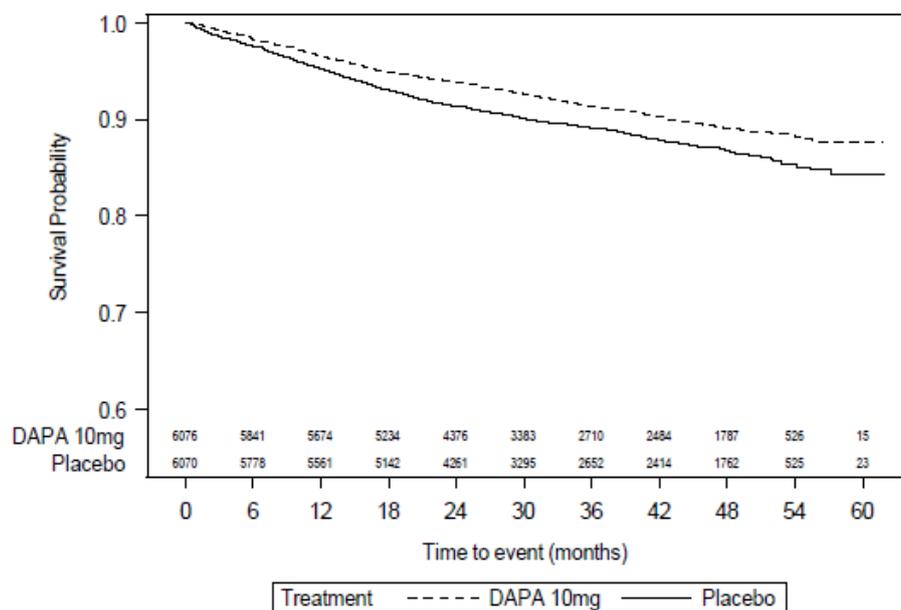
Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Veränderung der kardiovaskulären Morbidität aus der IPD Metanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt	Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>c</sup>
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	
<b>Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod<sup>b</sup></b>								
IPD Metaanalyse	6.076	519 (8,5)	2,96	6.070	665 (11,0)	3,87	0,76 [0,68; 0,85] < 0,0001	0,6751
<b>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</b>								
IPD Metaanalyse	6.076	279 (4,6)	1,59	6.070	406 (6,7)	2,36	0,67 [0,57; 0,78] < 0,0001	0,3134
<b>Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt</b>								
IPD Metaanalyse	6.076	239 (3,9)	1,38	6.070	252 (4,2)	1,46	0,94 [0,79; 1,12] 0,5059	0,7462
<b>Zeit bis zum ersten Schlaganfall</b>								
IPD Metaanalyse	6.076	186 (3,1)	1,06	6.070	188 (3,1)	1,08	0,98 [0,80; 1,20] 0,8348	0,9926
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)								
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis								
a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i> -Modell mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.								
b: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.								
c: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf demselben Modell wie der HR mit der Interaktion aus Studie und Behandlung als zusätzliche Kovariate. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.								
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Gemäß IPD Metaanalyse der DAPA-CKD Studienpopulation und der CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF hatten mit 11,0 % signifikant mehr CKD-Patienten der Behandlung mit Placebo + SoC ein Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes als unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC mit 8,5 % (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,68; 0,85];  $p < 0,0001$ ).

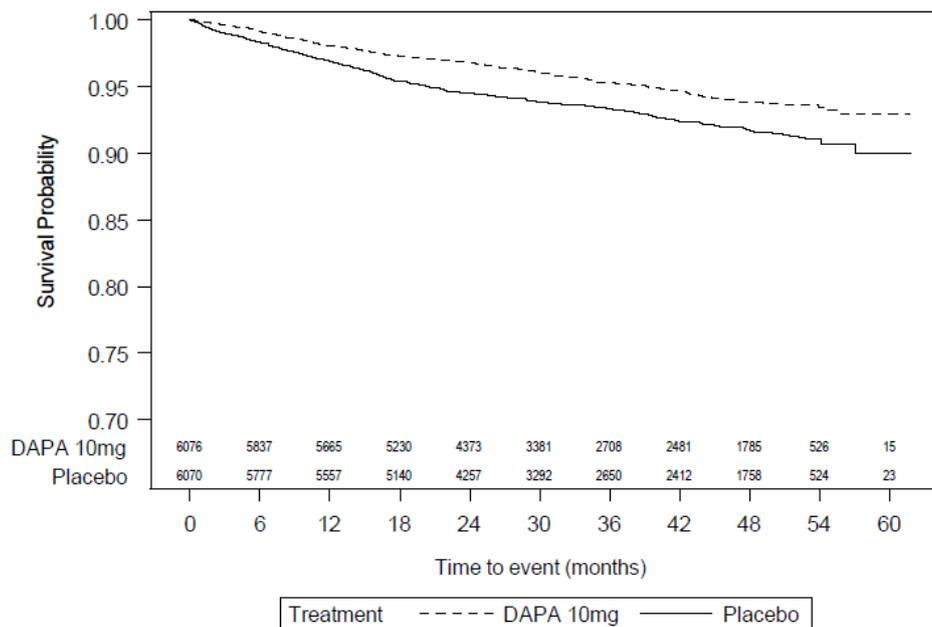
Dieser signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC zeigt sich ebenfalls bei allen CKD-Patienten für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,57; 0,78];  $p < 0,0001$ ).

Bezüglich des ersten Auftretens eines Myokardinfarktes bzw. des ersten Schlaganfalls liegt in der IPD Metaanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.



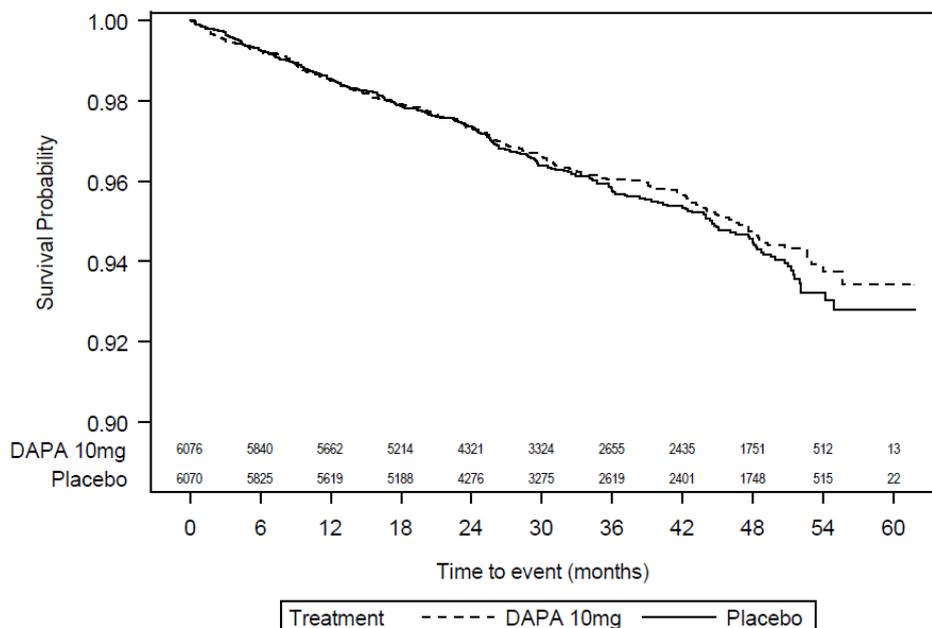
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse



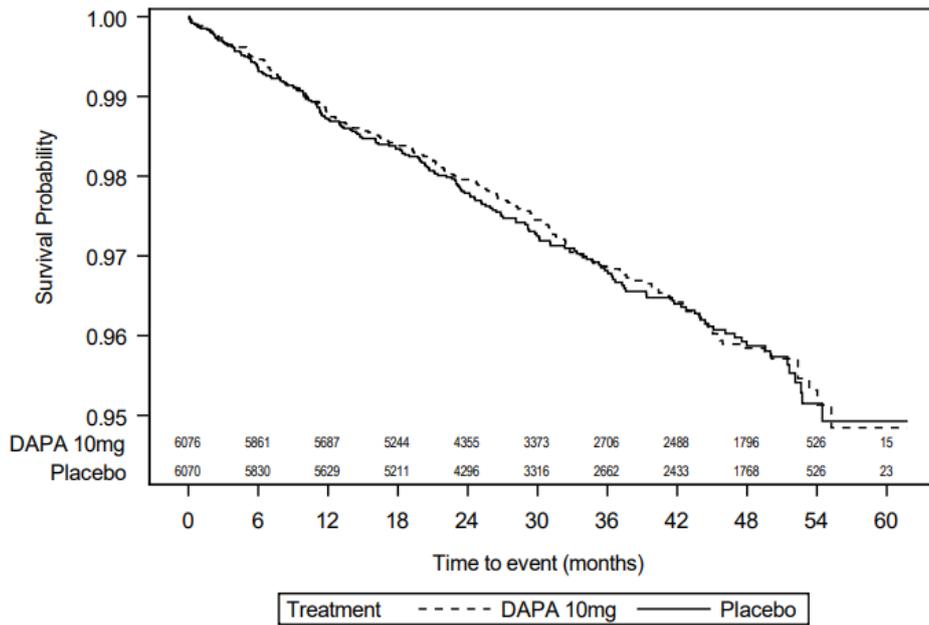
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus der IPD Metaanalyse



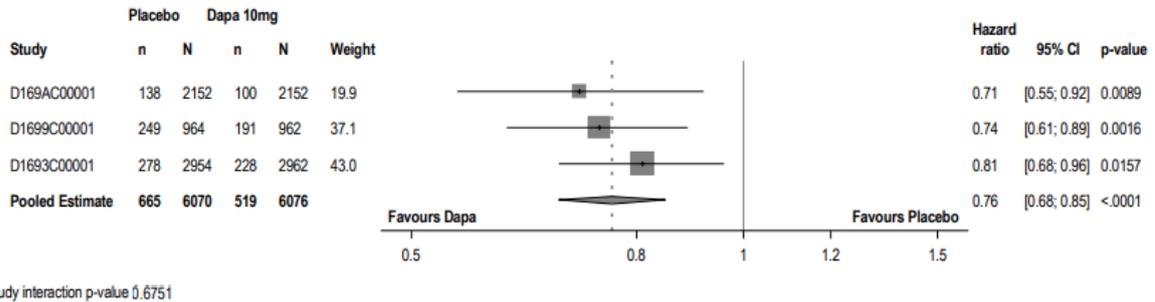
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus der IPD Metaanalyse



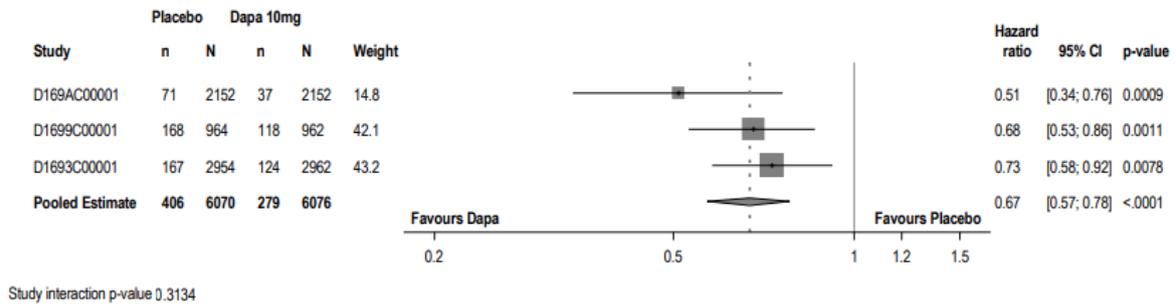
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus der IPD Metaanalyse



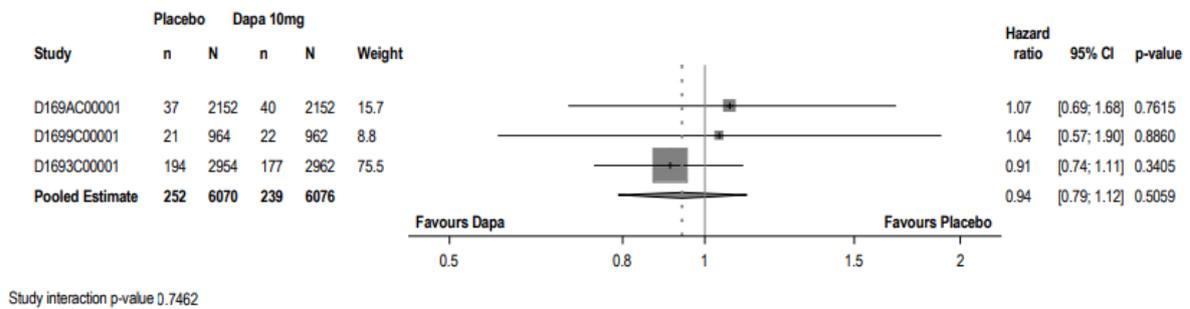
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-139: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse



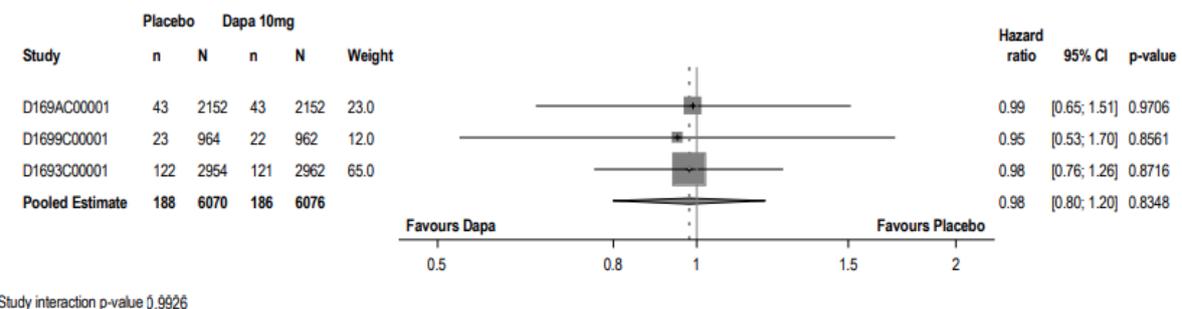
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-140: Forest Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-141: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-142: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus der IPD Metaanalyse

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.3 dargestellt.

**4.3.1.3.3.2.3 Gesamthospitalisierungen**

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

Tabelle 4-148: Operationalisierung von Gesamthospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
DECLARE-TIMI 58	- Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben (Gesamthospitalisierungen) Die Analysen der Endpunkte erfolgten für die Subpopulation der DECLARE-TIMI 58-Patienten mit CKD (definiert als eGFR < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml).
DAPA-HF	- Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben (Gesamthospitalisierungen) Die Analysen der Endpunkte erfolgten für die Subpopulation der DAPA-HF-Patienten mit CKD (definiert als definiert als eGFR < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> .
a: Da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde, basierte die Selektion der CKD-Patienten der DAPA-HF Studie allein auf dem eGFR-Kriterium. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamthospitalisierungen 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
DECLARE-TIMI 58	Niedrig	Ja	Ja <sup>a</sup>	Ja	Ja	Niedrig
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja	Ja	Niedrig
a: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.						
b: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Gesamthospitalisierungen wurden in der Studie DECLARE-TIMI 58 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Hospitalisierung aus jeglicher Ursache. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in der Studie adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben eines T2DM auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Gesamthospitalisierungen wird für die CKD-Subgruppe der DECLARE-TIMI 58 als niedrig eingeschätzt.

Auch in der Studie DAPA-HF waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben einer Herzinsuffizienz auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Gesamthospitalisierungen wird für die CKD-Subgruppe der DAPA-HF als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Gesamthospitalisierungen der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
DECLARE-TIMI 58	2.958	1.195 (40,4)	2.950	1.257 (42,6)	0,95 [0,89; 1,01]	0,91 [0,82; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,00]
0,0846							
DAPA-HF	960	367 (38,2)	962	440 (45,7)	0,84 [0,75; 0,93]	0,73 [0,61; 0,88]	-0,08 [-0,12; -0,03]
0,0009							

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156) und – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).  
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  
b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.  
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Chi<sup>2</sup>*-Tests ermittelt. Wenn der *Chi<sup>2</sup>*-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte *Fisher's* Test durchgeführt.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Hinsichtlich des Auftretens von UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben, liegt für die CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,89; 1,01];  $p = 0,0846$ ).

In der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF zeigt sich bezüglich der UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,84 [0,75; 0,93];  $p = 0,0009$ ).

*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.*

Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Gesamthospitalisierungen aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt	Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert	
IPD Metaanalyse	6.076	2.071 (34,1)	14,60	6.070	2.291 (37,7)	16,61	0,88 [0,83; 0,93] < 0,0001	0,0426

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

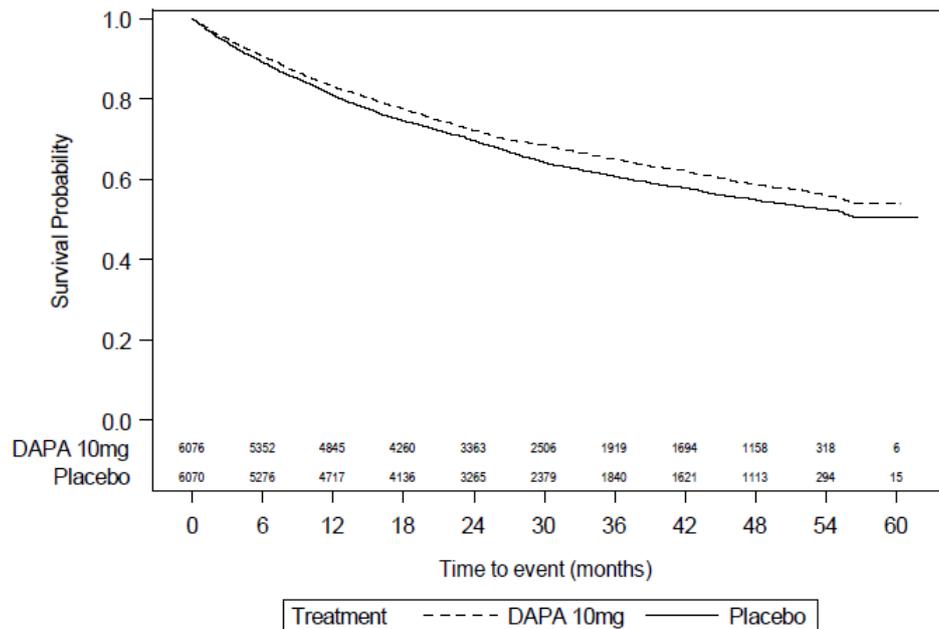
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels *Cox-Proportional-Hazards-Modell* mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.

b: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf demselben Modell wie der HR mit der Interaktion aus Studie und Behandlung als zusätzliche Kovariate. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der IPD Metaanalyse aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF hatten 2.291 Patienten (37,7 %) unter Placebo + SoC ein Ereignis des Endpunktes Gesamthospitalisierungen, dem gegenüber traten bei 2.071 Patienten (34,1 %) unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC Ereignisse des Endpunktes Gesamthospitalisierungen auf. Der Unterschied gegenüber Placebo + SoC bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierungen) ist statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,83; 0,93];  $p < 0,0001$ ).



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierungen) aus der IPD Metaanalyse

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

### 4.3.1.3.3 Nebenwirkungen

#### 4.3.1.3.3.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-152: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
DECLARE-TIMI 58	<p><u>Übersicht Gesamtraten UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil Patienten mit min. einem UE jeglichen Grades</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem nicht-schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem SUE</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten zu SUE ohne krankheitsbezogene UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung der Gesamtraten unter Berücksichtigung der krankheitsbezogenen Ereignisse, die bereits im Rahmen der Wirksamkeit erfasst sein konnten und folglich die Interpretation erschweren würden. Daher wurden renale UE, die <i>a priori</i> als UE von speziellem Interesse definiert und im Studienbericht gelistet waren, als krankheitsbezogene UE bei der Auswertung berücksichtigt.</li> </ul> <p><u>UE von speziellem Interesse (UESI)</u></p> <p>Anteil an Patienten mit folgenden UE von speziellem Interesse differenziert nach Schweregraden (UESI, nicht-schwere UESI, schwere UESI und SUESI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volumenmangel</li> <li>- Renale Ereignisse</li> <li>- Schwere Hypoglykämien</li> <li>- Frakturen</li> <li>- Diabetische Ketoazidosen</li> <li>- Genitalinfektionen</li> <li>- Harnwegsinfektion</li> <li>- UE, die zu einer Amputation führen</li> </ul> <p><u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</li> <li>- Schwere UE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</li> <li>- SUE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</li> <li>- Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten</li> </ul> <p>Die Analysen der Endpunkte erfolgten für die Subpopulation der DECLARE-TIMI 58-Patienten mit CKD (definiert als eGFR <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR <math>&gt; 30</math> mg/ml) analog zu den Analysen der unerwünschten Ereignisse der Studie DAPA-CKD (siehe Tabelle 4-82).</p>

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	<p><u>Übersicht Gesamtraten UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil Patienten mit min. einem UE jeglichen Grades</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem nicht-schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem SUE</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten zu SUE ohne krankheitsbezogene UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung der Gesamtraten unter Berücksichtigung der krankheitsbezogenen Ereignisse, die bereits im Rahmen der Wirksamkeit erfasst sein konnten und folglich die Interpretation erschweren würden. Daher wurden renale UE, die <i>a priori</i> als UE von speziellem Interesse definiert und im Studienbericht gelistet waren, als krankheitsbezogene UE bei der Auswertung berücksichtigt.</li> </ul> <p><u>UE von speziellem Interesse (UESI)</u></p> <p>Anteil an Patienten mit folgenden UE von speziellem Interesse differenziert nach Schweregraden (UESI, nicht-schwere UESI, schwere UESI und SUESI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volumenmangel</li> <li>- Renale Ereignisse</li> <li>- Schwere Hypoglykämien</li> <li>- Frakturen</li> <li>- Diabetische Ketoazidosen</li> <li>- Genitalinfektionen</li> <li>- Harnwegsinfektion</li> <li>- UE, die zu einer Amputation führen</li> </ul> <p><u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</li> <li>- Schwere UE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</li> <li>- SUE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</li> <li>- Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten</li> </ul> <p>Die Analysen der Endpunkte erfolgte für die Subpopulation der DAPA-HF-Patienten mit CKD (definiert als definiert als <math>eGFR &lt; 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math>)<sup>a</sup> analog zu den Analysen der unerwünschten Ereignisse der Studie DAPA-CKD (siehe Tabelle 4-82).</p>
<p>a: Da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde, basierte die Selektion der CKD-Patienten der DAPA-HF Studie allein auf dem eGFR-Kriterium.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auftreten von unerwünschten Ereignissen 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
DECLARE-TIMI 58	Niedrig	Ja	Ja <sup>a</sup>	Ja	Ja	Niedrig
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja	Ja	Niedrig

a: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

b: Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie DECLARE-TIMI 58 waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der SAS-Population, welche sämtliche randomisierten Teilnehmer umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben eines T2DM auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Die SAS-Analysepopulation entspricht bei der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie nahezu 100 % der ITT-Population (5.908 von 5.916 Patienten). Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der renalen Morbidität wird für die CKD-Subgruppe der DECLARE-TIMI 58 als niedrig eingeschätzt.

Auch in der Studie DAPA-HF waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der SAS-Population, welche sämtliche randomisierten Teilnehmer umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die neben einer Herzinsuffizienz auch eine CKD zu Studienbeginn aufwiesen. Die SAS-Analysepopulation entspricht bei der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie nahezu 100 % der ITT-Population (1.922 von 1.926 Patienten). Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der renalen Morbidität wird für die CKD-Subgruppe der DAPA-HF Studie als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-154: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.958	2.023 (68,4)	2.950	2.032 (68,9)	0,99 [0,96; 1,03]	0,98 [0,88; 1,09]	-0,00 [-0,03; 0,02]
0,6845							
DAPA-HF	960	628 (65,4)	962	664 (69,0)	0,95 [0,89; 1,01]	0,85 [0,70; 1,03]	-0,04 [-0,08; 0,01]
0,0923							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.958	1.829 (61,8)	2.950	1.816 (61,6)	1,00 [0,96; 1,05]	1,01 [0,91; 1,12]	0,00 [-0,02; 0,03]
0,8291							
DAPA-HF	960	524 (54,6)	962	572 (59,5)	0,92 [0,85; 0,99]	0,82 [0,68; 0,98]	-0,05 [-0,09; -0,00]
0,0309							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.958	816 (27,6)	2.950	874 (29,6)	0,93 [0,86; 1,01]	0,90 [0,81; 1,01]	-0,02 [-0,04; 0,00]
0,0827							
DAPA-HF	960	285 (29,7)	962	315 (32,7)	0,91 [0,79; 1,04]	0,87 [0,71; 1,05]	-0,03 [-0,07; 0,01]
0,1483							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.958	1.327 (44,9)	2.950	1.386 (47,0)	0,95 [0,90; 1,01]	0,92 [0,83; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,00]
0,1018							
DAPA-HF	960	417 (43,4)	962	482 (50,1)	0,87 [0,79; 0,95]	0,76 [0,64; 0,92]	-0,07 [-0,11; -0,02]
0,0034							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.958	293 (9,9)	2.950	273 (9,3)	1,07 [0,92; 1,25]	1,08 [0,91; 1,28]	0,01 [-0,01; 0,02]
					0,3953		
DAPA-HF	960	56 (5,8)	962	59 (6,1)	0,95 [0,67; 1,36]	0,95 [0,65; 1,38]	-0,00 [-0,03; 0,02]
					0,7818		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.958	127 (4,3)	2.950	144 (4,9)	0,88 [0,70; 1,11]	0,87 [0,68; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]
					0,2802		
DAPA-HF	960	23 (2,4)	962	33 (3,4)	0,70 [0,41; 1,18]	0,69 [0,40; 1,19]	-0,01 [-0,03; 0,01]
					0,1777		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.958	254 (8,6)	2.950	315 (10,7)	0,80 [0,69;0,94]	0,79 [0,66; 0,93]	-0,02 [-0,04; -0,01]
					0,0065		
DAPA-HF	960	147 (15,3)	962	172 (17,9)	0,86 [0,70;1,05]	0,83 [0,65;1,06]	-0,03 [-0,06; 0,01]
					0,1305		
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156) und – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup></i>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup></i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Tabelle 4-155: Zusätzliche Analysen – Gesamtrate SUE ohne krankheitsbezogene UE der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>							
DECLARE-TIMI 58	2.958	1.321 (44,7)	2.950	1.383 (46,9)	0,95 [0,90; 1,01]	0,91 [0,83; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,00]
					0,0864		
DAPA-HF	960	415 (43,2)	962	478 (49,7)	0,87 [0,79; 0,96]	0,77 [0,64; 0,92]	-0,06 [-0,11; -0,02]
					0,0045		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156) und – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich des Auftretens schwerer UE (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,86; 1,01]; p = 0,0827), SUE (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,90; 1,01]; p = 0,1018), UE (RR [95 %-KI]: 1,07 [0,92; 1,25]; p = 0,3953) und SUE (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,70; 1,11]; p = 0,2802), die zum Therapieabbruch geführt haben, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der CKD-Subpopulationen der Studie DECLARE-TIMI 58 vor (Tabelle 4-154).

Ein analoges Bild zeigt sich auch für die CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF. Bezüglich des Auftretens schwerer UE (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,79; 1,04]; p = 0,1483) sowie UE (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,67; 1,36]; p = 0,7818) und SUE (RR [95 %-KI]: 0,70 [0,41; 1,18]; p = 0,1777), die zum Therapieabbruch geführt haben, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Jedoch zeigt sich hinsichtlich des Anteils an CKD-Patienten mit einem SUE ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,79; 0,95]; p = 0,1777). Unter Dapagliflozin + SoC traten mit 43,4 % deutlich weniger SUE-Ereignisse auf als im Kontrollarm mit 50,1 % (Tabelle 4-154). Wurden krankheitsbezogene (renale) Ereignisse bei der Auswertung der SUE nicht berücksichtigt, bestätigte sich dieser statistisch signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]; p = 0,0045) (Tabelle 4-155).

## Detaildarstellung der UESI aus der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Auftreten von UESI der CKD-Subgruppe aus der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“</b>							
UESI	2.958	128 (4,3)	2.950	118 (4,0)	1,08 [0,85; 1,38]	1,09 [0,84; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,5290							
Nicht-schwere UESI	2.958	111 (3,8)	2.950	98 (3,3)	1,13 [0,87; 1,48]	1,13 [0,86; 1,50]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,3705							
Schwere UESI	2.958	21 (0,7)	2.950	25 (0,8)	0,84 [0,47; 1,49]	0,84 [0,47; 1,50]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,5477							
SUESI	2.958	51 (1,7)	2.950	47 (1,6)	1,08 [0,73; 1,60]	1,08 [0,73; 1,62]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,6937							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“</b>							
UESI	2.958	296 (10,0)	2.950	362 (12,3)	0,82 [0,71; 0,94]	0,79 [0,68; 0,94]	-0,02 [-0,04; -0,01]
0,0057							
Nicht-schwere UESI	2.958	256 (8,7)	2.950	326 (11,1)	0,78 [0,67; 0,91]	0,76 [0,64; 0,91]	-0,02 [-0,04; -0,01]
0,0020							
Schwere UESI	2.958	60 (2,0)	2.950	62 (2,1)	0,97 [0,68; 1,37]	0,96 [0,67; 1,38]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,8430							
SUESI	2.958	76 (2,6)	2.950	105 (3,6)	0,72 [0,54; 0,97]	0,71 [0,53; 0,96]	-0,01 [-0,02; -0,00]
0,0273							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Schwere Hypoglykämien“</b>							
UESI	2.958	32 (1,1)	2.950	52 (1,8)	0,61 [0,40; 0,95]	0,61 [0,39; 0,95]	-0,01 [-0,01; -0,00]
0,0271							
Nicht-schwere UESI	2.958	14 (0,5)	2.950	27 (0,9)	0,52 [0,27; 0,98]	0,51 [0,27; 0,98]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,0408							

Studie <b>DECLARE- TIMI 58</b>	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
Schwere UESI	2.958	19 (0,6)	2.950	29 (1,0)	0,65 [0,37; 1,16]	0,65 [0,36; 1,16]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,1447							
SUESI	2.958	24 (0,8)	2.950	36 (1,2)	0,66 [0,40; 1,11]	0,66 [0,39; 1,11]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,1170							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“</b>							
UESI	2.958	177 (6,0)	2.950	171 (5,8)	1,03 [0,84; 1,27]	1,03 [0,83; 1,28]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,7600							
Nicht-schwere UESI	2.958	148 (5,0)	2.950	143 (4,8)	1,03 [0,82; 1,29]	1,03 [0,82; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,7819							
Schwere UESI	2.958	36 (1,2)	2.950	37 (1,3)	0,97 [0,62; 1,53]	0,97 [0,61; 1,54]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,8970							
SUESI	2.958	74 (2,5)	2.950	63 (2,1)	1,17 [0,84; 1,63]	1,18 [0,84; 1,65]	0,00 [-0,00; 0,01]
0,3499							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“</b>							
UESI	2.958	25 (0,8)	2.950	35 (1,2)	0,71 [0,43; 1,19]	0,71 [0,42; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,1909							
Nicht-schwere UESI	2.958	18 (0,6)	2.950	24 (0,8)	0,75 [0,41; 1,38]	0,75 [0,40; 1,38]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,3483							
Schwere UESI	2.958	8 (0,3)	2.950	12 (0,4)	0,66 [0,27; 1,62]	0,66 [0,27; 1,63]	-0,00 [-0,00; 0,00]
0,3671							
SUESI	2.958	19 (0,6)	2.950	24 (0,8)	0,79 [0,43; 1,44]	0,79 [0,43; 1,44]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,4389							

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Genitalinfektionen“</b>							
UESI	2.958	86 (2,9)	2.950	27 (0,9)	3,18 [2,07; 4,88]	3,24 [2,10; 5,01]	0,02 [0,01; 0,03]
< 0,0001							
Nicht-schwere UESI	2.958	84 (2,8)	2.950	25 (0,8)	3,35 [2,15; 5,22]	3,42 [2,18; 5,36]	0,02 [0,01; 0,03]
< 0,0001							
Schwere UESI	2.958	3 (0,1)	2.950	3 (0,1)	1,00 [0,20; 4,94]	1,00 [0,20; 4,95]	-0,00 [-0,00; 0,00]
1,0000							
SUESI	2.958	2 (0,1)	2.950	2 (0,1)	1,00 [0,14; 7,08]	1,00 [0,14; 7,08]	-0,00 [-0,00; 0,00]
1,0000							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“</b>							
UESI	2.958	269 (9,1)	2.950	268 (9,1)	1,00 [0,85; 1,18]	1,00 [0,84; 1,20]	0,00 [-0,01; 0,02]
0,9901							
Nicht-schwere UESI	2.958	248 (8,4)	2.950	248 (8,4)	1,00 [0,84; 1,18]	1,00 [0,83; 1,20]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,9749							
Schwere UESI	2.958	32 (1,1)	2.950	33 (1,1)	0,97 [0,60; 1,57]	0,97 [0,59; 1,58]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,8921							
SUESI	2.958	51 (1,7)	2.950	57 (1,9)	0,89 [0,61; 1,30]	0,89 [0,61; 1,30]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,5506							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führen“</b>							
UESI	2.958	61 (2,1)	2.950	68 (2,3)	0,89 [0,64; 1,26]	0,89 [0,63; 1,27]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,5230							
Nicht-schwere UESI	2.958	33 (1,1)	2.950	34 (1,2)	0,97 [0,60; 1,56]	0,97 [0,60; 1,57]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,8934							
Schwere UESI	2.958	36 (1,2)	2.950	39 (1,3)	0,92 [0,59; 1,44]	0,92 [0,58; 1,45]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,7185							

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
SUESI	2.958	58 (2,0)	2.950	61 (2,1)	0,95 [0,66; 1,35]	0,95 [0,66; 1,36]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,7697		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).  
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  
b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.  
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der *Chi*<sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte *Fisher's* Test durchgeführt.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bezüglich des Auftretens der UESI „Volumenmangel“ (RR [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,38]; p = 0,1018), „Frakturen“ (RR [95 %-KI]: 1,03 [0,84; 1,27]; p = 0,7600), „Diabetische Ketoazidosen“ (RR [95 %-KI]: 0,71 [0,43; 1,19]; p = 0,1909) und „Harnwegsinfektionen“ (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,85; 1,18]; p = 0,9901) liegt im Rahmen der Ergebnisse zur CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hinsichtlich des Auftretens des UESI „Renale Ereignisse“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,82 [0,71; 0,94]; p = 0,0057), der sich auch bei der Auswertung der nicht-schweren UE (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,67; 0,91]; p = 0,0020) und SUE (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,54; 0,97]; p = 0,0273) dieser Gruppe zeigt.

Bezüglich des Auftretens des UESI „Schwere Hypoglykämien“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,40; 0,95]; p = 0,0271), der sich auch bei der Auswertung der nicht-schweren UE (RR [95 %-KI]: 0,52 [0,27; 0,98]; p = 0,0408) dieser Gruppe zeigt.

Bezüglich des UESI „Genitalinfektionen“ traten unter Dapagliflozin + SoC statistisch signifikant mehr Ereignisse auf als unter Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 3,18 [2,07; 4,88]; p < 0,0001). Der Unterschied zeigt sich allerdings hauptsächlich bei der Auswertung der nicht-schweren UE dieser Gruppe (RR [95 %-KI]: 3,35 [2,15; 5,22]; p < 0,0001).

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Auftreten von UESI der CKD-Subgruppe aus der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>e</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“</b>							
UESI	960	97 (10,1)	962	86 (8,9)	1,13 [0,86; 1,49]	1,14 [0,84; 1,55]	0,01 [-0,02; 0,04]
0,3846							
Nicht-schwere UESI	960	88 (9,2)	962	77 (8,0)	1,15 [0,85; 1,53]	1,16 [0,84; 1,60]	0,01 [-0,01; 0,04]
0,3631							
Schwere UESI	960	10 (1,0)	962	10 (1,0)	1,00 [0,42; 2,40]	1,00 [0,42; 2,42]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,9963							
SUESI	960	19 (2,0)	962	22 (2,3)	0,87 [0,47; 1,59]	0,86 [0,46; 1,60]	-0,00 [-0,02; 0,01]
0,6407							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“</b>							
UESI	960	97 (10,1)	962	115 (12,0)	0,85 [0,66; 1,09]	0,83 [0,62; 1,10]	-0,02 [-0,05; -0,01]
0,1956							
Nicht-schwere UESI	960	89 (9,3)	962	86 (8,9)	1,04 [0,78; 1,38]	1,04 [0,76; 1,42]	0,00 [-0,02; 0,03]
0,8009							
Schwere UESI	960	17 (1,8)	962	31 (3,2)	0,55 [0,31; 0,99]	0,54 [0,30; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,00]
0,0415							
SUESI	960	26 (2,7)	962	43 (4,5)	0,61 [0,38; 0,98]	0,59 [0,36; 0,98]	-0,02 [-0,04; -0,00]
0,0380							

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>e</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Schwere Hypoglykämien“</b>							
UESI	960	3 (0,3)	962	0 (0,0)	7,01 [0,36; 135,6]	7,04 [0,36; 136,4]	0,00 [-0,00; 0,01]
0,1244							
Nicht-schwere UESI	960	2 (0,2)	962	0 (0,0)	5,01 [0,24; 104,2]	5,02 [0,24; 104,7]	0,00 [-0,00; 0,00]
0,2493							
Schwere UESI	960	1 (0,1)	962	0 (0,0)	3,01 [0,12; 73,70]	3,01 [0,12; 73,96]	0,00 [-0,00; 0,00]
0,4995							
Es traten keine SUESI „Schwere Hypoglykämien“ in beiden Behandlungsarmen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“</b>							
UESI	960	28 (2,9)	962	25 (2,6)	1,12 [0,66; 1,91]	1,13 [0,65; 1,95]	0,00 [-0,01; 0,02]
0,6705							
Nicht-schwere UESI	960	18 (1,9)	962	18 (1,9)	1,00 [0,52; 1,91]	1,00 [0,52; 1,94]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,9950							
Schwere UESI	960	10 (1,0)	962	8 (0,8)	1,25 [0,50; 3,16]	1,26 [0,49; 3,19]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,6327							
SUESI	960	19 (2,0)	962	17 (1,8)	1,12 [0,59; 2,14]	1,12 [0,58; 2,17]	0,00 [-0,01; 0,02]
0,7318							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“</b>							
Es traten keine UESI, nicht-schweren UESI, schweren UESI und SUESI „diabetische Ketoazidose“ in beiden Behandlungsarmen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Genitalinfektionen“<sup>d</sup></b>							
UESI	960	6 (0,6)	962	0 (0,0)	13,03 [0,73; 230,9]	13,11 [0,74; 233,0]	0,01 [0,00; 0,01]
0,0154							
Nicht-schwere UESI	960	6 (0,6)	962	0 (0,0)	13,03 [0,73; 230,9]	13,11 [0,74; 233,0]	0,01 [0,00; 0,01]
0,0154							
Es traten keine schweren UESI und SUESI „Genitalinfektionen“ in beiden Behandlungsarmen auf.							

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>c</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektion“</b>							
UESI	960	35 (3,6)	962	40 (4,2)	0,88 [0,56; 1,37]	0,87 [0,55; 1,39]	-0,01 [-0,02; 0,01]
					0,5622		
Nicht-schwere UESI	960	32 (3,3)	962	37 (3,8)	0,87 [0,54; 1,38]	0,86 [0,53; 1,40]	-0,01 [-0,02; 0,01]
					0,5458		
Schwere UESI	960	5 (0,5)	962	4 (0,4)	1,25 [0,34; 4,65]	1,25 [0,34; 4,68]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,7531		
SUESI	960	10 (1,0)	962	13 (1,4)	0,77 [0,34; 1,75]	0,77 [0,34; 1,76]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,5325		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führen“</b>							
UESI	960	8 (0,8)	962	9 (0,9)	0,89 [0,35; 2,30]	0,89 [0,34; 2,32]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,8109		
Nicht-schwere UESI	960	3 (0,3)	962	4 (0,4)	0,75 [0,17; 3,35]	0,75 [0,17; 3,36]	-0,00 [-0,01; 0,00]
					1,0000		
Schwere UESI	960	7 (0,7)	962	5 (0,5)	1,40 [0,45; 4,40]	1,41 [0,44; 4,45]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,5601		
SUESI	960	7 (0,7)	962	8 (0,8)	0,88 [0,32; 2,41]	0,88 [0,32; 2,43]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,7986		
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).  N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.  d: Das UESI „Genitalinfektionen“ wurde für die DAPA-HF Studie <i>post hoc</i> analysiert, da das UESI nicht a priori im Studienprotokoll definiert war.  Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert. Sofern keine Ereignisse für das entsprechende UESI in beiden Behandlungsarmen aufgetreten sind, wird auf die tabellarische Darstellung in dieser Tabelle verzichtet.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF zeigt sich bezüglich des Auftretens der UESI „Volumenmangel“ (RR [95 %-KI]: 1,13 [0,86; 1,49];  $p = 0,3846$ ), „schwere Hypoglykämien“ (RR [95 %-KI]: 7,01 [0,36; 135,6];  $p = 0,1244$ ), „Frakturen“ (RR [95 %-KI]: 1,12 [0,66; 1,91];  $p = 0,6705$ ) und „Harnwegsinfektionen“ (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,56; 1,37];  $p = 0,5622$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. UESI zu „Diabetischen Ketoazidosen“ sind in der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF in beiden Behandlungsarmen nicht aufgetreten.

Hinsichtlich des Auftretens des UESI „Renale Ereignisse“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bei entsprechenden schweren renalen Ereignissen (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,31; 0,99];  $p = 0,0415$ ) und schwerwiegenden renalen Ereignissen vor (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,38; 0,98];  $p = 0,0380$ ).

Bezüglich des UESI „Genitalinfektionen“ treten unter Dapagliflozin + SoC statistisch signifikant mehr Ereignisse auf als unter Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 13,03 [0,73; 230,9];  $p = 0,0154$ ). Der Unterschied zeigt sich allerdings lediglich bei der Auswertung der nicht-schweren UE dieser Gruppe, da alle entsprechenden UE nicht-schweren Grades waren.

Detaildarstellung der UE nach SOC und PT aus der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF

Tabelle 4-158: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
Jegliche PT	2.958	100 (3,4)	2.950	146 (4,9)	0,68 [0,53; 0,88]	0,67 [0,52; 0,87]	-0,02 [-0,03; -0,01]
					0,0026		
Anämie	2.958	41 (1,4)	2.950	92 (3,1)	0,44 [0,31; 0,64]	0,44 [0,30; 0,63]	-0,02 [-0,03; -0,01]
					< 0,0001		
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	642 (21,7)	2.950	696 (23,6)	0,92 [0,84; 1,01]	0,90 [0,79; 1,01]	-0,02 [-0,04; 0,00]
					0,0828		
Akuter Myokardinfarkt	2.958	116 (3,9)	2.950	104 (3,5)	1,11 [0,86; 1,44]	1,12 [0,85; 1,46]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,4214		
Angina pectoris	2.958	103 (3,5)	2.950	111 (3,8)	0,93 [0,71; 1,20]	0,92 [0,70; 1,21]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,5638		
Angina pectoris instabil	2.958	104 (3,5)	2.950	110 (3,7)	0,94 [0,72; 1,23]	0,94 [0,72; 1,24]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,6614		
Vorhofflimmern	2.958	101 (3,4)	2.950	131 (4,4)	0,77 [0,60; 0,99]	0,76 [0,58; 0,99]	-0,01 [-0,02; -0,00]
					0,0423		
Herzinsuffizienz	2.958	106 (3,6)	2.950	126 (4,3)	0,84 [0,65; 1,08]	0,83 [0,64; 1,08]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1737		
Stauungsinsuffizienz	2.958	90 (3,0)	2.950	108 (3,7)	0,83 [0,63; 1,09]	0,83 [0,62; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1867		
Koronare Herzerkrankung	2.958	65 (2,2)	2.950	41 (1,4)	1,58 [1,07; 2,33]	1,59 [1,07; 2,36]	0,01 [0,00; 0,02]
					0,0194		

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Myokardinfarkt	2.958	54 (1,8)	2.950	53 (1,8)	1,02 [0,70; 1,48]	1,02 [0,69; 1,49]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,9335		
Myokardiale Ischämie	2.958	32 (1,1)	2.950	39 (1,3)	0,82 [0,51; 1,30]	0,82 [0,51; 1,31]	-0,00 [-0,01; 0,00]
					0,3969		
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>							
Jegliche PT	2.958	32 (1,1)	2.950	49 (1,7)	0,65 [0,42; 1,01]	0,65 [0,41; 1,01]	-0,01 [-0,01; 0,00]
					0,0556		
<b>SOC: Endokrine Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	20 (0,7)	2.950	32 (1,1)	0,62 [0,36; 1,09]	0,62 [0,35; 1,09]	-0,00 [-0,01; 0,00]
					0,0927		
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	126 (4,3)	2.950	135 (4,6)	0,93 [0,73; 1,18]	0,93 [0,72; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,5538		
Katarakt	2.958	41 (1,4)	2.950	55 (1,9)	0,74 [0,50; 1,11]	0,74 [0,49; 1,11]	-0,00 [-0,01; 0,00]
					0,1460		
<b>SOC: Gastrointestinale Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	290 (9,8)	2.950	293 (9,9)	0,99 [0,85; 1,15]	0,99 [0,83; 1,17]	-0,00 [-0,02; 0,01]
					0,8687		
Obstipation	2.958	31 (1,0)	2.950	32 (1,1)	0,97 [0,59; 1,58]	0,97 [0,59; 1,59]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,8907		
Diarrhö	2.958	54 (1,8)	2.950	50 (1,7)	1,08 [0,74; 1,58]	1,08 [0,73; 1,59]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,7026		
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
Jegliche PT	2.958	254 (8,6)	2.950	283 (9,6)	0,90 [0,76; 1,05]	0,89 [0,74; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,00]
					0,1785		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Tod	2.958	38 (1,3)	2.950	48 (1,6)	0,79 [0,52; 1,20]	0,79 [0,51; 1,21]	-0,00 [-0,01; 0,00]
					0,2718		
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	2.958	70 (2,4)	2.950	62 (2,1)	1,13 [0,80; 1,58]	1,13 [0,80; 1,60]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,4912		
Peripheres Ödem	2.958	30 (1,0)	2.950	43 (1,5)	0,70 [0,44; 1,11]	0,69 [0,43; 1,11]	-0,00 [-0,01; 0,00]
					0,1229		
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	105 (3,5)	2.950	125 (4,2)	0,84 [0,65; 1,08]	0,83 [0,64; 1,08]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1719		
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	796 (26,9)	2.950	807 (27,4)	0,98 [0,90; 1,07]	0,98 [0,87; 1,10]	-0,00 [-0,03; 0,02]
					0,7000		
Bronchitis	2.958	51 (1,7)	2.950	77 (2,6)	0,66 [0,47; 0,94]	0,65 [0,46; 0,94]	-0,01 [-0,02; -0,00]
					0,0194		
Zellulitis	2.958	77 (2,6)	2.950	81 (2,7)	0,95 [0,70; 1,29]	0,95 [0,69; 1,30]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,7340		
Nasopharyngitis	2.958	36 (1,2)	2.950	39 (1,3)	0,92 [0,59; 1,44]	0,92 [0,58; 1,45]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,7185		
Pneumonie	2.958	138 (4,7)	2.950	146 (4,9)	0,94 [0,75; 1,18]	0,94 [0,74; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,6101		
Sepsis	2.958	50 (1,7)	2.950	39 (1,3)	1,28 [0,84; 1,94]	1,28 [0,84; 1,96]	0,00 [-0,00; 0,01]
					0,2453		
Infektion der oberen Atemwege	2.958	46 (1,6)	2.950	48 (1,6)	0,96 [0,64; 1,43]	0,96 [0,64; 1,44]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,8250		

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Harnwegs- infektion	2.958	212 (7,2)	2.950	222 (7,5)	0,95	0,95	-0,00
					[0,79; 1,14]	[0,78; 1,15]	[-0,02; 0,01]
p-Wert <sup>c</sup>							
0,5975							
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
Jegliche PT	2.958	337 (11,4)	2.950	338 (11,5)	0,99	0,99	-0,00
					[0,86; 1,15]	[0,85; 1,17]	[-0,02; 0,02]
0,9376							
Sturz	2.958	38 (1,3)	2.950	50 (1,7)	0,76	0,75	-0,00
					[0,50; 1,15]	[0,49; 1,15]	[-0,01; 0,00]
0,1931							
<b>SOC: Untersuchungen</b>							
Jegliche PT	2.958	174 (5,9)	2.950	174 (5,9)	1,00	1,00	-0,00
					[0,81; 1,22]	[0,80; 1,24]	[-0,01; 0,01]
0,9792							
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
Jegliche PT	2.958	320 (10,8)	2.950	438 (14,8)	0,73	0,70	-0,04
					[0,64; 0,83]	[0,60; 0,81]	[-0,06; -0,02]
<0,0001							
Dehydratation	2.958	35 (1,2)	2.950	37 (1,3)	0,94	0,94	-0,00
					[0,60; 1,49]	[0,59; 1,50]	[-0,01; 0,01]
0,8036							
Diabetes mellitus	2.958	26 (0,9)	2.950	53 (1,8)	0,49	0,48	-0,01
					[0,31; 0,78]	[0,30; 0,78]	[-0,02; -0,00]
0,0021							
Hyperglykämie	2.958	42 (1,4)	2.950	59 (2,0)	0,71	0,71	-0,01
					[0,48; 1,05]	[0,47; 1,05]	[-0,01; 0,00]
0,0855							
Hypoglykämie	2.958	83 (2,8)	2.950	101 (3,4)	0,82	0,81	-0,01
					[0,62; 1,09]	[0,61; 1,09]	[-0,02; 0,00]
0,1717							
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	318 (10,8)	2.950	331 (11,2)	0,96	0,95	-0,00
					[0,83; 1,11]	[0,81; 1,12]	[-0,02; 0,01]
0,5637							
Arthralgie	2.958	42 (1,4)	2.950	37 (1,3)	1,13	1,13	0,00
					[0,73; 1,76]	[0,73; 1,77]	[-0,00; 0,01]
0,5795							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Rücken- schmerzen	2.958	52 (1,8)	2.950	56 (1,9)	0,93 [0,64; 1,35]	0,92 [0,63; 1,35]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,6872		
Osteoarthrose	2.958	62 (2,1)	2.950	54 (1,8)	1,15 [0,80; 1,64]	1,15 [0,79; 1,66]	0,00 [-0,00; 0,01]
					0,4621		
Schmerz in einer Extremität	2.958	33 (1,1)	2.950	37 (1,3)	0,89 [0,56; 1,42]	0,89 [0,55; 1,42]	-0,00 [-0,01; 0,00]
					0,6225		
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>							
Jegliche PT	2.958	268 (9,1)	2.950	270 (9,2)	0,99 [0,84; 1,16]	0,99 [0,83; 1,18]	-0,00 [-0,02; 0,01]
					0,9018		
Basalzell- karzinom	2.958	34 (1,1)	2.950	25 (0,8)	1,36 [0,81; 2,27]	1,36 [0,81; 2,29]	0,00 [-0,00; 0,01]
					0,2432		
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
Jegliche PT	2.958	413 (14,0)	2.950	403 (13,7)	1,02 [0,90; 1,16]	1,03 [0,88; 1,19]	0,00 [-0,01; 0,02]
					0,7373		
Apoplektischer Insult	2.958	53 (1,8)	2.950	45 (1,5)	1,17 [0,79; 1,74]	1,18 [0,79; 1,76]	0,00 [-0,00; 0,01]
					0,4229		
Diabetische Neuropathie	2.958	37 (1,3)	2.950	23 (0,8)	1,60 [0,96; 2,69]	1,61 [0,96; 2,72]	0,00 [-0,00; 0,01]
					0,0709		
Schwindelgefühl	2.958	51 (1,7)	2.950	35 (1,2)	1,45 [0,95; 2,23]	1,46 [0,95; 2,25]	0,01 [-0,00; 0,01]
					0,0845		
Ischämischer Schlaganfall	2.958	41 (1,4)	2.950	39 (1,3)	1,05 [0,68; 1,62]	1,05 [0,67; 1,63]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,8314		
Synkope	2.958	36 (1,2)	2.950	31 (1,1)	1,16 [0,72; 1,87]	1,16 [0,72; 1,88]	0,00 [-0,00; 0,01]
					0,5464		

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Transitorische ischämische Attacke	2.958	41 (1,4)	2.950	25 (0,8)	1,64	1,64	0,01
					[1,00; 2,68]	[1,00; 2,71]	[-0,00; 0,01]
0,0489							
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	73 (2,5)	2.950	68 (2,3)	1,07	1,07	0,00
					[0,77; 1,48]	[0,77; 1,50]	[-0,01; 0,01]
0,6819							
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
Jegliche PT	2.958	544 (18,4)	2.950	595 (20,2)	0,91	0,89	-0,02
					[0,82; 1,01]	[0,78; 1,02)	[-0,04; 0,00)
0,0832							
Akute Nierenschädigung	2.958	102 (3,4)	2.950	138 (4,7)	0,74	0,73	-0,01
					[0,57; 0,95]	[0,56; 0,94)	[-0,02; -0,00)
0,0167							
Chronische Nierenerkrankung	2.958	55 (1,9)	2.950	82 (2,8)	0,67	0,66	-0,01
					[0,48; 0,94]	[0,47; 0,94)	[-0,02; -0,00)
0,0188							
Diabetische Nephropathie	2.958	39 (1,3)	2.950	52 (1,8)	0,75	0,74	-0,00
					[0,50; 1,13]	[0,49; 1,13]	[-0,01; 0,00]
0,1657							
Hämaturie	2.958	95 (3,2)	2.950	78 (2,6)	1,21	1,22	0,01
					[0,90; 1,63]	[0,90; 1,66]	[-0,00; 0,01]
0,1958							
Mikroalbuminurie	2.958	22 (0,7)	2.950	30 (1,0)	0,73	0,73	-0,00
					[0,42; 1,26]	[0,42; 1,27]	[-0,01; 0,00]
0,2610							
Nephrolithiasis	2.958	31 (1,0)	2.950	51 (1,7)	0,61	0,60	-0,01
					[0,39; 0,94]	[0,38; 0,94]	[-0,01; -0,00)
0,0253							
Pollakisurie	2.958	33 (1,1)	2.950	18 (0,6)	1,83	1,84	0,01
					[1,03; 3,24]	[1,03; 3,27]	[0,00; 0,01]
0,0358							
Nierenversagen	2.958	47 (1,6)	2.950	57 (1,9)	0,82	0,82	-0,00
					[0,56; 1,21]	[0,56; 1,21]	[-0,01; 0,00]
0,3158							

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2.958	85 (2,9)	2.950	90 (3,1)	0,94 [0,70; 1,26]	0,94 [0,70; 1,27]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,6878							
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>							
Jegliche PT	2.958	144 (4,9)	2.950	94 (3,2)	1,53 [1,18; 1,97]	1,55 [1,19; 2,03]	0,02 [0,01; 0,03]
0,0010							
Balanoposthitis	2.958	30 (1,0)	2.950	8 (0,3)	3,74 [1,72; 8,14]	3,77 [1,72; 8,23]	0,01 [0,00; 0,01]
0,0004							
Gutartige Prostatahyperplasie	2.958	48 (1,6)	2.950	50 (1,7)	0,96 [0,65; 1,42]	0,96 [0,64; 1,43]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,8280							
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
Jegliche PT	2.958	266 (9,0)	2.950	273 (9,3)	0,97 [0,83; 1,14]	0,97 [0,81; 1,16]	-0,00 [-0,02; 0,01]
0,7269							
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2.958	42 (1,4)	2.950	51 (1,7)	0,82 [0,55; 1,23]	0,82 [0,54; 1,24]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,3402							
Husten	2.958	34 (1,1)	2.950	26 (0,9)	1,30 [0,78; 2,17]	1,31 [0,78; 2,18]	0,00 [-0,00; 0,01]
0,3042							
Dyspnoe	2.958	43 (1,5)	2.950	64 (2,2)	0,67 [0,46; 0,98]	0,67 [0,45; 0,98]	-0,01 [-0,01; -0,00]
0,0391							
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>							
Jegliche PT	2.958	170 (5,7)	2.950	170 (5,8)	1,00 [0,81; 1,23]	1,00 [0,80; 1,24]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,9795							
Diabetischer Fuß	2.958	28 (0,9)	2.950	34 (1,2)	0,82 [0,50; 1,35]	0,82 [0,50; 1,36]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,4373							
Hautulkus	2.958	34 (1,1)	2.950	41 (1,4)	0,83 [0,53; 1,30]	0,83 [0,52; 1,30]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,4093							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<b>SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>							
Jegliche PT	2.958	29 (1,0)	2.950	42 (1,4)	0,69 [0,43; 1,10]	0,69 [0,43; 1,10]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,1179							
Dialyse	2.958	21 (0,7)	2.950	32 (1,1)	0,65 [0,38; 1,13]	0,65 [0,38; 1,13]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,1266							
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	290 (9,8)	2.950	309 (10,5)	0,94 [0,80; 1,09]	0,93 [0,78; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,3932							
Hypertonie	2.958	55 (1,9)	2.950	80 (2,7)	0,69 [0,49; 0,96]	0,68 [0,48; 0,96]	-0,01 [-0,02; -0,00]
0,0284							
Hypotonie	2.958	40 (1,4)	2.950	31 (1,1)	1,29 [0,81; 2,05]	1,29 [0,81; 2,07]	0,00 [-0,00; 0,01]
0,2878							
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2.958	43 (1,5)	2.950	47 (1,6)	0,91 [0,61; 1,38]	0,91 [0,60; 1,38]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,6615							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der DECLARE-TIMI 58 Studie traten bei den Patienten beider Behandlungsarme (Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC) am häufigsten UE aus den SOC „Herzerkrankungen“ (21,7 % vs. 23,6 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (26,9 % vs. 27,4 %), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (11,4 % vs. 11,5 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (10,8 % vs. 14,8 %), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (10,8 % vs. 11,2 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (14,0 % vs. 13,7 %), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (18,4 % vs. 20,2 %) und „Gefäßerkrankungen“ (9,8 % vs. 10,5 %) auf. Die UE dieser SOC traten mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Auf PT-Ebene ist kein UE mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % aufgetreten.

Hinsichtlich der UE, die sich der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,68 [0,53; 0,88];  $p = 0,0026$ ). Dieser signifikante und klinisch relevante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC spiegelt sich auch auf PT-Ebene anhand der UE „Anämie“ wider (RR [95 %-KI]: 0,44 [0,31; 0,64];  $p < 0,0001$ ).

Bezüglich der UE, die sich der SOC „Herzerkrankungen“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC für das PT „Vorhofflimmern“ vor (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,99];  $p = 0,0423$ ). Hinsichtlich des PT „Koronare Herzerkrankung“ wurden hingegen signifikant häufiger UE unter Dapagliflozin + SoC als unter Placebo + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 1,58 [1,07; 2,33];  $p = 0,0194$ ). Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant.

Hinsichtlich der UE, die sich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuordnen lassen, liegt bezüglich des PT „Bronchitis“ ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,66 [0,47; 0,94];  $p = 0,0194$ ).

Bezüglich der UE, die sich nach SOC „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,64; 0,83];  $p < 0,0001$ ). Dieser signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC spiegelt sich auf PT-Ebene anhand des PT „Diabetes mellitus“ (RR [95 %-KI]: 0,49 [0,31; 0,78];  $p = 0,0021$ ) wider.

Hinsichtlich der UE, die sich der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuordnen lassen, traten für das PT „Transitorische ischämische Attacke“ unter Dapagliflozin + SoC statistisch signifikant häufiger UE auf (RR [95 %-KI]: 1,64 [1,00; 2,68];  $p = 0,0489$ ). Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant.

Bezüglich der UE, die sich der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC für die PT „Akute Nierenschädigung“ (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,57; 0,95];  $p = 0,0167$ ), „Chronische Nierenerkrankung“ (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,94];  $p = 0,0188$ ) und „Nephrolithiasis“ (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,94];  $p = 0,0253$ ) vor. Hinsichtlich des PT „Pollakisurie“ wurden hingegen signifikant häufiger UE unter Dapagliflozin + SoC als unter Placebo + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 1,83 [1,03; 3,24];  $p = 0,0358$ ). Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant.

Für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ wurden statistisch signifikant mehr UE unter Dapagliflozin + SoC als unter Placebo + SoC berichtet (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,18; 1,97];  $p = 0,0010$ ). Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant. Dieser Unterschied spiegelt sich auf PT-Ebene anhand des PT „Balanoposthitis“ (RR [95 %-KI]: 3,74 [1,72; 8,14];  $p = 0,0004$ ) wider.

Hinsichtlich der UE, die sich der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zuordnen lassen, liegt bezüglich des PT „Dyspnoe“ ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,67 [0,46; 0,98];  $p = 0,0391$ ).

Für die SOC „Gefäßerkrankungen“ liegt bezüglich des PT „Hypertonie“ ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,69 [0,49; 0,96];  $p = 0,0284$ ).

Für die restlichen UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
Jegliche PT	960	19 (2,0)	962	24 (2,5)	0,79 [0,44; 1,44]	0,79 [0,43; 1,45]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,4448							
Anämie	960	8 (0,8)	962	10 (1,0)	0,80 [0,32; 2,02]	0,80 [0,31; 2,04]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,6390							
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	297 (30,9)	962	371 (38,6)	0,80 [0,71; 0,91]	0,71 [0,59; 0,86]	-0,08 [-0,12; -0,03]
0,0004							
Akuter Myokardinfarkt	960	21 (2,2)	962	28 (2,9)	0,75 [0,43; 1,31]	0,75 [0,42; 1,32]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,3147							
Angina pectoris	960	7 (0,7)	962	10 (1,0)	0,70 [0,27; 1,84]	0,70 [0,27; 1,84]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,4676							
Angina pectoris instabil	960	12 (1,3)	962	19 (2,0)	0,63 [0,31; 1,30]	0,63 [0,30; 1,30]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,2072							
Vorhofflimmern	960	33 (3,4)	962	44 (4,6)	0,75 [0,48; 1,17]	0,74 [0,47; 1,18]	-0,01 [-0,03; 0,01]
0,2042							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Herzinsuffizienz	960	155 (16,1)	962	224 (23,3)	0,69 [0,58; 0,83]	0,63 [0,51; 0,80]	-0,07 [-0,11; -0,04]
					< 0,0001		
Herzinsuffizienz akut	960	25 (2,6)	962	25 (2,6)	1,00 [0,58; 1,73]	1,00 [0,57; 1,76]	0,00 [-0,02; 0,02]
					0,9941		
Herzinsuffizienz chronisch	960	11 (1,1)	962	19 (2,0)	0,58 [0,28; 1,21]	0,58 [0,27; 1,22]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1426		
Stauungsinsuffizienz	960	34 (3,5)	962	38 (4,0)	0,90 [0,57; 1,41]	0,89 [0,56; 1,43]	-0,00 [-0,02; 0,01]
					0,6374		
Kardiogener Schock	960	4 (0,4)	962	10 (1,0)	0,40 [0,13; 1,27]	0,40 [0,12; 1,27]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1085		
Myokardinfarkt	960	5 (0,5)	962	11 (1,1)	0,46 [0,16; 1,31]	0,45 [0,16; 1,31]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1332		
Tachykardie ventrikulär	960	25 (2,6)	962	25 (2,6)	1,00 [0,58; 1,73]	1,00 [0,57; 1,76]	0,00 [-0,02; 0,02]
					0,9941		
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>							
Jegliche PT	960	6 (0,6)	962	11 (1,1)	0,55 [0,20; 1,47]	0,54 [0,20; 1,48]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,2250		
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	7 (0,7)	962	21 (2,2)	0,33 [0,14; 0,78]	0,33 [0,14; 0,78]	-0,01 [-0,03; -0,00]
					0,0078		
<b>SOC: Gastrointestinale Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	85 (8,9)	962	86 (8,9)	0,99 [0,74; 1,32]	0,99 [0,72; 1,35]	-0,00 [-0,03; 0,03]
					0,9475		
Obstipation	960	4 (0,4)	962	11 (1,1)	0,36 [0,12; 1,14]	0,36 [0,11; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,0703		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Diarrhö	960	14 (1,5)	962	20 (2,1)	0,70 [0,36; 1,38]	0,70 [0,35; 1,39]	-0,01 [-0,02; 0,01]
					0,3022		
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
Jegliche PT	960	79 (8,2)	962	99 (10,3)	0,80 [0,60; 1,06]	0,78 [0,57; 1,07]	-0,02 [-0,05; 0,01]
					0,1191		
Tod	960	17 (1,8)	962	25 (2,6)	0,68 [0,37; 1,25]	0,68 [0,36; 1,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]
					0,2146		
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	960	4 (0,4)	962	10 (1,0)	0,40 [0,13; 1,27]	0,40 [0,12; 1,27]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1085		
Peripheres Ödem	960	6 (0,6)	962	20 (2,1)	0,30 [0,12; 0,75]	0,30 [0,12; 0,74]	-0,01 [-0,03; -0,00]
					0,0058		
Plötzlicher Tod	960	13 (1,4)	962	2 (0,2)	6,51 [1,47; 28,79]	6,59 [1,48; 29,28]	0,01 [0,00; 0,02]
					0,0043		
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	13 (1,4)	962	19 (2,0)	0,69 [0,34; 1,38]	0,68 [0,33; 1,39]	-0,01 [-0,02; 0,01]
					0,2876		
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	176 (18,3)	962	215 (22,3)	0,82 [0,69; 0,98]	0,78 [0,62; 0,97]	-0,04 [-0,08; -0,00]
					0,0288		
Bronchitis	960	15 (1,6)	962	13 (1,4)	1,16 [0,55; 2,42]	1,16 [0,55; 2,45]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,6994		
Zellulitis	960	9 (0,9)	962	17 (1,8)	0,53 [0,24; 1,18]	0,53 [0,23; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1155		
Gastroenteritis	960	2 (0,2)	962	12 (1,2)	0,17 [0,04; 0,74]	0,17 [0,04; 0,74]	-0,01 [-0,02; -0,00]
					0,0074		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
Grippe	960	12 (1,3)	962	11 (1,1)	1,09 [0,48; 2,47]	1,09 [0,48; 2,49]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,8300							
Nasopharyngitis	960	23 (2,4)	962	39 (4,1)	0,59 [0,36; 0,98]	0,58 [0,34; 0,98]	-0,02 [-0,03; 0,00]
0,0397							
Pneumonie	960	43 (4,5)	962	54 (5,6)	0,80 [0,54; 1,18]	0,79 [0,52; 1,19]	-0,01 [-0,03; 0,01]
0,2562							
Harnwegs- infektion	960	28 (2,9)	962	30 (3,1)	0,94 [0,56; 1,55]	0,93 [0,55; 1,57]	-0,00 [-0,02; 0,01]
0,7960							
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
Jegliche PT	960	57 (5,9)	962	48 (5,0)	1,19 [0,82; 1,73]	1,20 [0,81; 1,78]	0,01 [-0,01; 0,03]
0,3607							
<b>SOC: Untersuchungen</b>							
Jegliche PT	960	46 (4,8)	962	52 (5,4)	0,89 [0,60; 1,30]	0,88 [0,59; 1,32]	-0,01 [-0,03; 0,01]
0,5409							
Kreatinin im Blut erhöht	960	14 (1,5)	962	14 (1,5)	1,00 [0,48; 2,09]	1,00 [0,48; 2,11]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,9956							
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	960	9 (0,9)	962	14 (1,5)	0,64 [0,28; 1,48]	0,64 [0,28; 1,49]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,2967							
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
Jegliche PT	960	134 (14,0)	962	142 (14,8)	0,95 [0,76; 1,18]	0,94 [0,73; 1,21]	-0,01 [-0,04; 0,02]
0,6160							
Dehydratation	960	20 (2,1)	962	18 (1,9)	1,11 [0,59; 2,09]	1,12 [0,59; 2,12]	0,00 [-0,01; 0,02]
0,7383							
Diabetes mellitus	960	16 (1,7)	962	19 (2,0)	0,84 [0,44; 1,63]	0,84 [0,43; 1,65]	-0,00 [-0,02; 0,01]
0,6133							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Gicht	960	12 (1,3)	962	12 (1,2)	1,00 [0,45; 2,22]	1,00 [0,45; 2,24]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,9959		
Hyperkaliämie	960	20 (2,1)	962	25 (2,6)	0,80 [0,45; 1,43]	0,80 [0,44; 1,45]	-0,01 [-0,02; 0,01]
					0,4551		
Hyperurikämie	960	5 (0,5)	962	12 (1,2)	0,42 [0,15; 1,18]	0,41 [0,15; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,0890		
Hypoglykämie	960	10 (1,0)	962	14 (1,5)	0,72 [0,32; 1,60]	0,71 [0,32; 1,61]	-0,00 [-0,02; 0,01]
					0,4143		
Hypokaliämie	960	11 (1,1)	962	11 (1,1)	1,00 [0,44; 2,30]	1,00 [0,43; 2,32]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,9961		
Hypovolämie	960	17 (1,8)	962	16 (1,7)	1,06 [0,54; 2,09]	1,07 [0,54; 2,12]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,8559		
Diabetes mellitus Typ 2	960	14 (1,5)	962	26 (2,7)	0,54 [0,28; 1,03]	0,53 [0,28; 1,03]	-0,01 [-0,03; 0,00]
					0,0561		
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	60 (6,3)	962	60 (6,3)	1,00 [0,71; 1,42]	1,00 [0,69; 1,45]	0,00 [-0,02; 0,02]
					0,9906		
Rücken- schmerzen	960	11 (1,1)	962	13 (1,4)	0,85 [0,38; 1,88]	0,85 [0,38; 1,90]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,6850		
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>							
Jegliche PT	960	39 (4,1)	962	28 (2,9)	1,40 [0,87; 2,25]	1,41 [0,86; 2,31]	0,01 [-0,01; 0,03]
					0,1688		
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
Jegliche PT	960	85 (8,9)	962	78 (8,1)	1,09 [0,81; 1,47]	1,10 [0,80; 1,52]	0,01 [-0,02; 0,03]
					0,5573		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Schwindelgefühl	960	26 (2,7)	962	17 (1,8)	1,53 [0,84; 2,81]	1,55 [0,83; 2,87]	0,01 [-0,00; 0,02]
					0,1631		
Ischämischer Schlaganfall	960	13 (1,4)	962	15 (1,6)	0,87 [0,42; 1,82]	0,87 [0,41; 1,83]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,7076		
Synkope	960	6 (0,6)	962	12 (1,2)	0,50 [0,19; 1,33]	0,50 [0,19; 1,33]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1568		
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	12 (1,3)	962	20 (2,1)	0,60 [0,30; 1,22]	0,60 [0,29; 1,23]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,1557		
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
Jegliche PT	960	129 (13,4)	962	144 (15,0)	0,90 [0,72; 1,12]	0,88 [0,68; 1,14]	-0,02 [-0,05; 0,02]
					0,3364		
Akute Nierenschädigung	960	29 (3,0)	962	42 (4,4)	0,69 [0,43; 1,10]	0,68 [0,42; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,00]
					0,1181		
Chronische Nierenerkrankung	960	13 (1,4)	962	23 (2,4)	0,57 [0,29; 1,11]	0,56 [0,28; 1,11]	-0,01 [-0,02; 0,00]
					0,0938		
Nierenversagen	960	30 (3,1)	962	29 (3,0)	1,04 [0,63; 1,71]	1,04 [0,62; 1,74]	0,00 [-0,02; 0,02]
					0,8884		
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	960	49 (5,1)	962	48 (5,0)	1,02 [0,69; 1,51]	1,02 [0,68; 1,54]	0,00 [-0,02; 0,02]
					0,9087		
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>							
Jegliche PT	960	14 (1,5)	962	17 (1,8)	0,83 [0,41; 1,66]	0,82 [0,40; 1,68]	-0,00 [-0,02; 0,01]
					0,5911		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
Jegliche PT	960	49 (5,1)	962	89 (9,3)	0,55 [0,39; 0,77]	0,53 [0,37; 0,76]	-0,04 [-0,07; -0,02]
0,0004							
Chronisch-obstruktive Lungen-erkrankung	960	6 (0,6)	962	15 (1,6)	0,40 [0,16; 1,03]	0,40 [0,15; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,0489							
Dyspnoe	960	14 (1,5)	962	15 (1,6)	0,94 [0,45; 1,93]	0,93 [0,45; 1,95]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,8560							
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>							
Jegliche PT	960	40 (4,2)	962	30 (3,1)	1,34 [0,84; 2,13]	1,35 [0,83; 2,19]	0,01 [-0,01; 0,03]
0,2201							
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	96 (10,0)	962	85 (8,8)	1,13 [0,86; 1,49]	1,15 [0,84; 1,56]	0,01 [-0,02; 0,04]
0,3824							
Hypotonie	960	53 (5,5)	962	37 (3,8)	1,44 [0,95; 2,16]	1,46 [0,95; 2,25]	0,02 [-0,00; 0,04]
0,0824							
Periphere arterielle Verschluss-krankheit	960	10 (1,0)	962	5 (0,5)	2,00 [0,69; 5,84]	2,01 [0,69; 5,92]	0,01 [-0,00; 0,02]
0,1937							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157). N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der DAPA-HF Studie traten bei den Patienten beider Behandlungsarme (Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC) am häufigsten UE aus den SOC „Herzerkrankungen“ (30,9 % vs. 38,6 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (8,2 % vs. 10,3 %) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (18,3 % vs. 22,3 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (14,0 % vs. 14,8 %), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (13,4 % vs. 15,0 %) und „Gefäßerkrankungen“ (10,0 % vs. 8,8 %) auf.

Die UE dieser SOC traten mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Auf PT-Ebene sind nur für das PT „Herzinsuffizienz“ UE mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  aufgetreten (16,1 % vs. 23,3 %).

Bezüglich der UE, die sich der SOC „Herzerkrankungen“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,71; 0,91];  $p = 0,0004$ ). Dieser signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC spiegelt sich auf PT-Ebene anhand des PT „Herzinsuffizienz“ (RR [95 %-KI]: 0,69 [0,58; 0,83];  $p < 0,0001$ ) wider.

Hinsichtlich der UE, die sich der SOC „Augenerkrankungen“ zuordnen lassen, traten unter Dapagliflozin + SoC statistisch signifikant häufiger UE auf (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,14; 0,78];  $p = 0,0078$ ).

Bezüglich der UE, die sich der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zuordnen lassen, zeigte sich für das PT „Peripheres Ödem“ unter Dapagliflozin + SoC ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,30 [0,12; 0,75];  $p = 0,0058$ ).

Für das PT „Plötzlicher Tod“ wurden in der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF häufiger UE unter Dapagliflozin + SoC als unter Placebo + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 6,51 [1,47; 28,79];  $p = 0,0043$ ). In der Dapagliflozin + SoC-Gruppe wurden 13 Ereignisse (1,4 %) und in der Placebo + SoC-Gruppe 2 Ereignisse (0,2 %) des PT „Plötzlicher Tod“ beobachtet. Hingegen wurde in der DAPA-CKD Studie, der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie, sowie der IPD Metaanalyse für das PT „Plötzlicher Tod“ kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. In der DAPA-CKD Studie traten in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe drei Ereignisse (0,1 %) des PT „Plötzlicher Tod“ und in der Placebo + SoC-Gruppe trat ein Ereignis (0,0 %) auf. Für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie wurden in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe 10 Ereignisse (0,3 %) und in der Placebo + SoC-Gruppe 12 Ereignisse (0,4 %) des PT „Plötzlicher Tod“ beobachtet (vgl. Anhang 4-G). In der IPD Metaanalyse wurden in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe insgesamt 26 Ereignisse (0,4 %) und in der Placebo + SoC-Gruppe 15 Ereignisse (0,2 %) des PT „Plötzlicher Tod“ beobachtet. Der Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen und der nicht gleichgerichteten Effekte zwischen den Studien, sowie aufgrund der statistisch signifikanten Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin beim Endpunkt Gesamtmortalität auf Basis der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie, sowie der IPD Metaanalyse, wird hierbei nicht von einem fazitrelevanten Effekt ausgegangen werden.

Hinsichtlich der UE, die sich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,82 [0,69; 0,98];  $p = 0,0288$ ). Dieser signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC spiegelt sich auf PT-Ebene anhand der PT „Gastroenteritis“ (RR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,74];  $p = 0,0074$ ) und „Nasopharyngitis“ (RR [95 %-KI]: 0,59 [0,36; 0,98];  $p = 0,0397$ ) wider.

Bezüglich der UE, die sich nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,39; 0,77];  $p = 0,0004$ ). Dieser signifikante Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC spiegelt sich auf PT-Ebene anhand des PT „Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ (RR [95 %-KI]: 0,40 [0,16; 1,03];  $p = 0,0489$ ) wider.

Für die restlichen UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### Detaildarstellung der schweren UE nach SOC und PT aus der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF

Tabelle 4-160: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	304 (10,3)	2.950	324 (11,0)	0,94 [0,81; 1,08]	0,93 [0,79; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,3788							
Akuter Myokardinfarkt	2.958	81 (2,7)	2.950	74 (2,5)	1,09 [0,80; 1,49]	1,09 [0,80; 1,51]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,5805							
Angina pectoris instabil	2.958	38 (1,3)	2.950	45 (1,5)	0,84 [0,55; 1,29]	0,84 [0,54; 1,30]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,4318							
Herzinsuffizienz	2.958	41 (1,4)	2.950	46 (1,6)	0,89 [0,59; 1,35]	0,89 [0,58; 1,36]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,5805							
Stauungsinsuffizienz	2.958	47 (1,6)	2.950	49 (1,7)	0,96 [0,64; 1,42]	0,96 [0,64; 1,43]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,8265							
Myokardinfarkt	2.958	35 (1,2)	2.950	37 (1,3)	0,94 [0,60; 1,49]	0,94 [0,59; 1,50]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,8036							
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
Jegliche PT	2.958	49 (1,7)	2.950	55 (1,9)	0,89 [0,61; 1,30]	0,89 [0,60; 1,31]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,5435							

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
Jegliche PT	2.958	71 (2,4)	2.950	98 (3,3)	0,72 [0,53; 0,98]	0,72 [0,53; 0,98]	-0,01 [-0,02; -0,00]
0,0336							
Tod	2.958	36 (1,2)	2.950	47 (1,6)	0,76 [0,50; 1,18]	0,76 [0,49; 1,18]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,2193							
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	190 (6,4)	2.950	223 (7,6)	0,85 [0,71; 1,02]	0,84 [0,69; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,0869							
Pneumonie	2.958	52 (1,8)	2.950	63 (2,1)	0,82 [0,57; 1,18]	0,82 [0,57; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,2935							
Sepsis	2.958	34 (1,1)	2.950	29 (1,0)	1,17 [0,71; 1,91]	1,17 [0,71; 1,93]	0,00 [-0,00; 0,01]
0,5336							
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
Jegliche PT	2.958	68 (2,3)	2.950	72 (2,4)	0,94 [0,68; 1,31]	0,94 [0,67; 1,32]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,7201							
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
Jegliche PT	2.958	60 (2,0)	2.950	88 (3,0)	0,68 [0,49; 0,94]	0,67 [0,48; 0,94]	-0,01 [-0,02; -0,00]
0,0189							
Hypoglykämie	2.958	32 (1,1)	2.950	39 (1,3)	0,82 [0,51; 1,30]	0,82 [0,51; 1,31]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,3969							
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	51 (1,7)	2.950	52 (1,8)	0,98 [0,67; 1,43]	0,98 [0,66; 1,44]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,9098							

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>							
Jegliche PT	2.958	91 (3,1)	2.950	99 (3,4)	0,92 [0,69; 1,21]	0,91 [0,68; 1,22]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,5426							
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
Jegliche PT	2.958	122 (4,1)	2.950	129 (4,4)	0,94 [0,74; 1,20]	0,94 [0,73; 1,21]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,6359							
Apoplektischer Insult	2.958	34 (1,1)	2.950	30 (1,0)	1,13 [0,69; 1,84]	1,13 [0,69; 1,85]	0,00 [-0,00; 0,01]
0,6229							
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
Jegliche PT	2.958	72 (2,4)	2.950	83 (2,8)	0,87 [0,63; 1,18]	0,86 [0,63; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,3616							
Akute Nierenschädigung	2.958	43 (1,5)	2.950	43 (1,5)	1,00 [0,66; 1,52]	1,00 [0,65; 1,53]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,9899							
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
Jegliche PT	2.958	70 (2,4)	2.950	86 (2,9)	0,81 [0,59; 1,11]	0,81 [0,59; 1,11]	-0,01 [-0,01; 0,00]
0,1884							
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	80 (2,7)	2.950	87 (2,9)	0,92 [0,68; 1,24]	0,91 [0,67; 1,24]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,5706							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).  N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup></i>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup></i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 waren Patienten beider Behandlungsarme (Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC) am häufigsten von schweren UE aus den SOC „Herzerkrankungen“ (10,3 % vs. 11,0 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (6,4 % vs. 7,6 %) betroffen. Die schweren UE dieser SOC traten mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Auf PT-Ebene sind keine schweren UE mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % aufgetreten.

Bezüglich der schweren UE, die sich nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zuordnen lassen, liegt für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,53; 0,98];  $p = 0,0336$ ).

Alle weiteren Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Dapagliflozin-Arm und den Placebo-basierten Kontrollarm.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	153 (15,9)	962	203 (21,1)	0,76 [0,62; 0,91]	0,71 [0,56; 0,89]	-0,05 [-0,09; -0,02]
0,0036							
Akuter Myokardinfarkt	960	14 (1,5)	962	22 (2,3)	0,64 [0,33; 1,24]	0,63 [0,32; 1,24]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,1805							
Herzinsuffizienz	960	74 (7,7)	962	113 (11,7)	0,66 [0,50; 0,87]	0,63 [0,46; 0,85]	-0,04 [-0,07; -0,01]
0,0028							
Herzinsuffizienz akut	960	17 (1,8)	962	16 (1,7)	1,06 [0,54; 2,09]	1,07 [0,54; 2,12]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,8559							
Stauungsinsuffizienz	960	12 (1,3)	962	19 (2,0)	0,63 [0,31; 1,30]	0,63 [0,30; 1,30]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,2072							
Kardiogener Schock	960	4 (0,4)	962	10 (1,0)	0,40 [0,13; 1,27]	0,40 [0,12; 1,27]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,1085							

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
Tachykardie ventrikulär	960	12 (1,3)	962	14 (1,5)	0,86 [0,40; 1,85]	0,86 [0,39; 1,86]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,6969							
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
Jegliche PT	960	15 (1,6)	962	13 (1,4)	1,16 [0,55; 2,42]	1,16 [0,55; 2,45]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,6994							
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
Jegliche PT	960	40 (4,2)	962	45 (4,7)	0,89 [0,59; 1,35]	0,89 [0,57; 1,37]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,5859							
Tod	960	17 (1,8)	962	24 (2,5)	0,71 [0,38; 1,31]	0,70 [0,38; 1,32]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,2722							
Plötzlicher Tod	960	13 (1,4)	962	2 (0,2)	6,51 [1,47; 28,79]	6,59 [1,48; 29,28]	0,01 [0,00; 0,02]
0,0043							
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	39 (4,1)	962	51 (5,3)	0,77 [0,51; 1,15]	0,76 [0,49; 1,16]	-0,01 [-0,03; 0,01]
0,1987							
Pneumonie	960	13 (1,4)	962	20 (2,1)	0,65 [0,33; 1,30]	0,65 [0,32; 1,31]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,2214							
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
Jegliche PT	960	18 (1,9)	962	14 (1,5)	1,29 [0,64; 2,58]	1,29 [0,64; 2,62]	0,00 [-0,01; 0,02]
0,4723							
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
Jegliche PT	960	13 (1,4)	962	6 (0,6)	2,17 [0,83; 5,69]	2,19 [0,83; 5,78]	0,01 [-0,00; 0,02]
0,1057							
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>							
Jegliche PT	960	23 (2,4)	962	14 (1,5)	1,65 [0,85; 3,18]	1,66 [0,85; 3,25]	0,01 [-0,00; 0,02]
0,1336							

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
Jegliche PT	960	23 (2,4)	962	30 (3,1)	0,77 [0,45; 1,31]	0,76 [0,44; 1,32]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,3335							
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
Jegliche PT	960	20 (2,1)	962	36 (3,7)	0,56 [0,32; 0,95]	0,55 [0,31; 0,95]	-0,02 [-0,03; -0,00]
0,0307							
Akute Nieren- schädigung	960	9 (0,9)	962	20 (2,1)	0,45 [0,21; 0,99]	0,45 [0,20; 0,98]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,0402							
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
Jegliche PT	960	14 (1,5)	962	29 (3,0)	0,48 [0,26; 0,91]	0,48 [0,25; 0,91]	-0,02 [-0,03; -0,00]
0,0211							
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	16 (1,7)	962	14 (1,5)	1,15 [0,56; 2,33]	1,15 [0,56; 2,36]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,7086							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).							
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Analog zur CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie waren in der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF Patienten beider Behandlungsarme (Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC) am häufigsten von schweren UE aus den SOC „Herzkrankungen“ (15,9 % vs. 21,1 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (4,1 % vs. 5,3 %) betroffen. Die schweren UE dieser SOC traten mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Auf PT-Ebene sind schwere UE des PT „Herzinsuffizienz“ mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % aufgetreten (7,7 % vs. 11,7 %).

Bei der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF zeigten sich bezüglich des Auftretens von schwerer UE signifikante Vorteile von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich nach SOC „Herzerkrankungen“ (RR [95 %-KI]: 0,76 [0,62; 0,91]; p = 0,0036), die sich auch anhand der UE nach PT „Herzinsuffizienz“ (RR [95 %-KI]: 0,66 [0,50; 0,87]; p = 0,0028) widerspiegelt.

Bezüglich der schweren UE, die sich nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zuordnen lassen, wurden für UE des PT „Plötzlicher Tod“ in der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF häufiger UE unter Dapagliflozin + SoC als unter Placebo + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 6,51 [1,47; 28,79]; p = 0,0043). In der Dapagliflozin + SoC-Gruppe wurden 13 Ereignisse (1,4 %) und in der Placebo + SoC-Gruppe 2 Ereignisse (0,2 %) des PT „Plötzlicher Tod“ beobachtet. Hingegen wurde in der DAPA-CKD Studie, der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie, sowie der IPD Metaanalyse für das PT „Plötzlicher Tod“ kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. In der DAPA-CKD Studie traten in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe drei Ereignisse (0,1 %) des PT „Plötzlicher Tod“ und in der Placebo + SoC-Gruppe trat ein Ereignis (0,0 %) auf. Für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie wurden in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe 10 Ereignisse (0,3 %) und in der Placebo + SoC-Gruppe 12 Ereignisse (0,4 %) des PT „Plötzlicher Tod“ beobachtet (vgl. Anhang 4-G). In der IPD Metaanalyse wurden in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe insgesamt 26 Ereignisse (0,4 %) und in der Placebo + SoC-Gruppe 15 Ereignisse (0,2 %) des PT „Plötzlicher Tod“ beobachtet. Der Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen und der nicht gleichgerichteten Effekte zwischen den Studien, sowie aufgrund der statistisch signifikanten Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin beim Endpunkt Gesamtmortalität auf Basis der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie, sowie der IPD Metaanalyse, wird hierbei nicht von einem fazitrelevanten Effekt ausgegangen werden.

Es zeigten sich bezüglich des Auftretens von schwerer UE signifikante Vorteile von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (RR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 0,95]; p = 0,0307), die sich auch anhand der UE nach PT „Akute Nierenschädigung“ (RR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]; p = 0,0402) widerspiegelt.

Auch hinsichtlich der schweren UE, die sich nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,26; 0,91]; p = 0,0211).

Alle weiteren Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Dapagliflozin-Arm und den Placebo-basierten Kontrollarm.

Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT aus der Studie DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF

Tabelle 4-162: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
Jegliche PT	2.958	31 (1,0)	2.950	36 (1,2)	0,86	0,86	-0,00
					[0,53; 1,38]	[0,53; 1,39]	[-0,01; 0,00]
					0,5317		
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	517 (17,5)	2.950	553 (18,7)	0,93	0,92	-0,01
					[0,84; 1,04]	[0,80; 1,05]	[-0,03; 0,01]
					0,2059		
Akuter Myokardinfarkt	2.958	115 (3,9)	2.950	101 (3,4)	1,14	1,14	0,00
					[0,87; 1,48]	[0,87; 1,50]	[-0,01; 0,01]
					0,3420		
Angina pectoris	2.958	48 (1,6)	2.950	53 (1,8)	0,90	0,90	-0,00
					[0,61; 1,33]	[0,61; 1,34]	[-0,01; 0,01]
					0,6062		
Angina pectoris instabil	2.958	98 (3,3)	2.950	102 (3,5)	0,96	0,96	-0,00
					[0,73; 1,26]	[0,72; 1,27]	[-0,01; 0,01]
					0,7587		
Vorhofflimmern	2.958	51 (1,7)	2.950	66 (2,2)	0,77	0,77	-0,01
					[0,54; 1,11]	[0,53; 1,11]	[-0,01; 0,00]
					0,1570		
Herzinsuffizienz	2.958	81 (2,7)	2.950	97 (3,3)	0,83	0,83	-0,01
					[0,62; 1,11]	[0,61; 1,12]	[-0,01; 0,00]
					0,2165		
Stauungsinsuffizienz	2.958	77 (2,6)	2.950	91 (3,1)	0,84	0,84	-0,00
					[0,63; 1,14]	[0,62; 1,14]	[-0,01; 0,00]
					0,2655		
Koronare Herzerkrankung	2.958	46 (1,6)	2.950	27 (0,9)	1,70	1,71	0,01
					[1,06; 2,73]	[1,06; 2,76]	[0,00; 0,01]
					0,0260		
Myokardinfarkt	2.958	50 (1,7)	2.950	50 (1,7)	1,00	1,00	-0,00
					[0,68; 1,47]	[0,67; 1,48]	[-0,01; 0,01]
					0,9891		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
Jegliche PT	2.958	107 (3,6)	2.950	105 (3,6)	1,02 [0,78; 1,32]	1,02 [0,77; 1,34]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,9046							
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
Jegliche PT	2.958	121 (4,1)	2.950	152 (5,2)	0,79 [0,63; 1,00]	0,79 [0,61; 1,00]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,0519							
Tod	2.958	38 (1,3)	2.950	48 (1,6)	0,79 [0,52; 1,20]	0,79 [0,51; 1,21]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,2718							
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	2.958	36 (1,2)	2.950	39 (1,3)	0,92 [0,59; 1,44]	0,92 [0,58; 1,45]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,7185							
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	56 (1,9)	2.950	56 (1,9)	1,00 [0,69; 1,44]	1,00 [0,69; 1,45]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,9885							
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	337 (11,4)	2.950	393 (13,3)	0,86 [0,75; 0,98]	0,84 [0,72; 0,98]	-0,02 [-0,04; -0,00]
0,0243							
Zellulitis	2.958	50 (1,7)	2.950	54 (1,8)	0,92 [0,63; 1,35]	0,92 [0,63; 1,36]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,6821							
Pneumonie	2.958	105 (3,5)	2.950	115 (3,9)	0,91 [0,70; 1,18]	0,91 [0,69; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,4792							
Sepsis	2.958	45 (1,5)	2.950	35 (1,2)	1,28 [0,83; 1,99]	1,29 [0,82; 2,01]	0,00 [-0,00; 0,01]
0,2655							
Harnwegs- infektion	2.958	23 (0,8)	2.950	31 (1,1)	0,74 [0,43; 1,27]	0,74 [0,43; 1,27]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,2698							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
Jegliche PT	2.958	148 (5,0)	2.950	129 (4,4)	1,14 [0,91; 1,44]	1,15 [0,90; 1,47]	0,01 [-0,00; 0,02]
					0,2517		
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
Jegliche PT	2.958	114 (3,9)	2.950	158 (5,4)	0,72 [0,57; 0,91]	0,71 [0,55; 0,91]	-0,02 [-0,03; -0,00]
					0,0059		
Hypoglykämie	2.958	43 (1,5)	2.950	46 (1,6)	0,93 [0,62; 1,41]	0,93 [0,61; 1,42]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,7389		
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	96 (3,2)	2.950	101 (3,4)	0,95 [0,72; 1,25]	0,95 [0,71; 1,26]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,7027		
Osteoarthritis	2.958	34 (1,1)	2.950	26 (0,9)	1,30 [0,78; 2,17]	1,31 [0,78; 2,18]	0,00 [-0,00; 0,01]
					0,3042		
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>							
Jegliche PT	2.958	202 (6,8)	2.950	199 (6,7)	1,01 [0,84; 1,22]	1,01 [0,83; 1,24]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,8989		
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
Jegliche PT	2.958	227 (7,7)	2.950	219 (7,4)	1,03 [0,86; 1,24]	1,04 [0,85; 1,26]	0,00 [-0,01; 0,02]
					0,7157		
Apoplektischer Insult	2.958	50 (1,7)	2.950	44 (1,5)	1,13 [0,76; 1,69]	1,14 [0,75; 1,71]	0,00 [-0,00; 0,01]
					0,5415		
Ischämischer Schlaganfall	2.958	41 (1,4)	2.950	37 (1,3)	1,11 [0,71; 1,72]	1,11 [0,71; 1,73]	0,00 [-0,00; 0,01]
					0,6571		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Transitorische ischämische Attacke	2.958	35 (1,2)	2.950	17 (0,6)	2,05 [1,15; 3,66]	2,07 [1,15; 3,70]	0,01 [0,00; 0,01]
0,0125							
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
Jegliche PT	2.958	107 (3,6)	2.950	147 (5,0)	0,73 [0,57; 0,93]	0,72 [0,55; 0,92]	-0,01 [-0,02; -0,00]
0,0097							
Akute Nierenschädigung	2.958	61 (2,1)	2.950	74 (2,5)	0,82 [0,59; 1,15]	0,82 [0,58; 1,15]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,2511							
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>							
Jegliche PT	2.958	30 (1,0)	2.950	26 (0,9)	1,15 [0,68; 1,94]	1,15 [0,68; 1,95]	0,00 [-0,00; 0,01]
0,5983							
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
Jegliche PT	2.958	106 (3,6)	2.950	129 (4,4)	0,82 [0,64; 1,05]	0,81 [0,63; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,1206							
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2.958	29 (1,0)	2.950	33 (1,1)	0,88 [0,53; 1,44]	0,88 [0,53; 1,45]	-0,00 [-0,01; 0,00]
0,6021							
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>							
Jegliche PT	2.958	39 (1,3)	2.950	39 (1,3)	1,00 [0,64; 1,55]	1,00 [0,64; 1,56]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,9904							
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
Jegliche PT	2.958	146 (4,9)	2.950	160 (5,4)	0,91 [0,73; 1,13]	0,91 [0,72; 1,14]	-0,00 [-0,02; 0,01]
0,3975							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).							
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 hatten die Patienten beider Behandlungsarme (Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC) am häufigsten SUE aus den SOC „Herzerkrankungen“ (17,5 % vs. 18,7 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (11,4 % vs. 13,3 %), „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (5,0 % vs. 4,4 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (3,9 % vs. 5,4 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (7,7 % vs. 7,4 %), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (3,6 % vs. 5,0 %) und „Gefäßerkrankungen“ (4,9 % vs. 5,4 %). Die SUE dieser SOC traten mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Auf PT-Ebene sind keine UE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  aufgetreten.

Bei der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 zeigten sich bezüglich des Auftretens von SUE signifikante Vorteile von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bei SUE, die sich nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuordnen lassen. Hier liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,98];  $p = 0,0243$ ).

Auch hinsichtlich der SUE, die sich nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,57; 0,91];  $p = 0,0059$ ).

Bezüglich der SUE, die sich nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuordnen lassen, wurden für UE des PT „Transitorische ischämische Attacke“ häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 2,05 [1,15; 3,66];  $p = 0,0125$ ).

Jedoch zeigte sich wiederum hinsichtlich der SUE, die sich nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zuordnen lassen, ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,57; 0,93];  $p = 0,0097$ ).

Alle weiteren Auswertungen der SUE auf SOC- und PT-Ebene ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Dapagliflozin-Arm und den Placebo-basierten Kontrollarm.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation aus der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	252 (26,3)	962	311 (32,3)	0,81 [0,71; 0,93]	0,75 [0,61; 0,91]	-0,06 [-0,10; -0,02]
0,0034							
Akuter Myokardinfarkt	960	21 (2,2)	962	28 (2,9)	0,75 [0,43; 1,31]	0,75 [0,42; 1,32]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,3147							
Angina pectoris unstabil	960	11 (1,1)	962	19 (2,0)	0,58 [0,28; 1,21]	0,58 [0,27; 1,22]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,1426							
Vorhofflimmern	960	6 (0,6)	962	20 (2,1)	0,30 [0,12; 0,75]	0,30 [0,12; 0,74]	-0,01 [-0,03; -0,00]
0,0058							
Herzinsuffizienz	960	132 (13,8)	962	183 (19,0)	0,72 [0,59; 0,89]	0,68 [0,53; 0,87]	-0,05 [-0,09; -0,02]
0,0018							
Herzinsuffizienz akut	960	24 (2,5)	962	24 (2,5)	1,00 [0,57; 1,75]	1,00 [0,57; 1,78]	0,00 [-0,02; 0,02]
0,9942							
Herzinsuffizienz chronisch	960	11 (1,1)	962	17 (1,8)	0,65 [0,31; 1,38]	0,64 [0,30; 1,38]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,2558							
Stauungsinsuffizienz	960	32 (3,3)	962	37 (3,8)	0,87 [0,54; 1,38]	0,86 [0,53; 1,40]	-0,01 [-0,02; 0,01]
0,5458							
Kardiogener Schock	960	4 (0,4)	962	10 (1,0)	0,40 [0,13; 1,27]	0,40 [0,12; 1,27]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,1085							
Tachykardie ventrikulär	960	19 (2,0)	962	19 (2,0)	1,00 [0,53; 1,88]	1,00 [0,53; 1,90]	0,00 [-0,01; 0,01]
0,9948							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
Jegliche PT	960	28 (2,9)	962	36 (3,7)	0,78 [0,48; 1,27]	0,77 [0,47; 1,28]	-0,01 [-0,03; 0,01]
					0,3133		
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
Jegliche PT	960	44 (4,6)	962	51 (5,3)	0,86 [0,58; 1,28]	0,86 [0,57; 1,30]	-0,01 [-0,03; 0,01]
					0,4678		
Tod	960	17 (1,8)	962	25 (2,6)	0,68 [0,37; 1,25]	0,68 [0,36; 1,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]
					0,2146		
Thoraxschmerzen nicht kardialen Ursprungs	960	1 (0,1)	962	10 (1,0)	0,10 [0,01; 0,78]	0,10 [0,01; 0,78]	-0,01 [-0,02; -0,00]
					0,0066		
Plötzlicher Tod	960	13 (1,4)	962	2 (0,2)	6,51 [1,47; 28,79]	6,59 [1,48; 29,28]	0,01 [0,00; 0,02]
					0,0043		
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	10 (1,0)	962	13 (1,4)	0,77 [0,34; 1,75]	0,77 [0,34; 1,76]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,5325		
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	83 (8,6)	962	109 (11,3)	0,76 [0,58; 1,00]	0,74 [0,55; 1,00]	-0,03 [-0,05; 0,00]
					0,0498		
Pneumonie	960	31 (3,2)	962	43 (4,5)	0,72 [0,46; 1,14]	0,71 [0,45; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]
					0,1576		
Harnwegs- infektion	960	8 (0,8)	962	11 (1,1)	0,73 [0,29; 1,80]	0,73 [0,29; 1,81]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,4921		
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
Jegliche PT	960	31 (3,2)	962	23 (2,4)	1,35 [0,79; 2,30]	1,36 [0,79; 2,35]	0,01 [-0,01; 0,02]
					0,2662		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
Jegliche PT	960	28 (2,9)	962	25 (2,6)	1,12 [0,66; 1,91]	1,13 [0,65; 1,95]	0,00 [-0,01; 0,02]
0,6705							
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	13 (1,4)	962	21 (2,2)	0,62 [0,31; 1,23]	0,62 [0,31; 1,24]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,1683							
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>							
Jegliche PT	960	33 (3,4)	962	22 (2,3)	1,50 [0,88; 2,56]	1,52 [0,88; 2,63]	0,01 [-0,00; 0,03]
0,1304							
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
Jegliche PT	960	39 (4,1)	962	45 (4,7)	0,87 [0,57; 1,32]	0,86 [0,56; 1,34]	-0,01 [-0,03; 0,01]
0,5096							
Ischämischer Schlaganfall	960	13 (1,4)	962	14 (1,5)	0,93 [0,44; 1,97]	0,93 [0,43; 1,99]	-0,00 [-0,01; 0,01]
0,8506							
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
Jegliche PT	960	36 (3,8)	962	51 (5,3)	0,71 [0,47; 1,07]	0,70 [0,45; 1,08]	-0,02 [-0,04; 0,00]
0,1019							
Akute Nierenschädigung	960	16 (1,7)	962	27 (2,8)	0,59 [0,32; 1,09]	0,59 [0,31; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,00]
0,0912							
Niereninsuffizienz	960	5 (0,5)	962	12 (1,2)	0,42 [0,15; 1,18]	0,41 [0,15; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,0890							
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
Jegliche PT	960	22 (2,3)	962	53 (5,5)	0,42 [0,26; 0,68]	0,40 [0,24; 0,67]	-0,03 [-0,05; -0,01]
0,0003							
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	960	6 (0,6)	962	11 (1,1)	0,55 [0,20; 1,47]	0,54 [0,20; 1,48]	-0,01 [-0,02; 0,00]
0,2250							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
Jegliche PT	960	26 (2,7)	962	28 (2,9)	0,93 [0,55; 1,57]	0,93 [0,54; 1,60]	-0,00 [-0,02; 0,01]
					0,7885		
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).  N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF waren Patienten beider Behandlungsarme (Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC) am häufigsten von SUE aus den SOC „Herzerkrankungen“ (26,3 % vs. 32,3 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (4,6 % vs. 5,3 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (8,6 % vs. 11,3 %) betroffen. Die SUE dieser SOC traten mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Auf PT-Ebene sind SUE des PT „Herzinsuffizienz“ mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % aufgetreten (13,8 % vs. 19,0 %).

Bei der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF zeigten sich bezüglich des Auftretens von SUE signifikante Vorteile von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich nach SOC „Herzerkrankungen“ (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,71; 0,93]; p = 0,0034), die sich auch anhand der UE nach PT „Vorhofflimmern“ (RR [95 %-KI]: 0,30 [0,12; 0,75]; p = 0,0058) und „Herzinsuffizienz“ (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,89]; p = 0,0018) widerspiegeln.

Bezüglich der SUE, die sich der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zuordnen lassen, liegt für UE des PT „Thoraxschmerzen nicht kardialen Ursprungs“ ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,10 [0,01; 0,78]; p = 0,0066).

Für das PT „Plötzlicher Tod“ wurden in der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF häufiger UE unter Dapagliflozin + SoC als unter Placebo + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 6,51 [1,47; 28,79];  $p = 0,0043$ ). In der Dapagliflozin + SoC-Gruppe wurden 13 Ereignisse (1,4 %) und in der Placebo + SoC-Gruppe 2 Ereignisse (0,2 %) des PT „Plötzlicher Tod“ beobachtet. Hingegen wurde in der DAPA-CKD Studie, der CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie, sowie der IPD Metaanalyse für das PT „Plötzlicher Tod“ kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. In der DAPA-CKD Studie traten in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe drei Ereignisse (0,1 %) des PT „Plötzlicher Tod“ und in der Placebo + SoC-Gruppe trat ein Ereignis (0,0 %) auf. Für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie wurden in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe 10 Ereignisse (0,3 %) und in der Placebo + SoC-Gruppe 12 Ereignisse (0,4 %) des PT „Plötzlicher Tod“ beobachtet (vgl. Anhang 4-G). In der IPD Metaanalyse wurden in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe insgesamt 26 Ereignisse (0,4 %) und in der Placebo + SoC-Gruppe 15 Ereignisse (0,2 %) des PT „Plötzlicher Tod“ beobachtet. Der Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen und der nicht gleichgerichteten Effekte zwischen den Studien, sowie aufgrund der statistisch signifikanten Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin beim Endpunkt Gesamtmortalität auf Basis der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie, sowie der IPD Metaanalyse, wird hierbei nicht von einem fazitrelevanten Effekt ausgegangen werden.

Bezüglich der SUE, die sich nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,76 [0,58; 1,00];  $p = 0,0498$ ).

Auch hinsichtlich der SUE, die sich nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zuordnen lassen, liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,42 [0,26; 0,68];  $p = 0,0003$ ).

Alle weiteren Auswertungen der SUE auf SOC- und PT-Ebene ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Dapagliflozin-Arm und den Placebo-basierten Kontrollarm.

Tabelle 4-164: UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie DECLARE-TIMI 58 (Inzidenz &gt; 0,1 % in mind. einem Behandlungsarm)

<b>DECLARE-TIMI 58</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b> N <sup>a</sup> = 2.958 n (%)	<b>Placebo + SoC</b> N <sup>a</sup> = 2.950 n (%)
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Jegliche PT	55 (1,9)	57 (1,9)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	11 (0,4)	11 (0,4)
Akute Nierenschädigung	6 (0,2)	14 (0,5)
Pollakisurie	6 (0,2)	5 (0,2)
Nierenversagen	7 (0,2)	4 (0,1)
Chronische Nierenerkrankung	2 (0,1)	8 (0,3)
Diabetische Nephropathie	4 (0,1)	3 (0,1)
Polyurie	5 (0,2)	0
Dysurie	4 (0,1)	0
Hämaturie	2 (0,1)	1 (0,0)
Nykturie	2 (0,1)	0
Proteinurie	0	2 (0,1)
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>		
Jegliche PT	53 (1,8)	51 (1,7)
Blasenkrebs	4 (0,1)	5 (0,2)
Übergangszellkarzinom	3 (0,1)	5 (0,2)
Blasenübergangszellkarzinom	1 (0,0)	6 (0,2)
Lungenkrebs mit Metastasen	2 (0,1)	3 (0,1)
Prostatakarzinom	5 (0,2)	0
Nierenkrebs	4 (0,1)	1 (0,0)
Brustkrebs der Frau	3 (0,1)	1 (0,0)
Neubildung der Lunge bösartig	4 (0,1)	0
Cholangiokarzinom	1 (0,0)	2 (0,1)
Hepatozelluläres Karzinom	2 (0,1)	1 (0,0)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	0	3 (0,1)
Endometriales Adenokarzinom	0	2 (0,1)
Magenkarzinom	0	2 (0,1)
Magenkarzinom Stadium III	0	2 (0,1)
Adenokarzinom der Lunge	0	2 (0,1)
Neubildung der Niere	2 (0,1)	0

<b>DECLARE-TIMI 58</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b> N <sup>a</sup> = 2.958 n (%)	<b>Placebo + SoC</b> N <sup>a</sup> = 2.950 n (%)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	2 (0,1)	0
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Jegliche PT	58 (2,0)	31 (1,1)
Harnwegsinfektion	18 (0,6)	8 (0,3)
Pneumonie	4 (0,1)	3 (0,1)
Pilzinfektion	4 (0,1)	1 (0,0)
Vulvovaginale Candidose	5 (0,2)	0
Vulvovaginale Pilzinfektion	5 (0,2)	0
Candida-Infektion	1 (0,0)	3 (0,1)
Akute Pyelonephritis	2 (0,1)	2 (0,1)
Candidose der Geschlechtsorgane	3 (0,1)	0
Urethritis	3 (0,1)	0
Zystitis	2 (0,1)	0
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>		
Jegliche PT	22 (0,7)	19 (0,6)
Akuter Myokardinfarkt	5 (0,2)	6 (0,2)
Herzinsuffizienz	5 (0,2)	2 (0,1)
Stauungsinsuffizienz	4 (0,1)	2 (0,1)
Myokardinfarkt	1 (0,0)	4 (0,1)
Angina pectoris instabil	1 (0,0)	2 (0,1)
Koronare Herzerkrankung	2 (0,1)	1 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Jegliche PT	20 (0,7)	21 (0,7)
Apoplektischer Insult	5 (0,2)	5 (0,2)
Demenz	1 (0,0)	3 (0,1)
Schwindelgefühl	4 (0,1)	0
Hämorrhagischer Schlaganfall	1 (0,0)	3 (0,1)
Ischämischer Schlaganfall	2 (0,1)	2 (0,1)
Hirnfarkt	1 (0,0)	2 (0,1)
Hirnstamminfarkt	2 (0,1)	0

<b>DECLARE-TIMI 58</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b> N <sup>a</sup> = 2.958 n (%)	<b>Placebo + SoC</b> N <sup>a</sup> = 2.950 n (%)
<b>SOC: Untersuchungen</b>		
Jegliche PT	19 (0,6)	13 (0,4)
Kreatinin im Blut erhöht	7 (0,2)	2 (0,1)
Renale Kreatininclearance vermindert	3 (0,1)	3 (0,1)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	4 (0,1)	0
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,0)	2 (0,1)
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Jegliche PT	12 (0,4)	19 (0,6)
Hyperglykämie	1 (0,0)	5 (0,2)
Hypoglykämie	3 (0,1)	3 (0,1)
Diabetes mellitus Typ 1	3 (0,1)	2 (0,1)
Diabetes mellitus	0	4 (0,1)
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	0	2 (0,1)
Latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen	0	2 (0,1)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Jegliche PT	9 (0,3)	15 (0,5)
Diarrhoe	4 (0,1)	8 (0,3)
Obstipation	1 (0,0)	2 (0,1)
Übelkeit	1 (0,0)	2 (0,1)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Jegliche PT	11 (0,4)	9 (0,3)
Dermatitis allergisch	2 (0,1)	2 (0,1)
Pruritus generalisiert	1 (0,0)	2 (0,1)
Ausschlag	1 (0,0)	2 (0,1)
Urtikaria	2 (0,1)	0
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		
Jegliche PT	13 (0,4)	2 (0,1)
Balanoposthitis	7 (0,2)	2 (0,1)
Genitaler Pruritus	3 (0,1)	0
Vulvovaginaler Pruritus	3 (0,1)	0

<b>DECLARE-TIMI 58</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b> N <sup>a</sup> = 2.958 n (%)	<b>Placebo + SoC</b> N <sup>a</sup> = 2.950 n (%)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Jegliche PT	5 (0,2)	8 (0,3)
Myalgie	0	3 (0,1)
Rückenschmerzen	2 (0,1)	0
Rheumatoide Arthritis	0	2 (0,1)
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Jegliche PT	3 (0,1)	9 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	0	3 (0,1)
Akutes Atemnotsyndrom	2 (0,1)	0
Dyspnoe	0	2 (0,1)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Jegliche PT	5 (0,2)	6 (0,2)
Asthenie	2 (0,1)	1 (0,0)
Ermüdung	1 (0,0)	2 (0,1)
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Jegliche PT	0	8 (0,3)
Akute Cholezystitis	0	2 (0,1)
Leberzirrhose	0	2 (0,1)
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>		
Jegliche PT	7 (0,2)	1 (0,0)
Hypotonie	4 (0,1)	1 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Jegliche PT	2 (0,1)	2 (0,1)
Anämie	0	2 (0,1)
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Jegliche PT	0	2 (0,1)
Multiple Verletzungen	0	2 (0,1)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Es werden nur UE, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 0,1$ % in mindestens einem Studienarm dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Daten ist im Anhang 4-G gelistet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-165: UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie DAPA-HF (Inzidenz &gt; 0,1 % in mind. einem Behandlungsarm)

<b>Dapa-HF</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b> N <sup>a</sup> = 960 n (%)	<b>Placebo + SoC</b> N <sup>a</sup> = 962 n (%)
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>		
Jegliche PT	12 (1,3)	17 (1,8)
Herzinsuffizienz	8 (0,8)	6 (0,6)
Stauungsinsuffizienz	0	4 (0,4)
Herzinsuffizienz chronisch	1 (0,1)	1 (0,1)
Tachykardie ventrikulär	1 (0,1)	1 (0,1)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,1)	0
Vorhofflimmern	0	1 (0,1)
Herzinsuffizienz akut	0	1 (0,1)
Herz- und Atemstillstand	0	1 (0,1)
Myokardfibrose	1 (0,1)	0
Palpitationen	0	1 (0,1)
Tachykardie	0	1 (0,1)
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Jegliche PT	9 (0,9)	11 (1,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2 (0,2)	5 (0,5)
Akute Nierenschädigung	2 (0,2)	3 (0,3)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,1)	2 (0,2)
Dysurie	0	1 (0,1)
Terminale Nierenerkrankung	1 (0,1)	0
Hämaturie	1 (0,1)	0
Pollakisurie	1 (0,1)	0
Nierenversagen	1 (0,1)	0
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Jegliche PT	8 (0,8)	8 (0,8)
Zystitis	1 (0,1)	3 (0,3)
Harnwegsinfektion	2 (0,2)	1 (0,1)
Bakterielle Sepsis	0	1 (0,1)
Bronchitis	1 (0,1)	0
Erysipel	1 (0,1)	0
Mykotische Balanitis	1 (0,1)	0
Gastroenteritis	0	1 (0,1)
Sepsis	0	1 (0,1)

<b>Dapa-HF</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b> N <sup>a</sup> = 960 n (%)	<b>Placebo + SoC</b> N <sup>a</sup> = 962 n (%)
Septischer Schock	1 (0,1)	0
Urosepsis	0	1 (0,1)
Vulvovaginale Pilzinfektion	1 (0,1)	0
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Jegliche PT	3 (0,3)	6 (0,6)
Schwindelgefühl	2 (0,2)	3 (0,3)
Apoplektischer Insult	0	1 (0,1)
Kognitive Störung	1 (0,1)	0
Hämorrhagischer Schlaganfall	0	1 (0,1)
Somnolenz	0	1 (0,1)
Synkope	0	1 (0,1)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Jegliche PT	4 (0,4)	4 (0,4)
Abdominale Beschwerden	1 (0,1)	0
Bauch aufgetrieben	0	1 (0,1)
Schmerzen Unterbauch	1 (0,1)	0
Obstipation	0	1 (0,1)
Diarrhoe	0	1 (0,1)
Erkrankung des Magens	1 (0,1)	0
Übelkeit	1 (0,1)	0
Pankreatitis	0	1 (0,1)
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Jegliche PT	4 (0,4)	4 (0,4)
Hypovolämie	2 (0,2)	1 (0,1)
Dehydratation	1 (0,1)	0
Diabetes mellitus	0	1 (0,1)
Diabetische Ketose	0	1 (0,1)
Diabetische metabolische Dekompensation	1 (0,1)	0
Hypoglykämie	0	1 (0,1)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Jegliche PT	3 (0,3)	3 (0,3)
Ermüdung	1 (0,1)	1 (0,1)
Gangstörung	1 (0,1)	0
Unwohlsein	1 (0,1)	0

<b>Dapa-HF</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b> N <sup>a</sup> = 960 n (%)	<b>Placebo + SoC</b> N <sup>a</sup> = 962 n (%)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0	1 (0,1)
Periphere Schwellung	0	1 (0,1)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Jegliche PT	4 (0,4)	2 (0,2)
Pruritus	2 (0,2)	1 (0,1)
Medikamentenausschlag	1 (0,1)	0
Ekzem	1 (0,1)	0
Petechien	0	1 (0,1)
<b>SOC: Untersuchungen</b>		
Jegliche PT	2 (0,2)	2 (0,2)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1 (0,1)	1 (0,1)
Kreatinin im Blut erhöht	0	1 (0,1)
Blutdruck erniedrigt	1 (0,1)	0
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>		
Jegliche PT	4 (0,4)	0
Hypotonie	4 (0,4)	0
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>		
Jegliche PT	1 (0,1)	2 (0,2)
Blasenübergangszellkarzinom	0	1 (0,1)
Neubildung der Lunge bösartig	1 (0,1)	0
Pankreaskarzinom	0	1 (0,1)
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Jegliche PT	2 (0,2)	0
Cholezystitis	1 (0,1)	0
Gallenblasenvergrößerung	1 (0,1)	0
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Jegliche PT	0	1 (0,1)
Respiratorische Insuffizienz	0	1 (0,1)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157). N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Es werden nur UE, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 0,1$ % in mindestens einem Studienarm dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Daten ist im Anhang 4-G gelistet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*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.*

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der IPD Metanalyse aus der DAPA-CKD Studie sowie den CKD-Subpopulation der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF dargestellt.

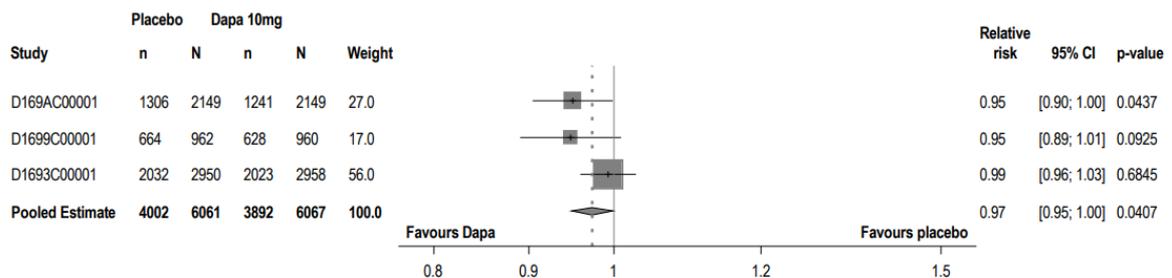
Tabelle 4-166: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades</b>								
IPD Metaanalyse	6.067	3.892 (64,2)	6.061	4.002 (66,0)	0,97 [0,95; 1,00] 0,0407	0,92 [0,85; 0,99] 0,0291	-1,88 [-3,57; -0,19] 0,0290	0,2375
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE</b>								
IPD Metaanalyse	6.067	3.485 (57,4)	6.061	3.579 (59,0)	0,98 [0,95; 1,00] 0,0989	0,94 [0,87; 1,01] 0,0713	-1,61 [-3,36; 0,14] 0,0711	0,0732
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE</b>								
IPD Metaanalyse	6.067	1.449 (23,9)	6.061	1.560 (25,7)	0,93 [0,87; 0,99] 0,0157	0,90 [0,83; 0,98] 0,0168	-1,86 [-3,38; -0,34] 0,0167	0,9284
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE</b>								
IPD Metaanalyse	6.067	2.338 (38,5)	6.061	2.542 (41,9)	0,92 [0,88; 0,96] 0,0002	0,86 [0,80; 0,93] 0,0001	-3,41 [-5,13; -1,69] 0,0001	0,1334
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>								
IPD Metaanalyse	6.067	2.315 (38,2)	6.061	2.517 (41,5)	0,92 [0,88; 0,96] 0,0002	0,87 [0,80; 0,93] 0,0001	-3,38 [-5,09; -1,66] 0,0001	0,1706

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat</b>								
IPD Metaanalyse	6.067	467 (7,7)	6.061	455 (7,5)	1,03 [0,91; 1,16] 0,6838	1,03 [0,90; 1,18] 0,6967	0,19 [-0,75; 1,13] 0,6965	0,6896
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat</b>								
IPD Metaanalyse	6.067	213 (3,5)	6.061	248 (4,1)	0,86 [0,72; 1,03] 0,0954	0,85 [0,71; 1,03] 0,0947	-0,58 [-1,26; 0,10] 0,0933	0,7143
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat</b>								
IPD Metaanalyse	6.067	474 (7,8)	6.061	587 (9,7)	0,81 [0,72; 0,91] 0,0003	0,79 [0,69; 0,89] 0,0002	-1,87 [-2,86; -0,88] 0,0002	0,6779
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die <i>Wald</i>-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests berechnet).</p> <p>b: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61). Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

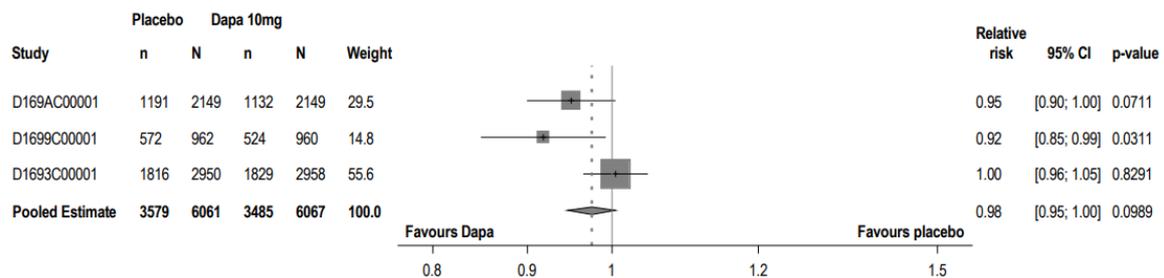
Hinsichtlich des Auftretens nicht-schwerer UE, UE, die zum Therapieabbruch geführt haben und SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben, zeigt sich in der IPD Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Jedoch zeigen sich hinsichtlich des Auftretens von UE jeglichen Grades (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,95; 1,00]; p = 0,0407), schwerer UE (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,87; 0,99]; p = 0,0157), SUE (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,88; 0,96]; p = 0,0002) und UE, das zum Tod geführt hat (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,72; 0,91]; p = 0,0003) jeweils statistisch signifikante Vorteile von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC.



Study interaction p-value 0.2375

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

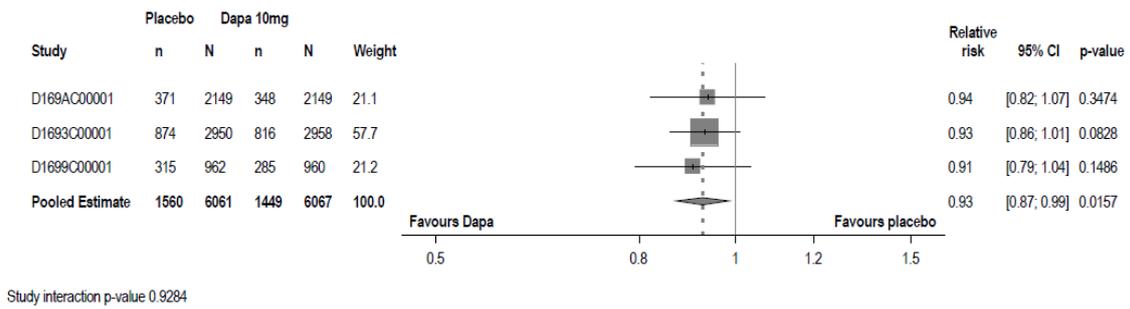
Abbildung 4-144: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.0732

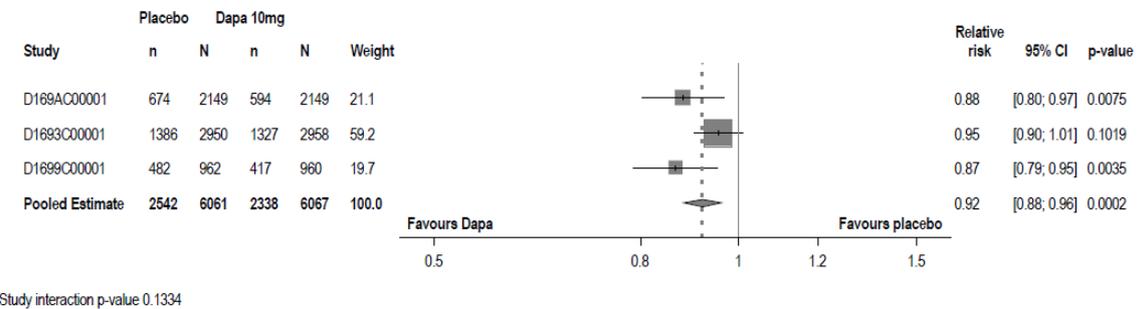
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-145: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-146: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-147: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE aus der IPD Metaanalyse

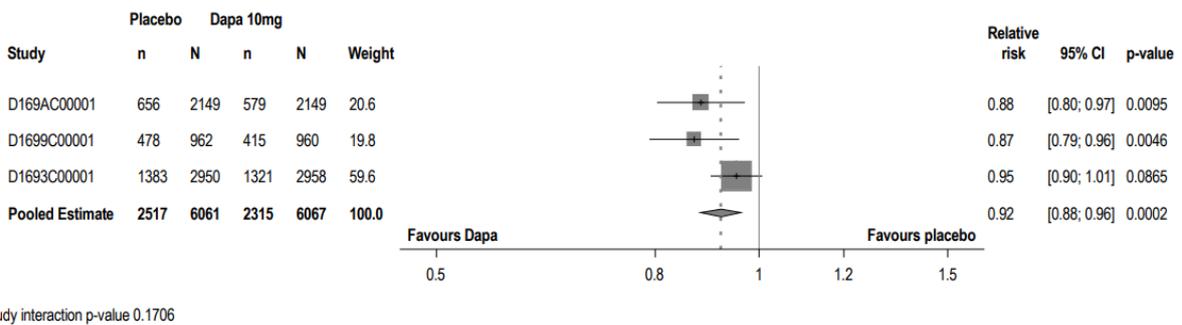
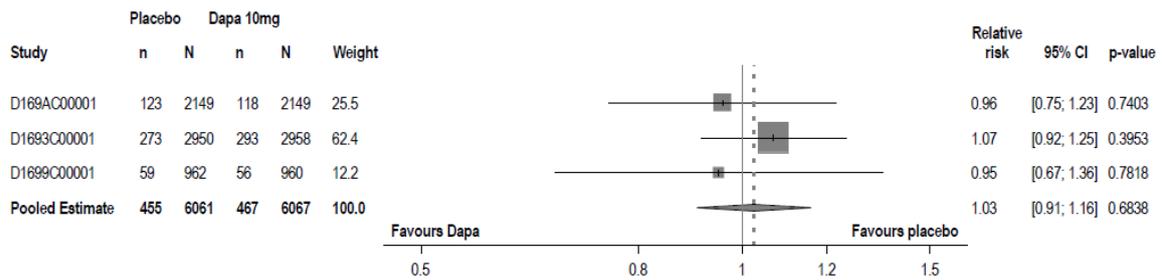


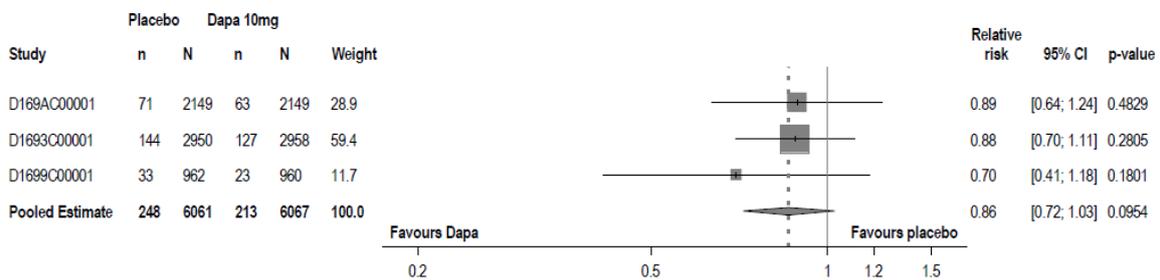
Abbildung 4-148: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.6896

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

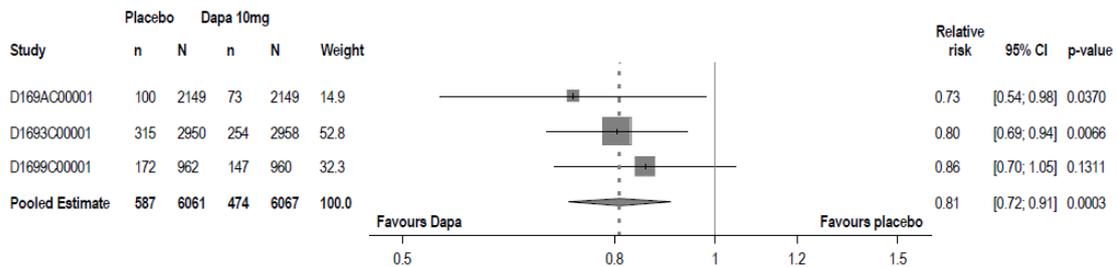
Abbildung 4-149: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.7143

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-150: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.6779

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-151: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat aus der IPD Metaanalyse

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

Detalldarstellung der UESI aus der IPD Metaanalyse

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Auftreten von UESI der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“</b>								
UESI	6.067	345 (5,7)	6.061	288 (4,8)	1,20 [1,03; 1,39] 0,0213	1,21 [1,03; 1,42] 0,0208	0,94 [0,15; 1,73] 0,0198	0,2950
Nicht-schwere UESI	6.067	315 (5,2)	6.061	253 (4,2)	1,24 [1,06; 1,46] 0,0084	1,26 [1,06; 1,49] 0,0081	1,02 [0,27; 1,77] 0,0076	0,3068
Schwere UESI	6.067	38 (0,6)	6.061	41 (0,7)	0,93 [0,60; 1,44] 0,7315	0,93 [0,59; 1,44] 0,7319	-0,05 [-0,34; 0,24] 0,7312	0,8522
SUESI	6.067	86 (1,4)	6.061	84 (1,4)	1,02 [0,76; 1,38] 0,8835	1,02 [0,76; 1,39] 0,8821	0,03 [-0,39; 0,45] 0,8826	0,8254
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“</b>								
UESI	6.067	537 (8,9)	6.061	646 (10,7)	0,83 [0,74; 0,93] 0,0008	0,81 [0,72; 0,92] 0,0008	-1,81 [-2,86; -0,75] 0,0008	0,9350
Nicht-schwere UESI	6.067	456 (7,5)	6.061	540 (8,9)	0,84 [0,75; 0,95] 0,0051	0,83 [0,73; 0,95] 0,0052	-1,40 [-2,37; -0,42] 0,0050	0,2258
Schwere UESI	6.067	114 (1,9)	6.061	140 (2,3)	0,82 [0,64; 1,04] 0,1059	0,81 [0,63; 1,04] 0,1059	-0,43 [-0,94; 0,08] 0,0977	0,2644

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

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
SUESI	6.067	156 (2,6)	6.061	217 (3,6)	0,72 [0,59; 0,88] 0,0014	0,71 [0,58; 0,88] 0,0014	-1,01 [-1,62; -0,39] 0,0013	0,6992
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „schwere Hypoglykämien“</b>								
UESI	6.067	49 (0,8)	6.061	80 (1,3)	0,60 [0,42; 0,85] 0,0047	0,59 [0,41; 0,85] 0,0047	-0,51 [-0,88; -0,15] 0,0058	0,2266
Nicht-schwere UESI	6.067	23 (0,4)	6.061	43 (0,7)	0,52 [0,31; 0,87] 0,0130	0,52 [0,31; 0,87] 0,0129	-0,33 [-0,59; -0,07] 0,0133	0,3188
Schwere UESI	6.067	28 (0,5)	6.061	42 (0,7)	0,66 [0,41; 1,07] 0,0922	0,66 [0,41; 1,07] 0,0923	-0,23 [-0,50; 0,04] 0,0916	0,6416
SUESI	6.067	30 (0,5)	6.061	50 (0,8)	0,60 [0,38; 0,95] 0,0281	0,60 [0,38; 0,95] 0,0279	-0,39 [-0,74; -0,05] 0,0241	NE <sup>c</sup>
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“</b>								
UESI	6.067	288 (4,7)	6.061	257 (4,2)	1,12 [0,95; 1,32] 0,1882	1,12 [0,95; 1,34] 0,1826	0,50 [-0,23; 1,24] 0,1791	0,3696
Nicht-schwere UESI	6.067	235 (3,9)	6.061	216 (3,6)	1,09 [0,91; 1,30] 0,3759	1,09 [0,90; 1,32] 0,3721	0,31 [-0,36; 0,98] 0,3699	0,6336
Schwere UESI	6.067	61 (1,0)	6.061	53 (0,9)	1,14 [0,79; 1,65] 0,4801	1,14 [0,79; 1,66] 0,4775	0,13 [-0,21; 0,47] 0,4559	0,4030

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

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
SUESI	6.067	132 (2,2)	6.061	105 (1,7)	1,25 [0,97; 1,62] 0,0817	1,26 [0,97; 1,63] 0,0811	0,44 [-0,05; 0,94] 0,0780	0,6020
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“</b>								
UESI	6.067	25 (0,4)	6.061	37 (0,6)	0,69 [0,42; 1,14] 0,1454	0,69 [0,41; 1,14] 0,1450	-0,24 [-0,54; 0,06] 0,1231	NE <sup>c</sup>
Nicht-schwere UESI	6.067	18 (0,3)	6.061	25 (0,4)	0,73 [0,40; 1,32] 0,2965	0,73 [0,40; 1,32] 0,2962	-0,14 [-0,39; 0,11] 0,2802	NE <sup>c</sup>
Schwere UESI	6.067	8 (0,1)	6.061	13 (0,2)	0,63 [0,27; 1,50] 0,2967	0,63 [0,27; 1,50] 0,2965	-0,10 [-0,27; 0,08] 0,2719	NE <sup>c</sup>
SUESI	6.067	19 (0,3)	6.061	26 (0,4)	0,75 [0,42; 1,35] 0,3375	0,75 [0,41; 1,35] 0,3369	-0,14 [-0,40; 0,12] 0,2911	NE <sup>c</sup>
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Genitalinfektionen“<sup>d</sup></b>								
UESI	6.067	108 (1,8)	6.061	30 (0,5)	3,49 [2,33; 5,23] < 0,0001	3,56 [2,37; 5,37] < 0,0001	1,53 [1,08; 1,97] < 0,0001	NE <sup>c</sup>
Nicht-schwere UESI	6.067	105 (1,7)	6.061	28 (0,5)	3,66 [2,41; 5,55] < 0,0001	3,73 [2,45; 5,69] < 0,0001	1,51 [1,07; 1,94] < 0,0001	NE <sup>c</sup>
Schwere UESI	6.067	4 (0,1)	6.061	3 (0,0)	1,24 [0,30; 5,20] 0,7658	1,24 [0,30; 5,21] 0,7657	0,02 [-0,08; 0,12] 0,7076	NE <sup>c</sup>

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

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
SUESI	6.067	5 (0,1)	6.061	2 (0,0)	1,80 [0,35; 9,25] 0,4790	1,81 [0,35; 9,26] 0,4788	0,06 [-0,04; 0,16] 0,2575	NE <sup>c</sup>
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“<sup>d</sup></b>								
UESI	6.067	409 (6,7)	6.061	403 (6,6)	1,01 [0,89; 1,16] 0,8484	1,01 [0,88; 1,17] 0,8457	0,09 [-0,80; 0,97] 0,8456	0,8745
Nicht-schwere UESI	6.067	382 (6,3)	6.061	377 (6,2)	1,01 [0,88; 1,16] 0,8714	1,01 [0,87; 1,17] 0,8690	0,07 [-0,79; 0,93] 0,8690	0,8634
Schwere UESI	6.067	41 (0,7)	6.061	39 (0,6)	1,05 [0,68; 1,62] 0,8390	1,05 [0,67; 1,63] 0,8371	0,03 [-0,26; 0,32] 0,8292	0,7355
SUESI	6.067	88 (1,5)	6.061	86 (1,4)	1,02 [0,76; 1,37] 0,9094	1,02 [0,75; 1,38] 0,9058	0,03 [-0,39; 0,45] 0,8862	0,1860
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führen“<sup>d</sup></b>								
UESI	6.067	104 (1,7)	6.061	116 (1,9)	0,90 [0,69; 1,16] 0,4081	0,89 [0,68; 1,17] 0,4081	-0,20 [-0,68; 0,27] 0,4079	0,9999
Nicht-schwere UESI	6.067	52 (0,9)	6.061	60 (1,0)	0,87 [0,60; 1,25] 0,4476	0,86 [0,59; 1,26] 0,4469	-0,13 [-0,47; 0,21] 0,4427	0,7675
Schwere UESI	6.067	66 (1,1)	6.061	66 (1,1)	1,00 [0,71; 1,40] 0,9903	1,00 [0,71; 1,41] 0,9914	-0,00 [-0,37; 0,37] 0,9938	0,7833

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

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
SUESI	6.067	98 (1,6)	6.061	107 (1,8)	0,91 [0,70; 1,20] 0,5202	0,91 [0,69; 1,20] 0,5196	-0,15 [-0,61; 0,31] 0,5192	0,9538

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die *Wald*-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests berechnet).

b: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61). Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.

c: Interaktions-p-Werte konnten nicht berechnet werden, da mindestens eine Studie in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufwies.

d: Für die DAPA-CKD Studie wurden die Anzahl Patienten mit den UESI „Genitalinfektionen“, „Harnwegsinfektionen“ und „UE, die zu einer Amputation führen“ dem CSR entnommen. In der Studie DAPA-CKD wurden die genannten UE nicht im Rahmen der UESI sondern als PT erfasst.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

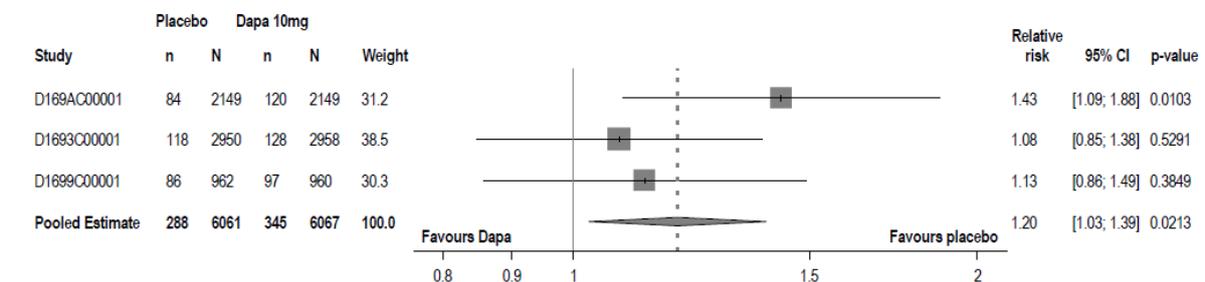
Hinsichtlich des UESI „Volumenmangel“ wurden statistisch signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 1,20 [1,03; 1,39];  $p = 0,0213$ ). Die Analysen nach Schweregrad zeigen jedoch nur für die nicht-schweren Ereignisse des UESI „Volumenmangel“ signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 1,24 [1,06; 1,46];  $p = 0,0084$ ). Bezüglich schwerer UESI und SUESI liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für das UESI „Renale Ereignisse“ (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,74; 0,93];  $p = 0,0008$ ), nicht-schwere UESI „Renale Ereignisse“ (RR [95 %-KI]: 0,84 [0,75; 0,95];  $p = 0,0051$ ) und SUESI „Renale Ereignisse“ (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,88];  $p = 0,0014$ ) liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor. Bezüglich des Auftretens des schwere UESI „Renale Ereignisse“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für das UESI „Schwere Hypoglykämien“ (RR [95 %-KI]: 0,60 [0,42; 0,85];  $p = 0,0047$ ), nicht-schwere UESI „Schwere Hypoglykämien“ (RR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,87];  $p = 0,0130$ ) und SUESI „Schwere Hypoglykämien“ (RR [95 %-KI]: 0,60 [0,38; 0,95];  $p = 0,0281$ ) liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor. Bezüglich des Auftretens des schwere UESI „Schwere Hypoglykämien“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Bezüglich des UESI „Genitalinfektionen“ wurden signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 3,49 [2,33; 5,23];  $p < 0,0001$ ). Die Analysen nach Schweregrad zeigen jedoch nur für die nicht-schweren Ereignisse des UESI „Genitalinfektionen“ signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 3,66 [2,41; 5,55];  $p < 0,0001$ ). Bezüglich schwerer UESI und SUESI liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

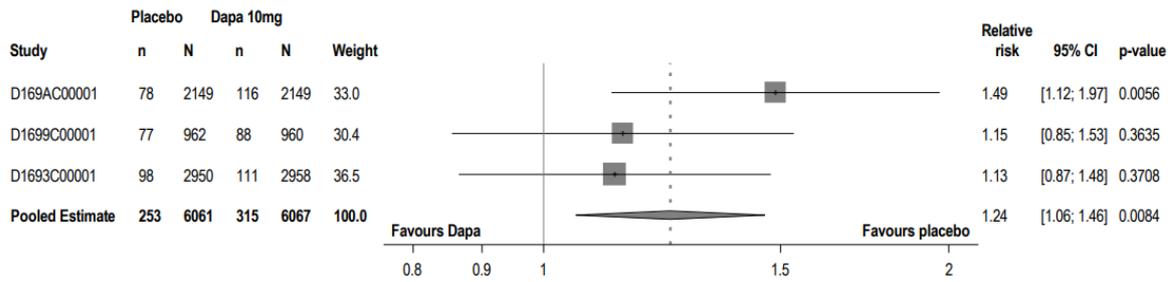
Für UESI, nicht-schwere UESI, schwere UESI und SUESI „Frakturen“ und „Diabetische Ketoazidosen“, „Harnwegsinfektionen“ und „UE, die zu Amputationen führen“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.



Study interaction p-value 0.2950

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

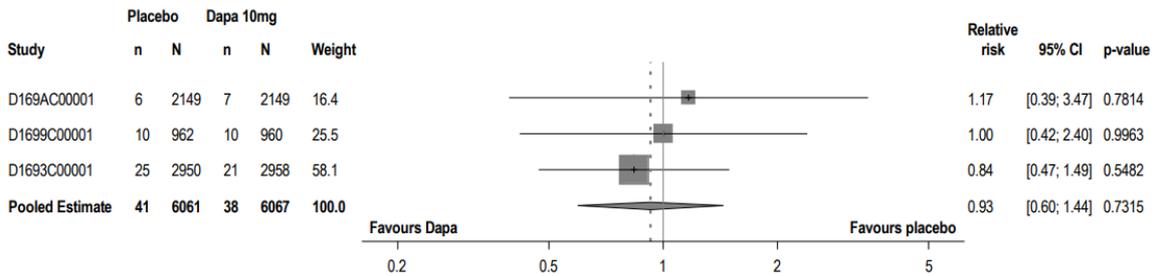
Abbildung 4-152: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.3068

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

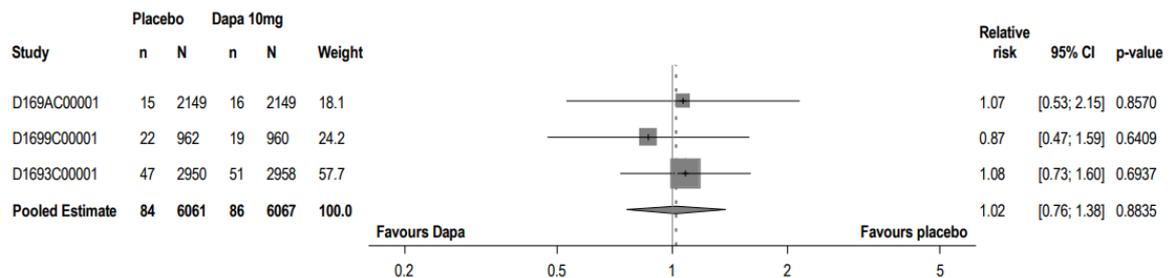
Abbildung 4-153: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Volumenmangel“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.8522

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

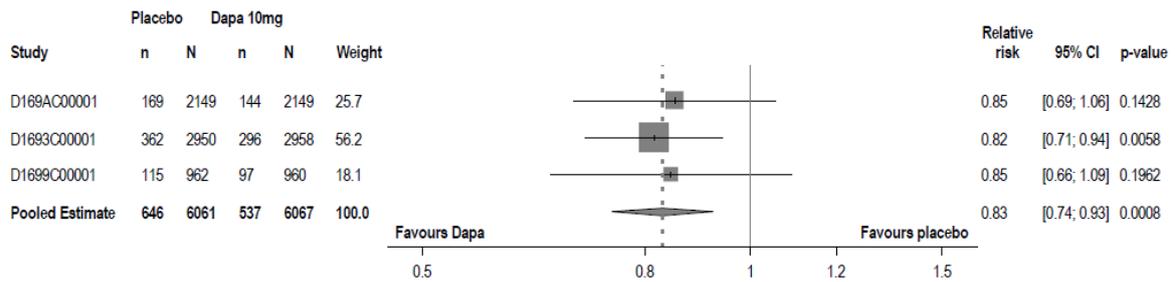
Abbildung 4-154: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Volumenmangel“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.8254

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

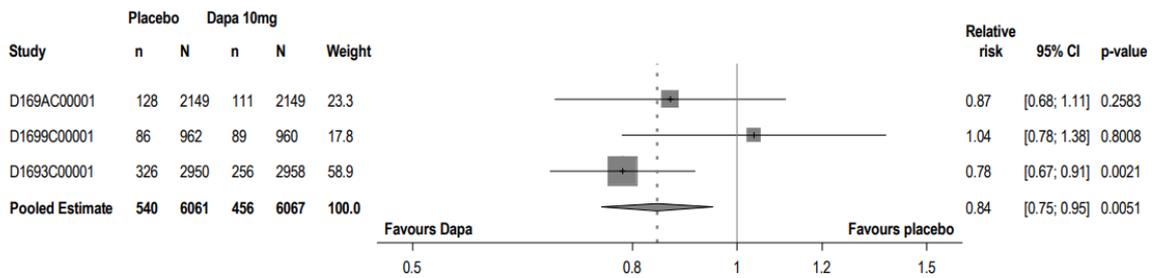
Abbildung 4-155: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Volumenmangel“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.9350

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

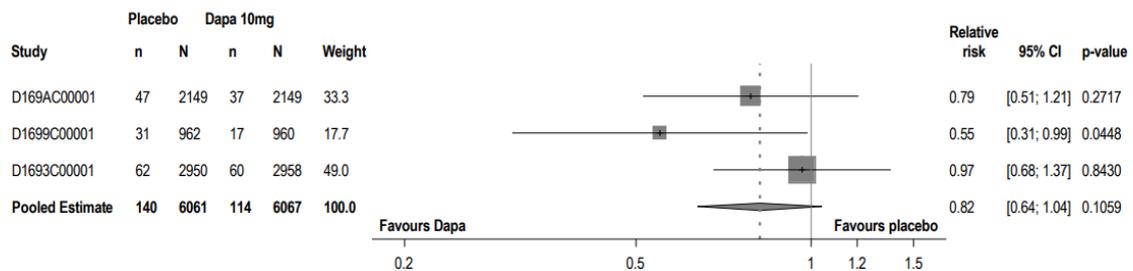
Abbildung 4-156: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.2258

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

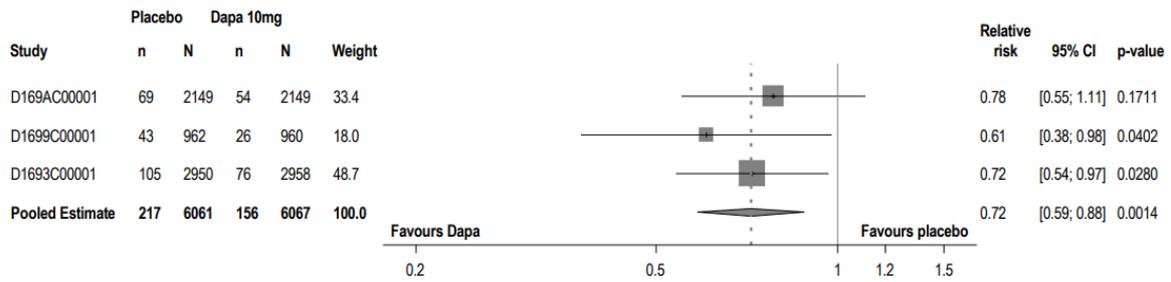
Abbildung 4-157: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.2644

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

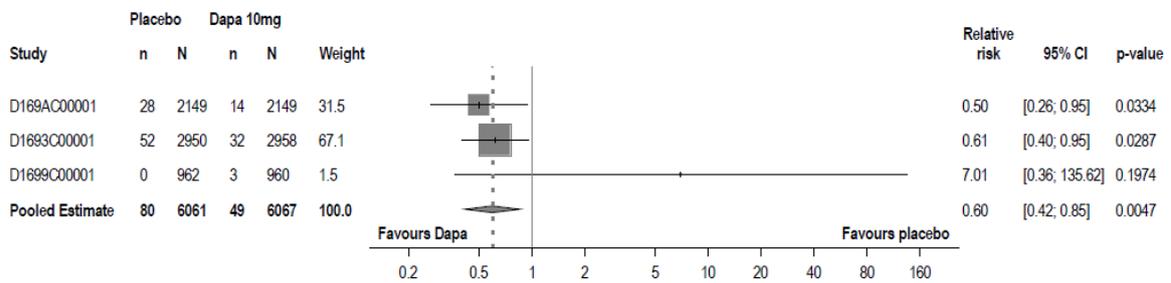
Abbildung 4-158: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.6992

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

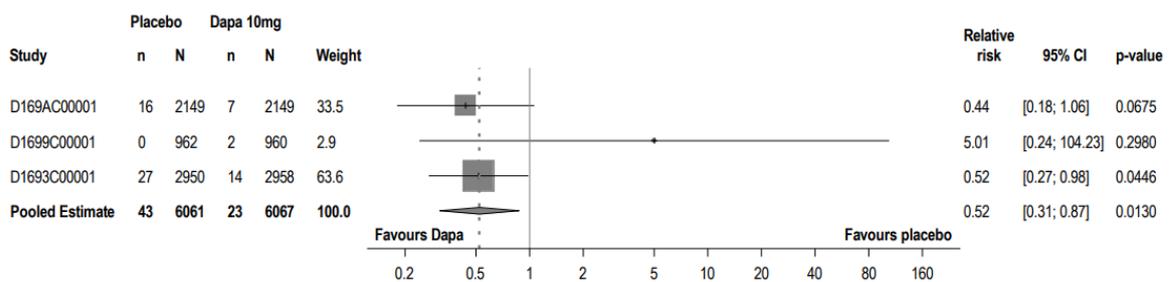
Abbildung 4-159: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.2266

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

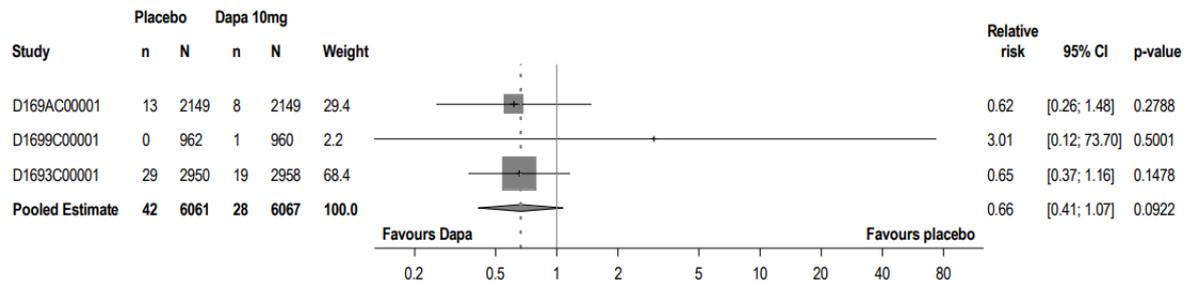
Abbildung 4-160: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.3188

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

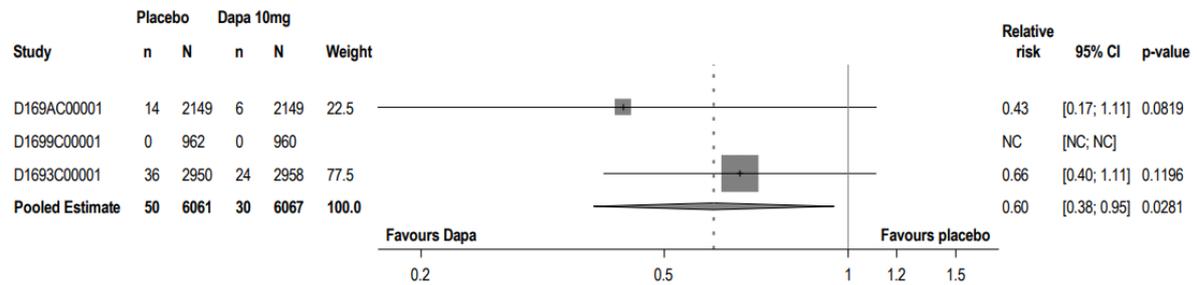
Abbildung 4-161: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.6416

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

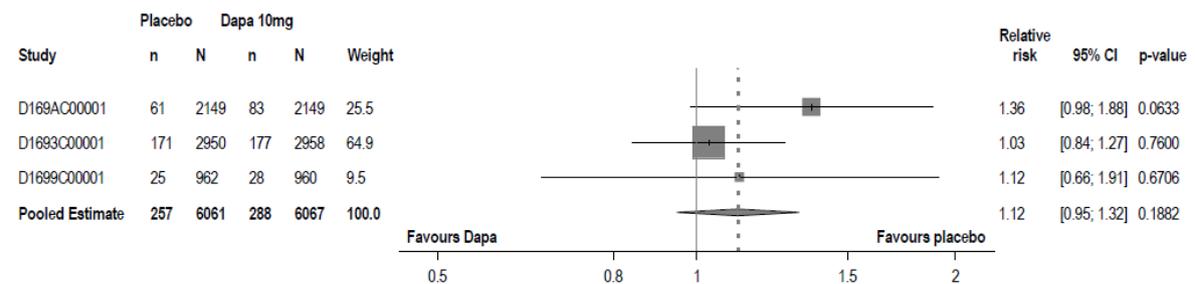
Abbildung 4-162: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

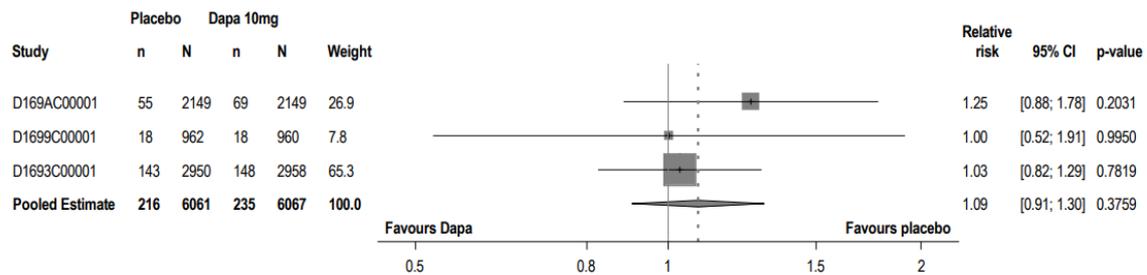
Abbildung 4-163: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „schwere Hypoglykämien“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.3696

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

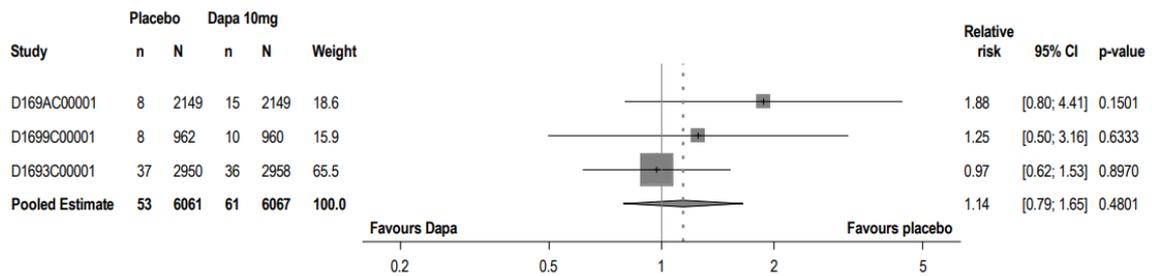
Abbildung 4-164: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.6336

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

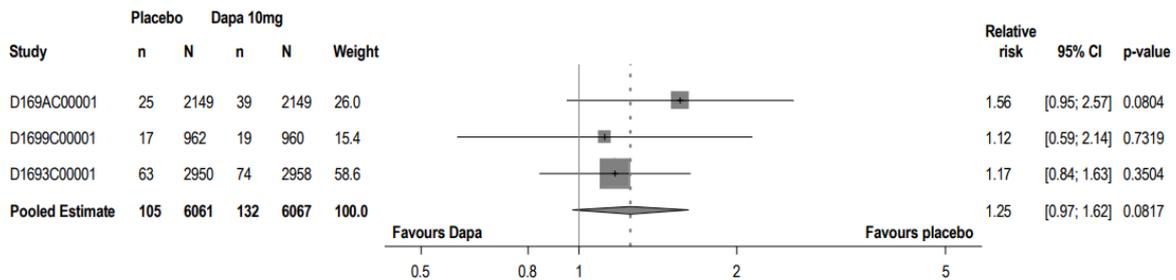
Abbildung 4-165: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Frakturen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.4030

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

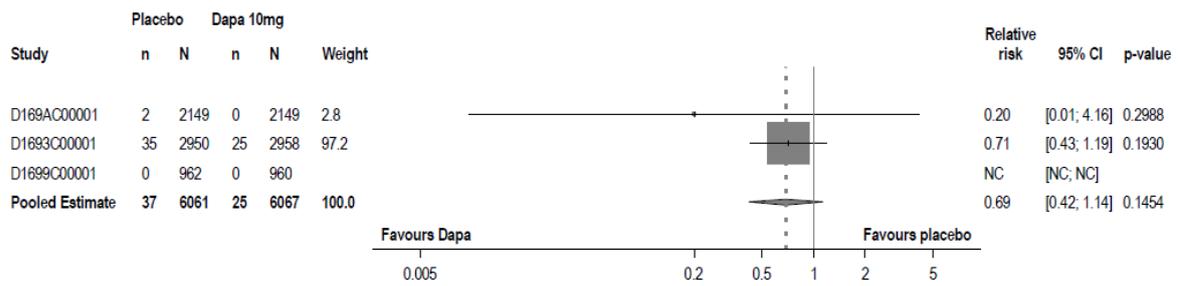
Abbildung 4-166: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Frakturen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.6020

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

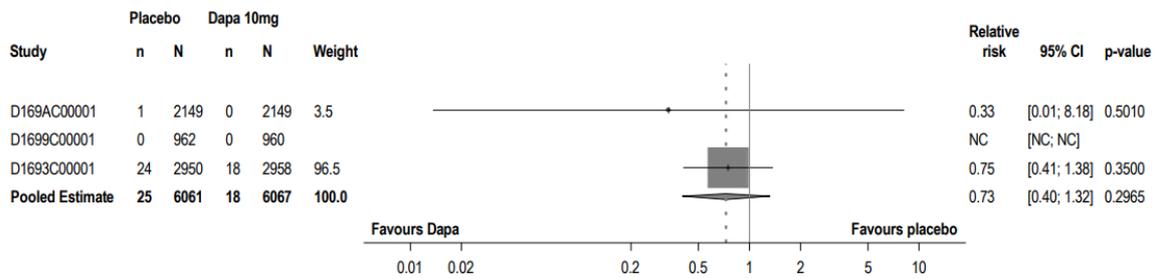
Abbildung 4-167: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Frakturen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

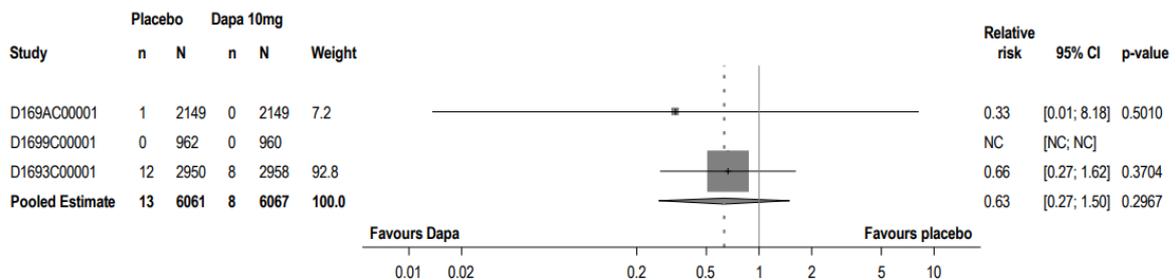
Abbildung 4-168: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

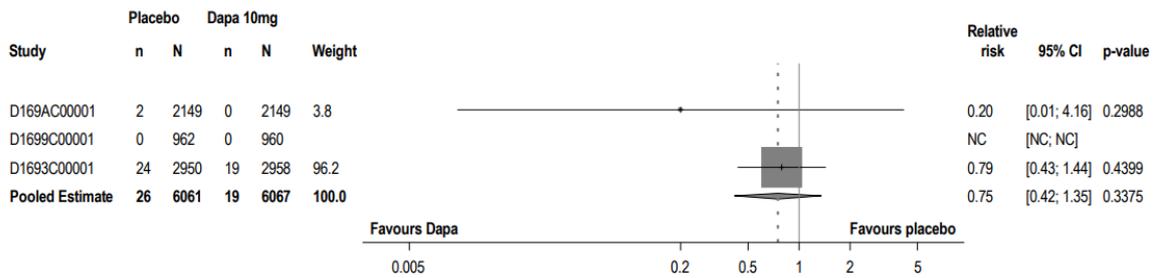
Abbildung 4-169: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

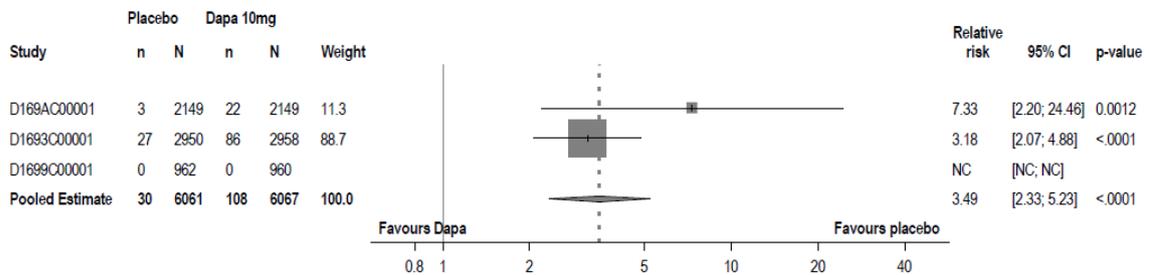
Abbildung 4-170: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

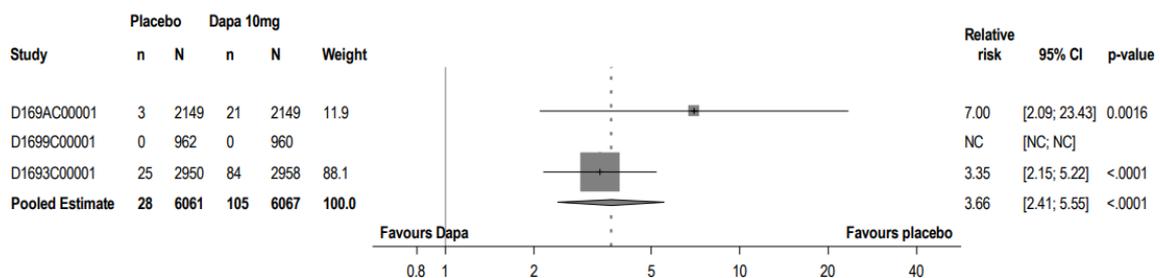
Abbildung 4-171: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

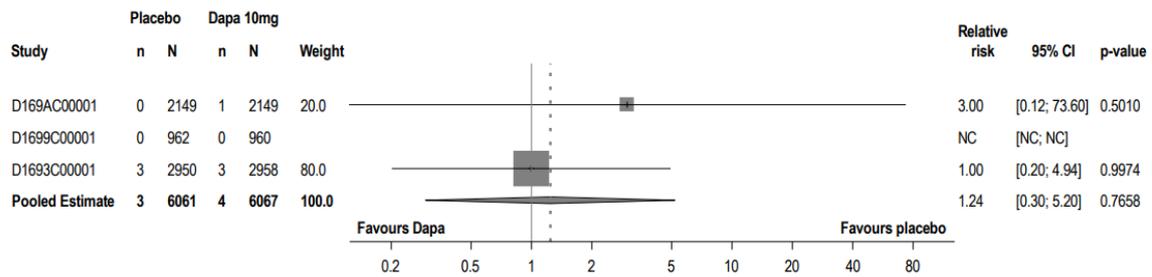
Abbildung 4-172: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Genitalinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

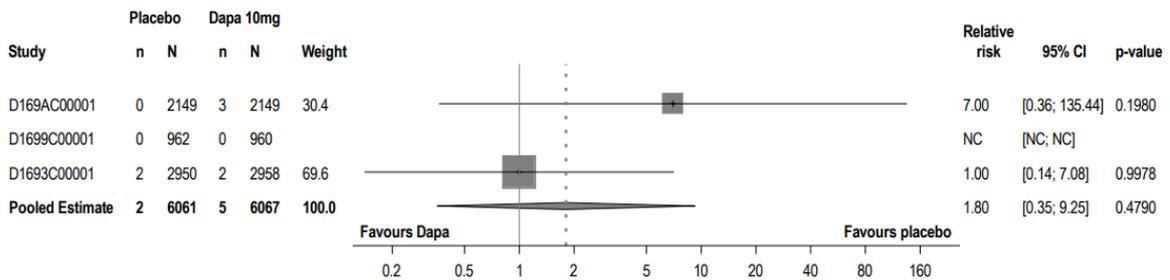
Abbildung 4-173: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Genitalinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

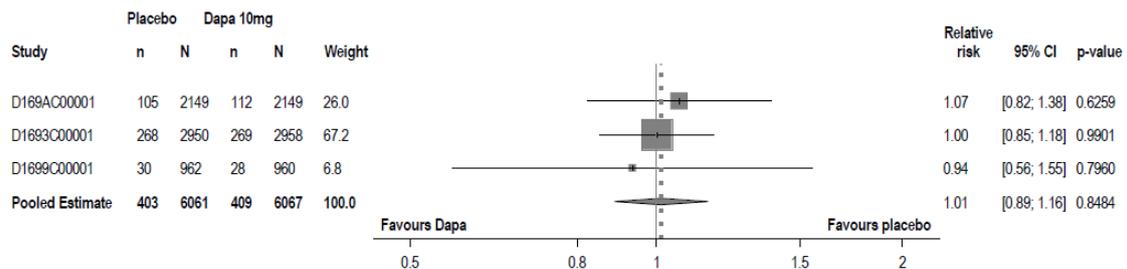
Abbildung 4-174: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Genitalinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

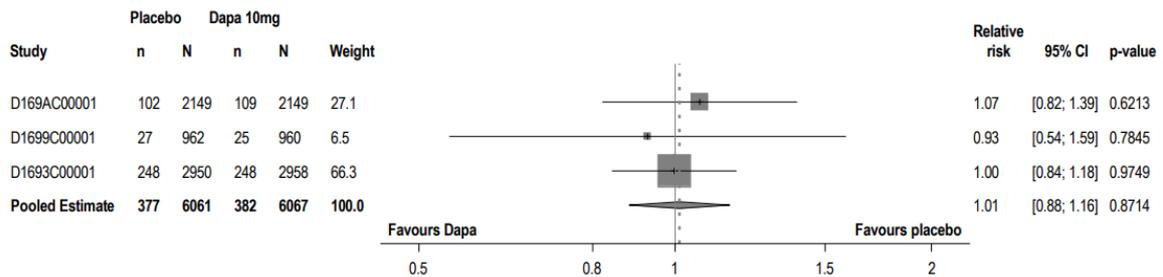
Abbildung 4-175: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Genitalinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.8745

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

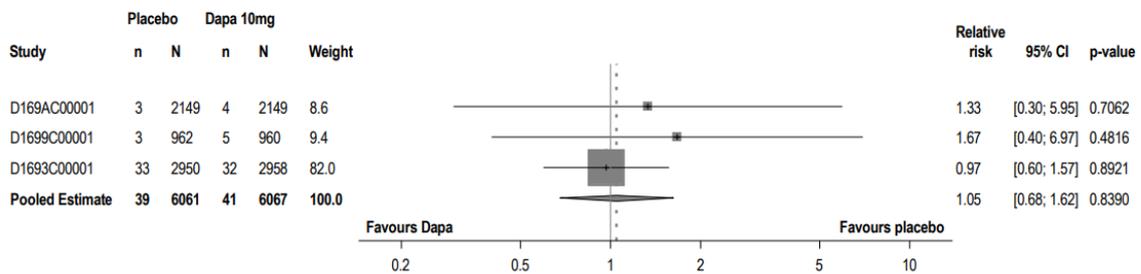
Abbildung 4-176: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.8634

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

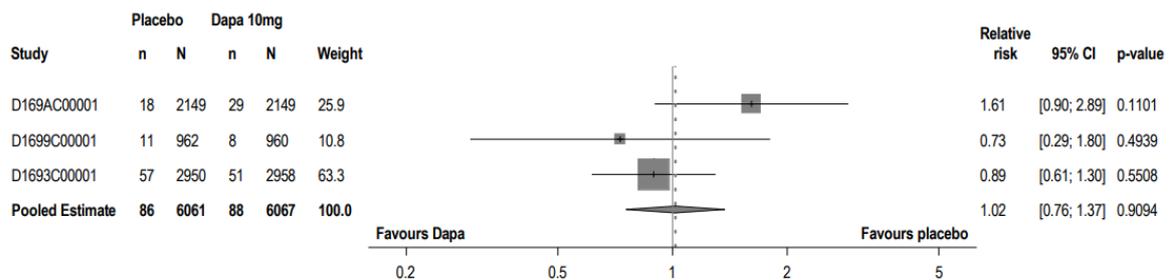
Abbildung 4-177: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.7355

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

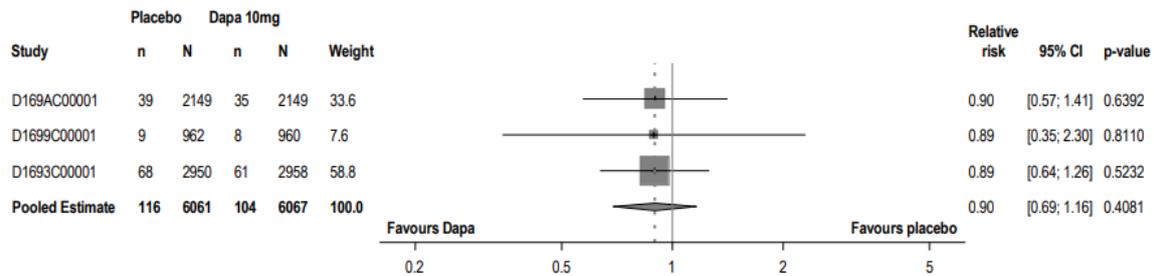
Abbildung 4-178: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.1860

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

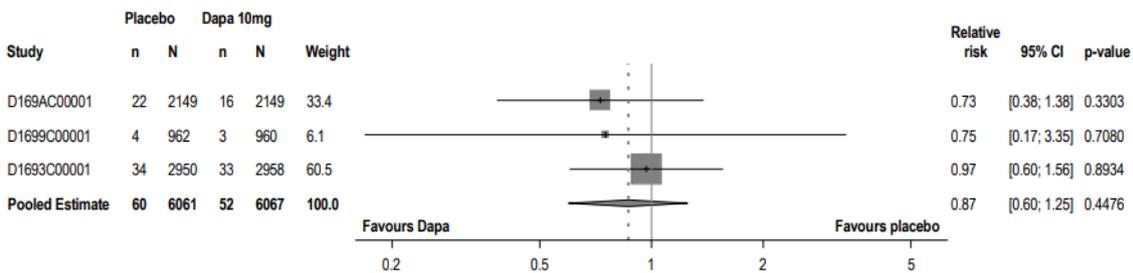
Abbildung 4-179: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Harnwegsinfektionen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.9999

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

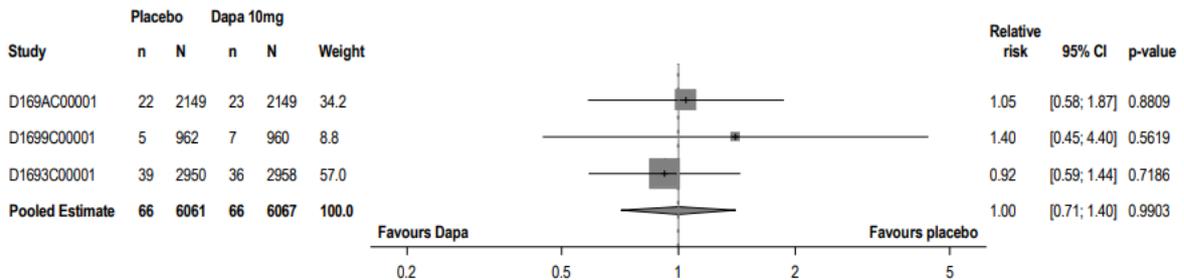
Abbildung 4-180: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.7675

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

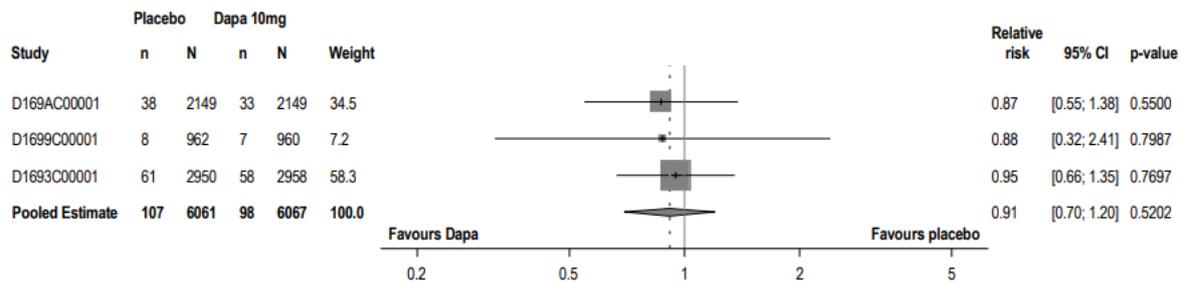
Abbildung 4-181: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.7833

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-182: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.9538

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-183: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der IPD Metaanalyse

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

### Detaildarstellung der UE nach SOC und PT aus der IPD Metaanalyse

In der nachfolgenden Tabelle 4-168 sind die UE der IPD Metaanalyse nach SOC und PT dargestellt.

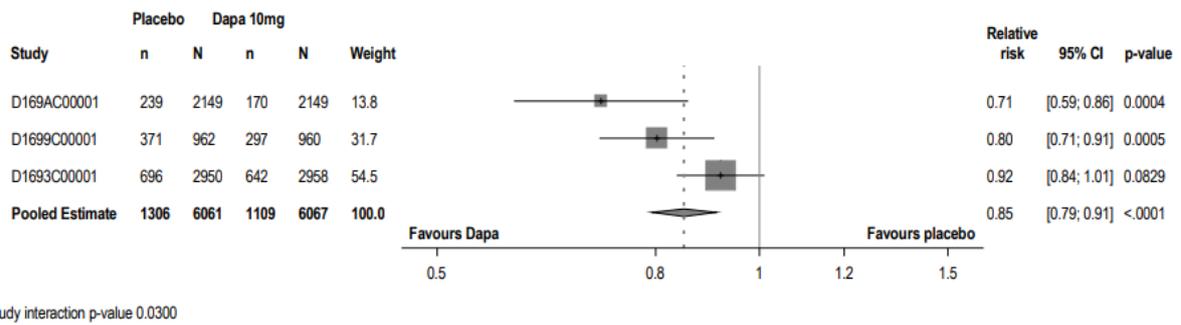
Tabelle 4-168: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit  $\geq 10\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	1.109 (18,3)	6.061	1.306 (21,5)	0,85 [0,79; 0,91] < 0,0001	0,81 [0,74; 0,88] < 0,0001	-3,27 [-4,65; -1,88] < 0,0001	0,0300
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	1.435 (23,7)	6.061	1.501 (24,8)	0,96 [0,90; 1,02] 0,1652	0,94 [0,87; 1,02] 0,1509	-1,12 [-2,64; 0,40] 0,1499	0,1897
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
Jegliche PT	6.067	744 (12,3)	6.061	927 (15,3)	0,80 [0,73; 0,88] < 0,0001	0,77 [0,70; 0,86] < 0,0001	-3,03 [-4,26; -1,80] < 0,0001	0,1084
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Jegliche PT	6.067	680 (11,2)	6.061	687 (11,3)	0,99 [0,90; 1,09] 0,8357	0,99 [0,88; 1,11] 0,8201	-0,13 [-1,25; 0,99] 0,8192	0,3601
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>								
Jegliche PT	6.067	962 (15,9)	6.061	1.059 (17,5)	0,91 [0,84; 0,98] 0,0166	0,89 [0,81; 0,98] 0,0164	-1,62 [-2,94; -0,30] 0,0164	0,9894

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

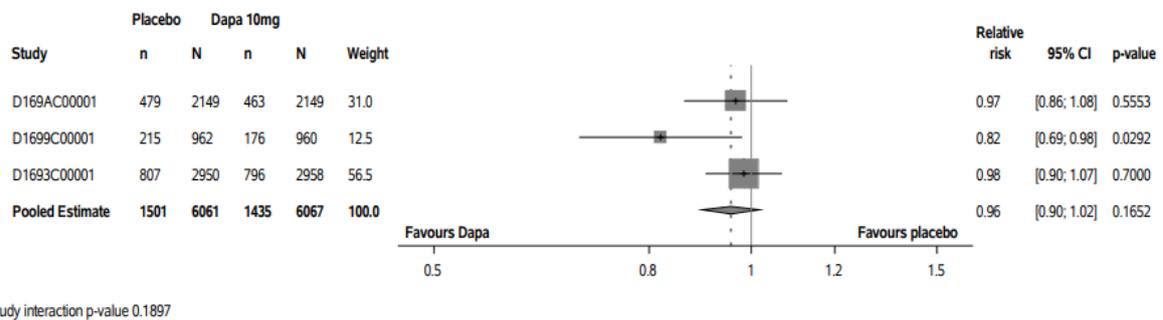
Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>Aufgrund der großen Stichprobe, die in der IPD Metaanalyse (N = 12.128) ausgewertet wurde, werden die UE nach SOC und PT, die mit einer Inzidenz <math>\geq 10\%</math> in einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt. Bei der Einzelbetrachtung der DAPA-CKD Studie war die Stichprobe kleiner (N = 4.304), sodass für die detailliertere Darstellung der UE nach SOC und PT aus der DAPA-CKD Studie auf eine Inzidenzschwelle von 1 % oder 10 Patienten in einem Studienarm zurückgegriffen wurde. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie, da es sich bei der DAPA-CKD Studie um die für die vorliegende Anwendungsgebietserweiterung maßgebliche Zulassungsstudie handelt. Die gemäß VerfO geforderte Inzidenzschwelle von 1 % oder 10 Patienten in einem Studienarm wird für die IPD Metaanalyse im Anhang 4-G vollständig dargestellt.</p> <p>a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die <i>Wald</i>-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests berechnet).</p> <p>b: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61). Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Für das Auftreten der UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,73; 0,88]; p < 0,0001) sowie „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,84; 0,98]; p = 0,0166) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC. Auch für das Auftreten der SOC „Herzerkrankungen“ zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,85 [0,79; 0,91]; p < 0,0001). Für die UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.



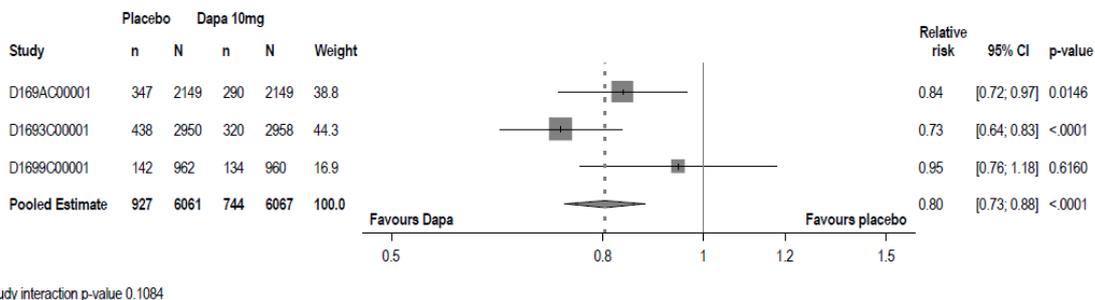
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-184: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ mit  $\geq 10\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



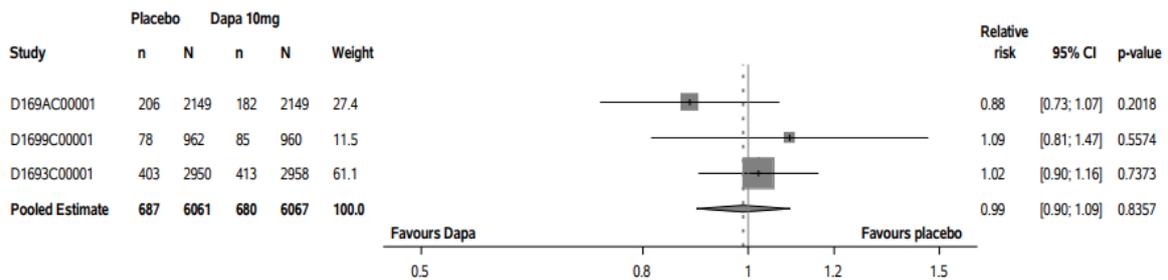
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-185: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit  $\geq 10\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

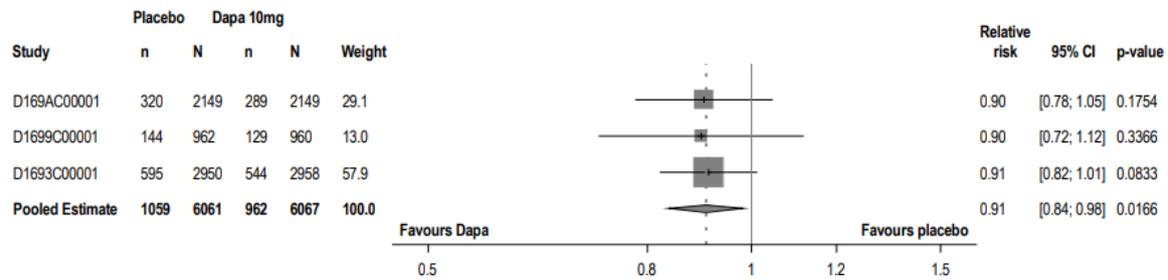
Abbildung 4-186: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit  $\geq 10\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.3601

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-187: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit  $\geq 10\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.9894

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-188: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit  $\geq 10\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse

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

Detaildarstellung der schweren UE aus der IPD Metaanalyse nach SOC und PTTabelle 4-169: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT mit  $\geq 5\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	537 (8,9)	6.061	624 (10,3)	0,86 [0,77; 0,96] 0,0054	0,84 [0,75; 0,95] 0,0064	-1,44 [-2,48; -0,41] 0,0062	0,2096
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	307 (5,1)	6.061	344 (5,7)	0,89 [0,77; 1,03] 0,1271	0,88 [0,75; 1,04] 0,1315	-0,62 [-1,42; 0,18] 0,1302	0,2612

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

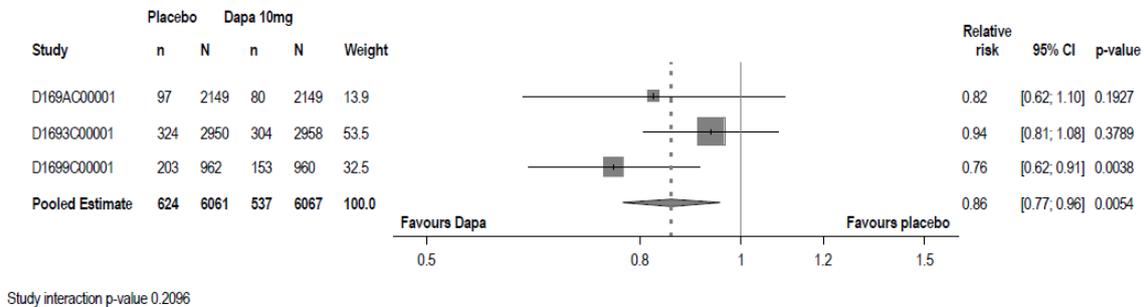
Aufgrund der großen Stichprobe, die in der IPD Metaanalyse (N = 12.128) ausgewertet wurde, werden die schweren UE nach SOC und PT, die mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt. Bei der Einzelbetrachtung der DAPA-CKD Studie war die Stichprobe kleiner (N = 4.304), sodass für die detailliertere Darstellung der UE nach SOC und PT aus der DAPA-CKD Studie auf eine Inzidenzschwelle von 1 % oder 10 Patienten in einem Studienarm zurückgegriffen wurde. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie, da es sich bei der DAPA-CKD Studie um die für die vorliegende Anwendungsgebietserweiterung maßgebliche Zulassungsstudie handelt. Die gemäß VerfO geforderte Inzidenzschwelle von 1 % oder 10 Patienten in einem Studienarm wird für die IPD Metaanalyse im Anhang 4-G vollständig dargestellt.

a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die Wald-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des  $\chi^2$ -Tests berechnet).

b: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61). Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.

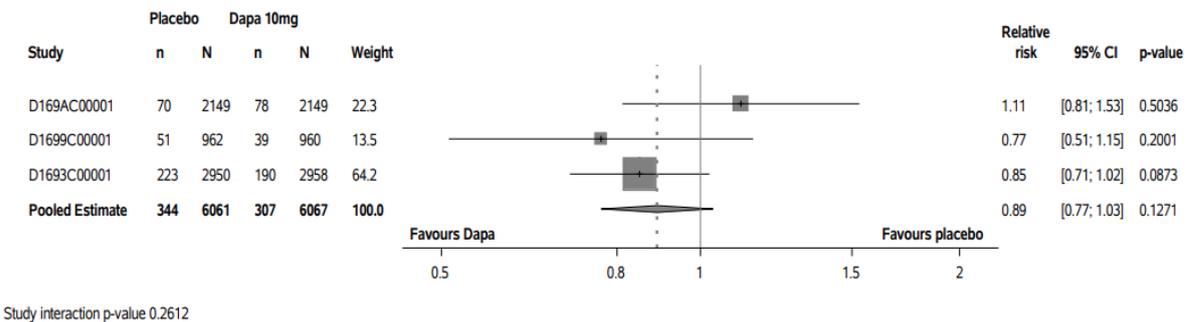
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bezüglich der UE nach SOC „Herzerkrankungen“ liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,86 [0,77; 0,96];  $p = 0,0054$ ). Für das UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-189: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit schweren UE nach SOC „Herzerkrankungen“ mit  $\geq 5\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-190: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit schweren UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit  $\geq 5\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse

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

Detaildarstellung der SUE aus der IPD Metaanalyse nach SOC und PTTabelle 4-170: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	897 (14,8)	6.061	1.046 (17,3)	0,86 [0,79; 0,93] 0,0002	0,83 [0,75; 0,91] 0,0002	-2,47 [-3,75; -1,19] 0,0001	0,0487
Akuter Myokardinfarkt	6.067	164 (2,7)	6.061	167 (2,8)	0,98 [0,79; 1,22] 0,8772	0,98 [0,79; 1,22] 0,8648	-0,05 [-0,63; 0,53] 0,8564	0,1820
Angina pectoris	6.067	56 (0,9)	6.061	66 (1,1)	0,85 [0,60; 1,21] 0,3698	0,85 [0,59; 1,21] 0,3676	-0,17 [-0,52; 0,19] 0,3556	0,6522
Angina pectoris instabil	6.067	121 (2,0)	6.061	143 (2,4)	0,85 [0,67; 1,08] 0,1858	0,84 [0,66; 1,08] 0,1796	-0,37 [-0,88; 0,15] 0,1649	0,1908
Vorhofflimmern	6.067	63 (1,0)	6.061	103 (1,7)	0,63 [0,46; 0,86] 0,0039	0,62 [0,45; 0,86] 0,0037	-0,66 [-1,07; -0,25] 0,0017	0,0729
Herzinsuffizienz	6.067	248 (4,1)	6.061	328 (5,4)	0,75 [0,64; 0,88] 0,0004	0,73 [0,62; 0,87] 0,0005	-1,32 [-2,05; -0,58] 0,0004	0,7278
Kongestive Herzinsuffizienz	6.067	119 (2,0)	6.061	144 (2,4)	0,83 [0,65; 1,05] 0,1193	0,82 [0,64; 1,05] 0,1179	-0,41 [-0,93; 0,10] 0,1156	0,7626

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

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
Myokardinfarkt	6.067	65 (1,1)	6.061	64 (1,1)	1,01 [0,72; 1,43] 0,9502	1,01 [0,71; 1,44] 0,9485	0,01 [-0,35; 0,38] 0,9379	0,2576
<b>SOC: Gastrointestinale Erkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	193 (3,2)	6.061	190 (3,1)	1,01 [0,83; 1,24] 0,8861	1,02 [0,83; 1,25] 0,8834	0,05 [-0,58; 0,67] 0,8852	0,4107
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
Jegliche PT	6.067	190 (3,1)	6.061	234 (3,9)	0,81 [0,67; 0,98] 0,0284	0,80 [0,66; 0,98] 0,0283	-0,73 [-1,38; -0,08] 0,0280	0,9352
Tod	6.067	61 (1,0)	6.061	84 (1,4)	0,73 [0,52; 1,01] 0,0563	0,72 [0,52; 1,01] 0,0561	-0,38 [-0,77; 0,01] 0,0535	0,7744
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	83 (1,4)	6.061	88 (1,5)	0,94 [0,70; 1,27] 0,6959	0,94 [0,70; 1,27] 0,6944	-0,08 [-0,50; 0,33] 0,6927	0,8408
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	591 (9,7)	6.061	682 (11,3)	0,87 [0,78; 0,96] 0,0064	0,85 [0,76; 0,96] 0,0066	-1,51 [-2,60; -0,42] 0,0064	0,4301
Zellulitis	6.067	69 (1,1)	6.061	77 (1,3)	0,90 [0,65; 1,24] 0,5037	0,89 [0,64; 1,24] 0,5027	-0,13 [-0,52; 0,25] 0,4981	0,8052

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

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
Pneumonie	6.067	172 (2,8)	6.061	216 (3,6)	0,80 [0,65; 0,97] 0,0249	0,79 [0,64; 0,97] 0,0242	-0,73 [-1,35; -0,10] 0,0224	0,2712
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
Jegliche PT	6.067	235 (3,9)	6.061	204 (3,4)	1,15 [0,96; 1,38] 0,1364	1,16 [0,96; 1,40] 0,1363	0,51 [-0,16; 1,17] 0,1352	0,7897
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
Jegliche PT	6.067	186 (3,1)	6.061	258 (4,3)	0,72 [0,60; 0,87] 0,0006	0,71 [0,59; 0,86] 0,0005	-1,19 [-1,86; -0,52] 0,0005	0,1444
Hypoglykämie	6.067	53 (0,9)	6.061	65 (1,1)	0,82 [0,57; 1,18] 0,2821	0,82 [0,57; 1,18] 0,2795	-0,20 [-0,55; 0,15] 0,2616	0,4347
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	132 (2,2)	6.061	149 (2,5)	0,89 [0,70; 1,12] 0,3076	0,88 [0,70; 1,12] 0,3040	-0,28 [-0,82; 0,25] 0,2972	0,5248
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>								
Jegliche PT	6.067	290 (4,8)	6.061	282 (4,7)	1,03 [0,87; 1,20] 0,7587	1,03 [0,87; 1,22] 0,7550	0,12 [-0,63; 0,88] 0,7465	0,2872

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

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Jegliche PT	6.067	348 (5,7)	6.061	346 (5,7)	1,00 [0,87; 1,16] 0,9461	1,00 [0,86; 1,17] 0,9530	0,02 [-0,80; 0,85] 0,9536	0,7549
Apoplektischer Insult	6.067	65 (1,1)	6.061	56 (0,9)	1,16 [0,81; 1,65] 0,4177	1,16 [0,81; 1,66] 0,4170	0,15 [-0,21; 0,50] 0,4162	0,9749
Ischämischer Schlaganfall	6.067	75 (1,2)	6.061	73 (1,2)	1,03 [0,74; 1,41] 0,8737	1,03 [0,74; 1,42] 0,8739	0,03 [-0,36; 0,42] 0,8737	0,8911
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>								
Jegliche PT	6.067	250 (4,1)	6.061	341 (5,6)	0,73 [0,62; 0,86] 0,0001	0,72 [0,61; 0,85] 0,0001	-1,50 [-2,27; -0,74] 0,0001	0,9697
Akute Nierenschädigung	6.067	113 (1,9)	6.061	145 (2,4)	0,78 [0,61; 0,99] 0,0453	0,78 [0,60; 0,99] 0,0452	-0,53 [-1,04; -0,02] 0,0431	0,6365
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
Jegliche PT	6.067	163 (2,7)	6.061	233 (3,8)	0,71 [0,58; 0,86] 0,0006	0,70 [0,57; 0,85] 0,0005	-1,16 [-1,79; -0,53] 0,0003	0,0534
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>								
Jegliche PT	6.067	221 (3,6)	6.061	242 (4,0)	0,91 [0,76; 1,09] 0,3103	0,91 [0,75; 1,09] 0,3105	-0,35 [-1,03; 0,33] 0,3103	0,9967

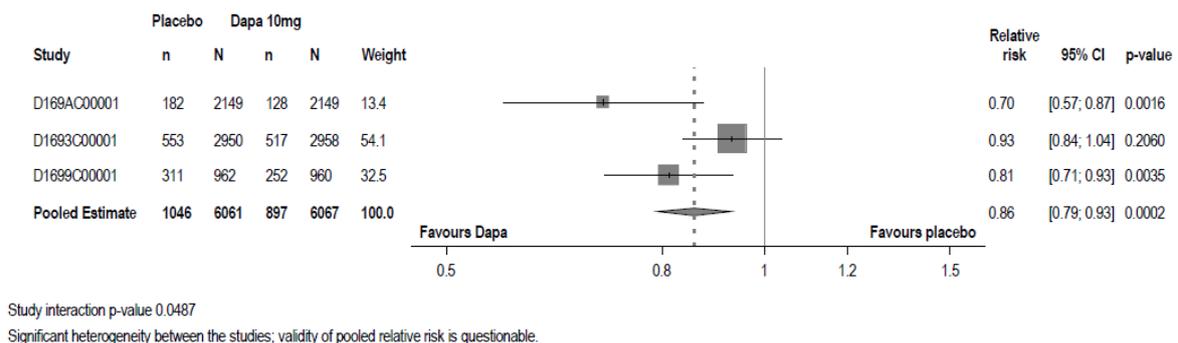
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			Homogenitäts- test der Studien p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die <i>Wald</i>-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests berechnet).</p> <p>b: p-Wert zur Überprüfung der Heterogenität der Studien, die für die Metaanalyse berücksichtigt wurden. Der p-Wert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61). Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Für die IPD Metaanalyse zeigt sich für die SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,67; 0,98]; p = 0,0284), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,78; 0,96]; p = 0,0064), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,60; 0,87]; p = 0,0006) „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,62; 0,86]; p = 0,0001) sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (RR [95 %-KI]: 0,71 [0,58; 0,86]; p = 0,0006) ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC. Auch für die SOC „Herzerkrankungen“ liegt ein signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,86 [0,79; 0,93]; p = 0,0002).

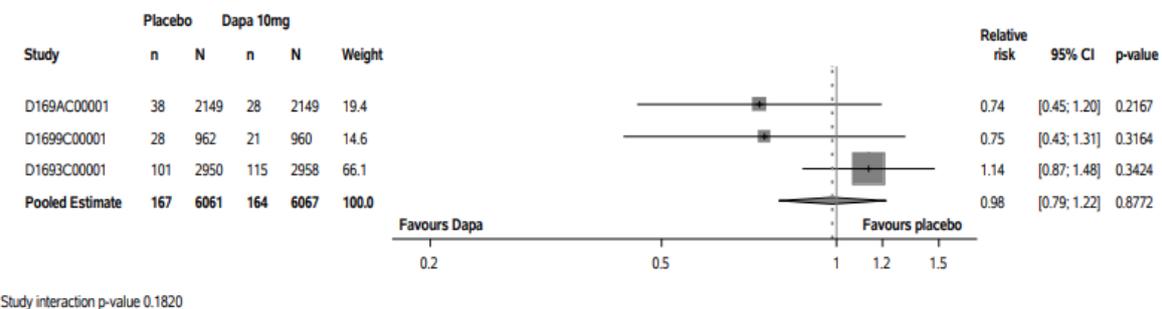
Für die UE nach PT „Herzinsuffizienz“ (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,64; 0,88]; p = 0,0004) sowie „Pneumonie“ (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,65; 0,97]; p = 0,0249) liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor.

Alle weiteren Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Dapagliflozin-Arm und den Placebo-basierten Kontrollarm.



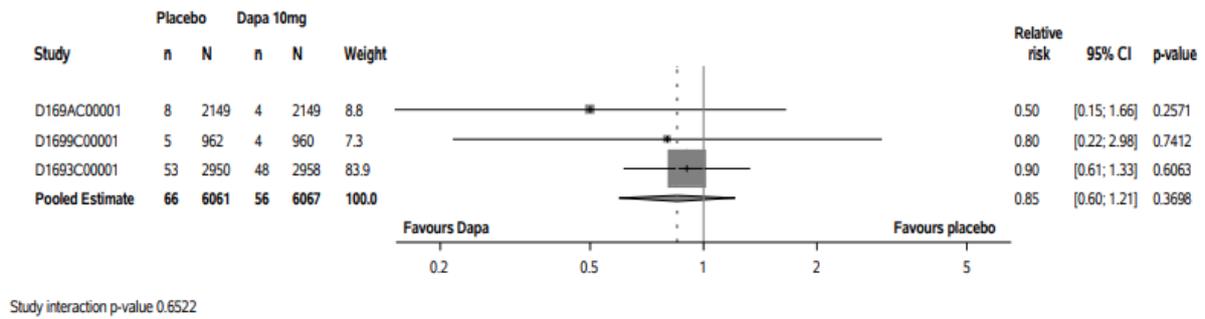
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-191: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankungen“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



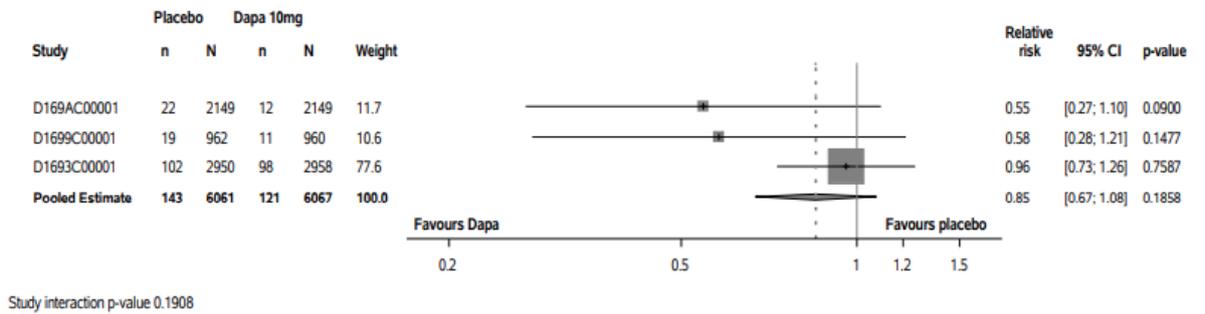
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-192: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Akuter Myokardinfarkt“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-193: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Angina pectoris“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-194: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Angina pectoris instabil“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse

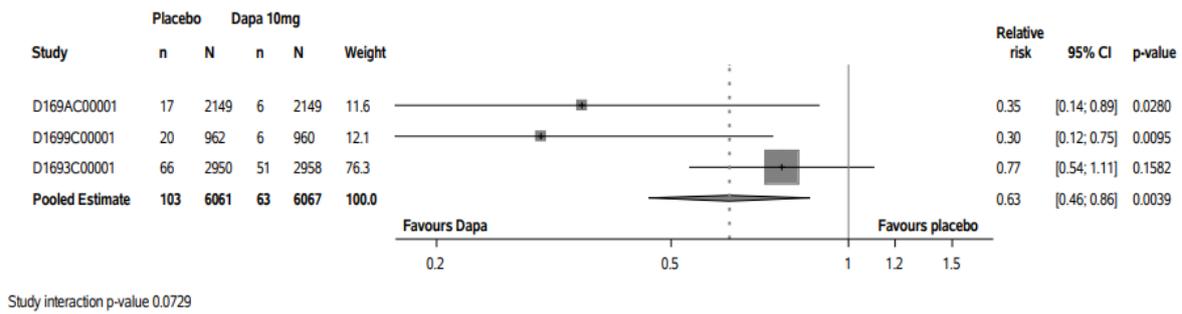


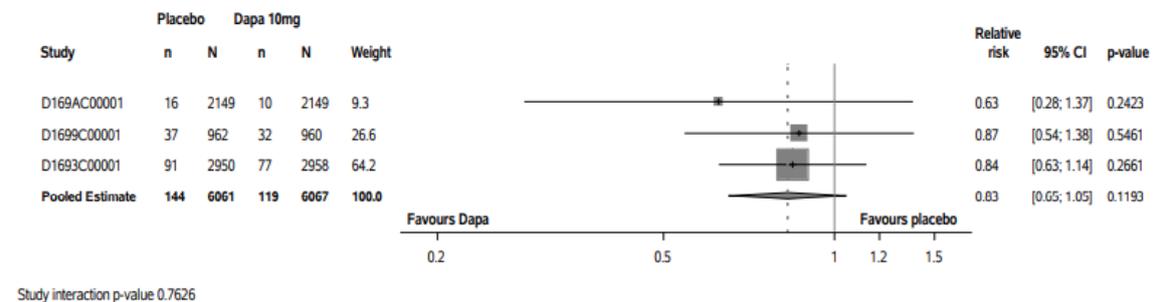
Abbildung 4-195: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Vorhofflimmern“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

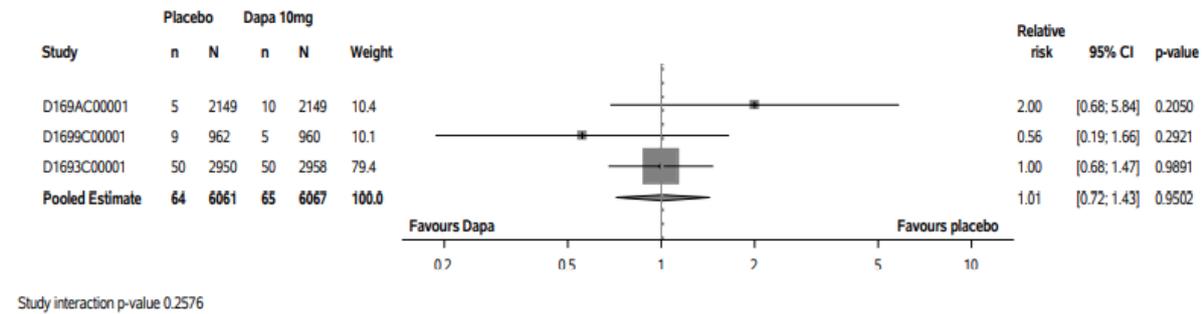
Abbildung 4-196: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Herzinsuffizienz“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)



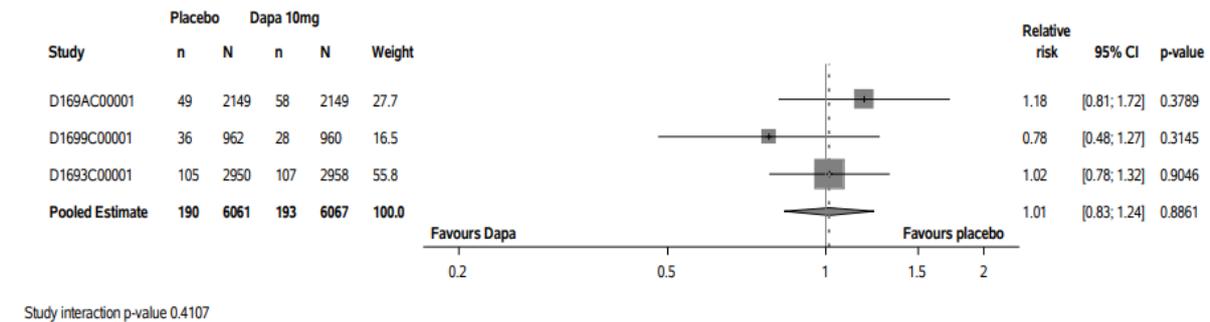
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-197: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Kongestive Herzinsuffizienz“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



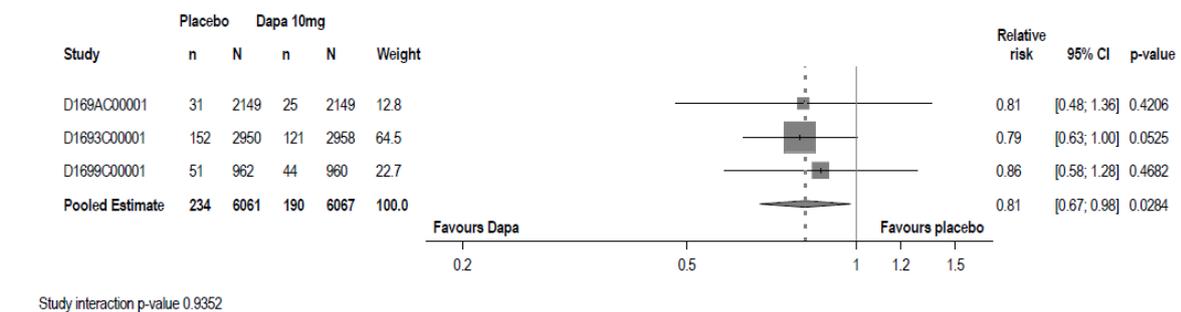
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-198: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Myokardinfarkt“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



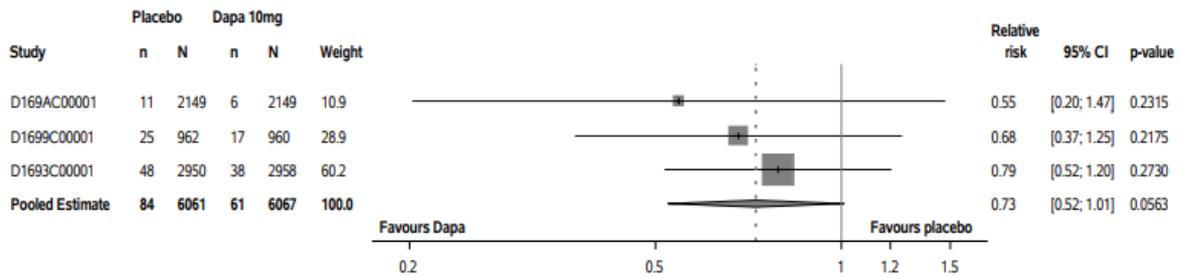
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-199: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

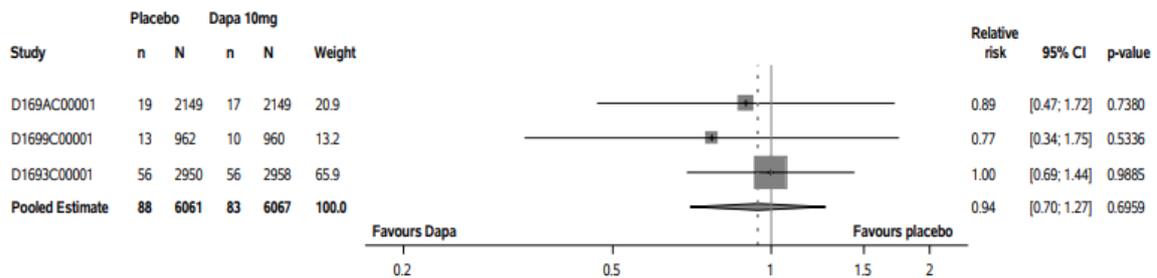
Abbildung 4-200: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.7744

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

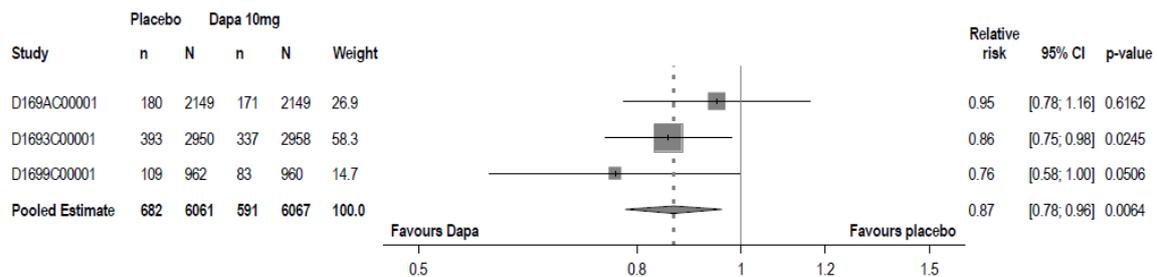
Abbildung 4-201: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Tod“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.8408

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

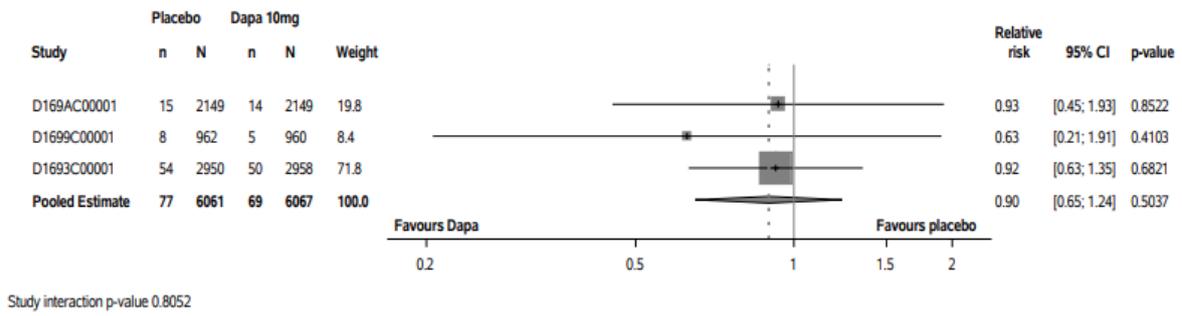
Abbildung 4-202: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.4301

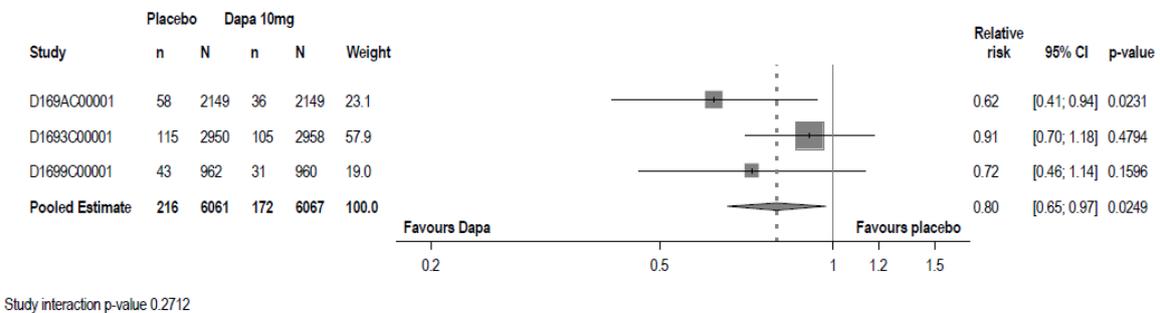
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-203: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



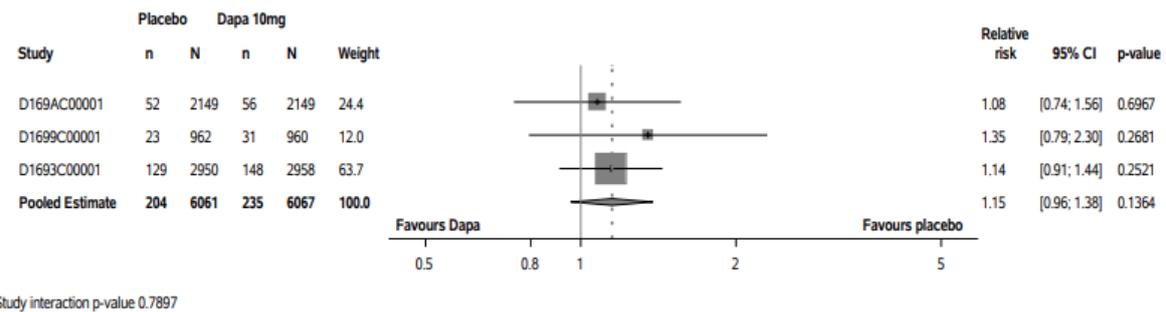
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-204: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Zellulitis“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



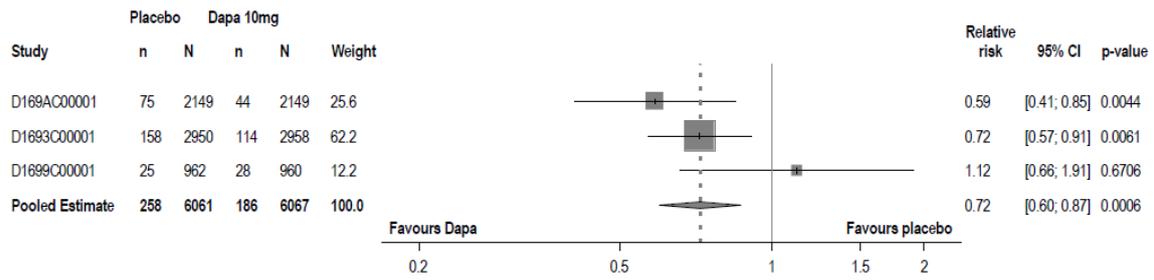
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-205: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Pneumonie“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

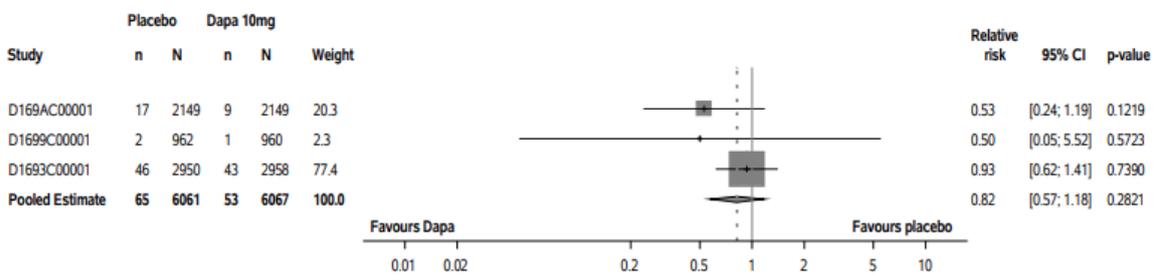
Abbildung 4-206: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.1444

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

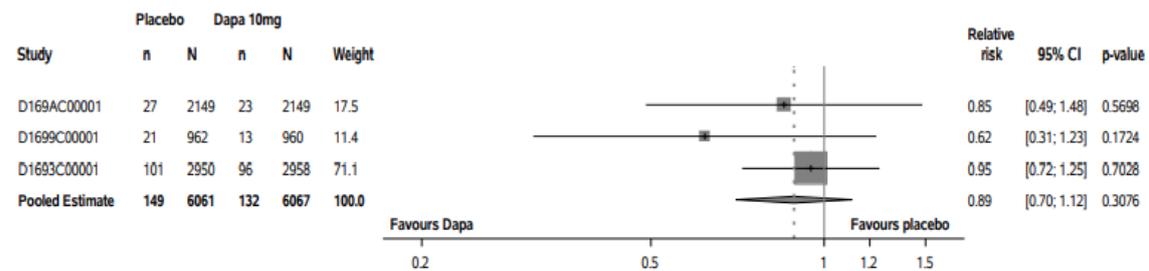
Abbildung 4-207: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.4347

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

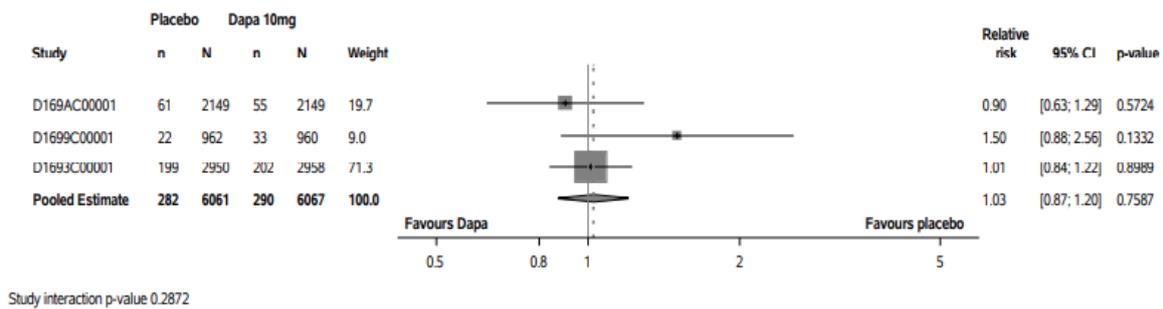
Abbildung 4-208: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Hypoglykämie“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.5248

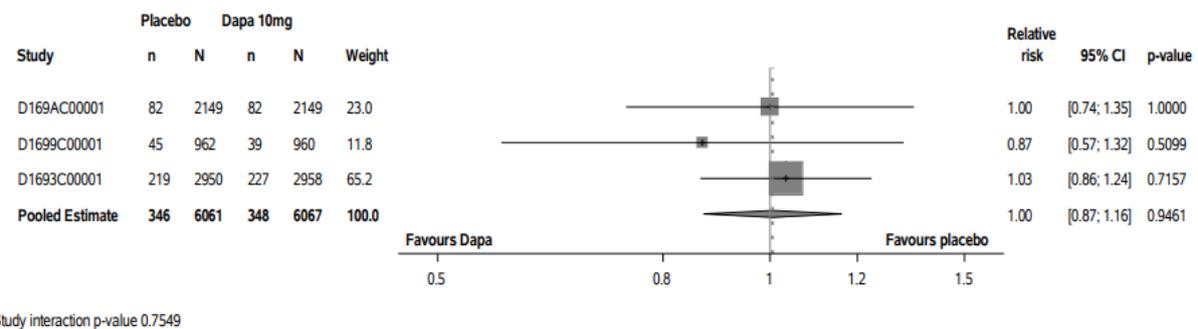
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-209: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



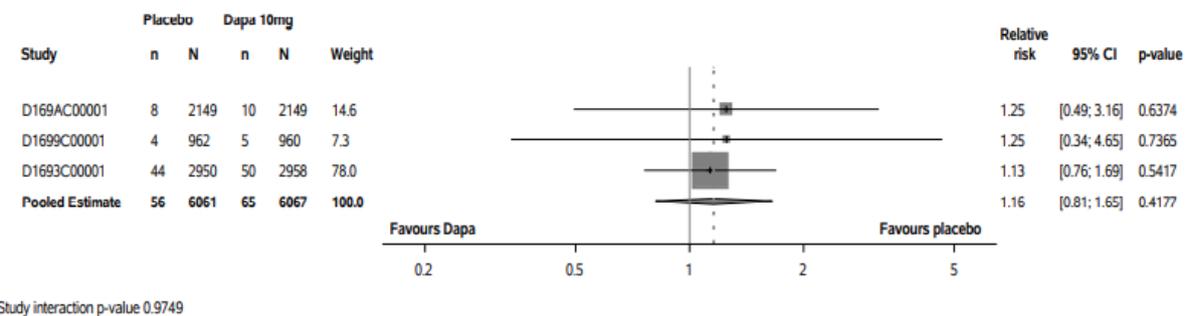
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-210: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



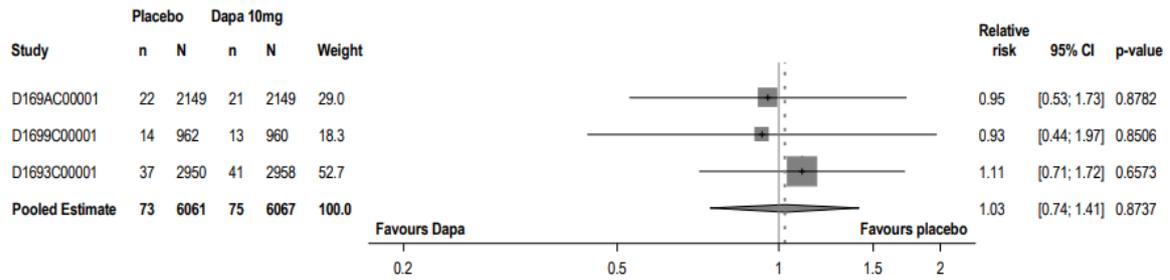
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-211: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

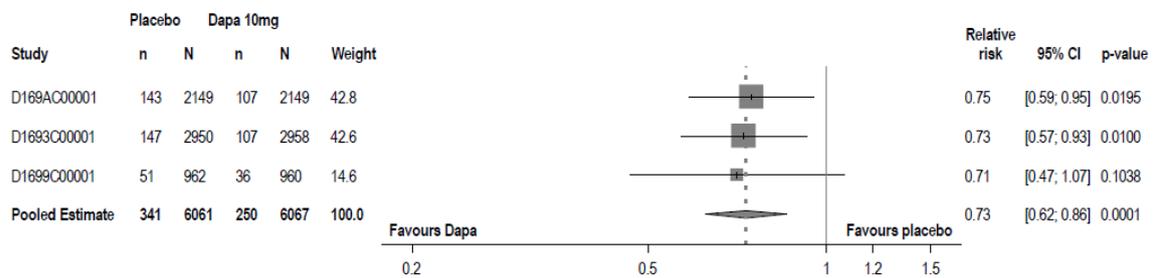
Abbildung 4-212: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Apoplektischer Insult“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.8911

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

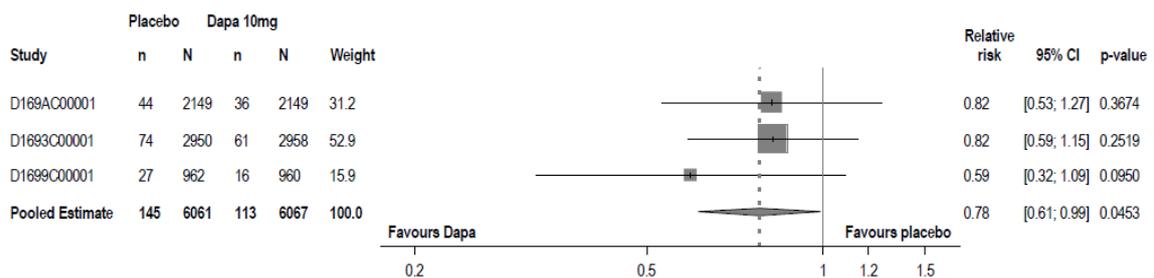
Abbildung 4-213: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach PT „Ischämischer Schlaganfall“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.9697

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

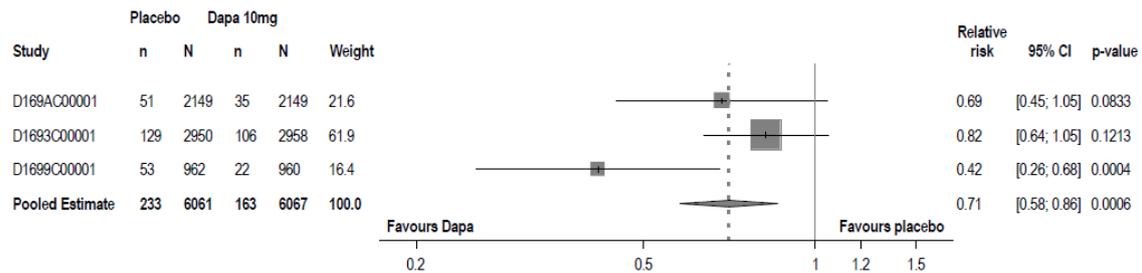
Abbildung 4-214: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.6365

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

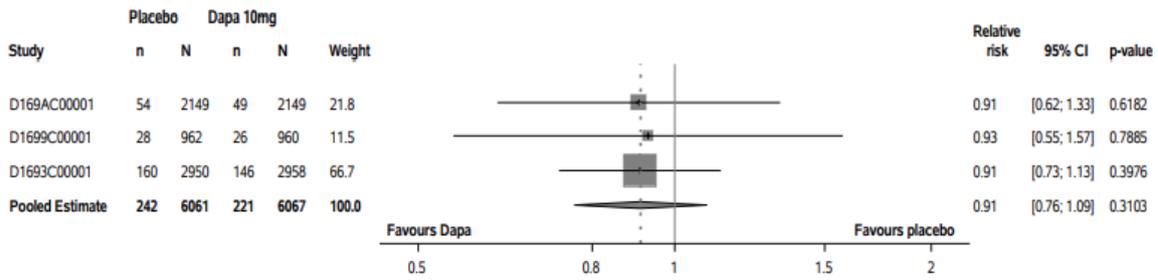
Abbildung 4-215: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Akute Nierenschädigung“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.0534

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-216: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.9967

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-217: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Gefäßerkrankungen“ mit  $\geq 1\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der IPD Metaanalyse

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.3 dargestellt.

#### 4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT (CKD-Subpopulation DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF)

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.3.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-171: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
<b>Mortalität</b>										
<b>Veränderung der Mortalität</b>										
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>l</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
<b>Morbidität</b>										
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>										
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>l</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
Zeit bis zur ESRD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität</b>										
Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>										
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>l</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesamthospitalisierungen</b>										
Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Nebenwirkungen</b>										
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>										
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit schweren UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>l</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Zusätzliche Analysen</b>										
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UESI</b>										
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „schwere Hypoglykämien“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Genitalinfektionen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektion“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>l</sup></b>										
<b>Schwere UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>l</sup></b>										
<b>SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>l</sup></b>										
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</li> </ul> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre</p> <p>c: Männlich vs. weiblich</p> <p>d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik</p> <p>f: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>h: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>i: &lt; 30 mg/g vs. ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g vs. &gt; 300 mg/g</p> <p>j: &lt; 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg</p> <p>k: Ja vs. Nein</p> <p>l: Es werden nur Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

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

Tabelle 4-172: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>Mortalität</b>								
<b>Veränderung der Mortalität</b>								
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	○	○	○	○	○	○	○	○
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität</b>								
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>								
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50% iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zur ESRD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität</b>								
Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>								
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>Gesamthospitalisierungen</b>								
Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Nebenwirkungen</b>								
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>								
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit schweren UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Zusätzliche Analysen</b>								

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UESI</b>								
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „schwere Hypoglykämien“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Genitalinfektionen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektion“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>j</sup></b>								
<b>Schwere UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>j</sup></b>								

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>j</sup></b>								
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre</p> <p>c: Männlich vs. weiblich</p> <p>d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.</p> <p>f: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>h: &lt; 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg</p> <p>i: Ja vs. Nein</p> <p>j: Es werden nur Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

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

Tabelle 4-173: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die IPD Metaanalyse

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>Mortalität</b>								
<b>Veränderung der Mortalität</b>								
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Morbidität</b>								
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>								
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der IPD Metanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renal Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renal Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renal Endpunktes aus ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zur ESRD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der IPD Metanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität</b>								
Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>								
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der IPD Metanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesamthospitalisierungen</b>								
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Nebenwirkungen</b>								
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>								
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit schweren UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der IPD Metanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>Zusätzliche Analysen</b>								
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UESI</b>								
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „schwere Hypoglykämien“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Genitalinfektionen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektion“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkte der IPD Metanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>UE nach SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>j</sup></b>								
<b>Schwere UE nach SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>j</sup></b>								
<b>SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm<sup>j</sup></b>								
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre</p> <p>c: Männlich vs. weiblich</p> <p>d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.</p> <p>f: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>h: &lt; 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg</p> <p>i: Ja vs. Nein</p> <p>j: Es werden nur Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-174, Tabelle 4-175, Tabelle 4-177, Tabelle 4-181, Tabelle 4-193 und Tabelle 4-209 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Die Tabellen (Tabelle 4-174, Tabelle 4-175, Tabelle 4-177, Tabelle 4-181, Tabelle 4-193 und Tabelle 4-209) zu den Ergebnissen der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF werden gegliedert nach Nutzendimension in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1, 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*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.*

Im Folgenden werden die p-Interaktionswerte aller Subgruppenanalysen für die Endpunkte der CKD-Subpopulationen der supportiven Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bezüglich folgender Merkmale dargestellt:

- Alter ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.)
- eGFR zu Studienbeginn:
  - $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

- $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  vs.  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$   
(Diese Subgruppe wurde nur für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 ausgewertet, da der Zuschnitt dieser Studienpopulation neben der eGFR ( $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) auch auf Basis der UACR ( $\geq 30 \text{ mg/g}$ ) erfolgte. Somit konnten auch Patienten mit einer eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  eingeschlossen werden.)
- UACR zu Studienbeginn ( $< 30 \text{ mg/g}$  vs.  $\geq 30$  bis  $\leq 300 \text{ mg/g}$  vs.  $> 300 \text{ mg/g}$ )  
(Diese Subgruppe wurde nur für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 ausgewertet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.)
- Systolischer Blutdruck ( $< 130 \text{ mmHg}$  vs.  $\geq 130 \text{ mmHg}$ )
- Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (Ja vs. Nein)  
(Diese Subgruppe wurde nur für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58 ausgewertet, da in der DAPA-HF Studie alle Patienten aufgrund der Einschlusskriterien eine Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz aufwiesen.)
- T2DM zu Studienbeginn (Ja vs. Nein)  
(Diese Subgruppe wurde nur für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie ausgewertet, da in der DECLARE-TIMI 58 Studie alle Patienten aufgrund der Einschlusskriterien einen T2DM zu Studienbeginn hatten.)

Beim Vorliegen eines Beleges einer Effektmodifikation, angezeigt durch einen Interaktions-p-Wert von  $> 0,05$ , werden die Subgruppenanalysen gemäß der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wird insbesondere darauf geachtet, ob die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet oder entgegengerichtet sind.

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionstest nicht statistisch signifikant ist, werden im Anhang 4-G dargestellt. Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden lediglich dargestellt, wenn der Behandlungsunterschied für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers Version 6 sind Effektmodifikationen, bei deren Subgruppenanalyse weniger als 10 Studienteilnehmer einfließen, nicht abschätzbar und wurden daher nicht durchgeführt (1).

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

#### 4.3.1.3.4.1 Subgruppenanalysen Mortalität

In den nachfolgenden Tabellen werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität der CKD-Subpopulationen der supportiven Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF dargestellt.

Tabelle 4-174: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
<b>Mortalität</b>										
<b>Veränderung der Mortalität</b>										
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	0,4470	0,1259	0,1140	0,7795	0,3601	0,8139	0,4244	0,2825	0,9377	0,7314
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	0,9998	0,7569	0,3795	0,1725	0,9977	0,7343	0,9547	0,3660	0,3513	0,5983
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	0,4250	0,3738	0,1363	0,6927	0,9981	0,5250	0,8834	0,4206	0,4273	0,9264
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt. a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn. b: ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre c: Männlich vs. weiblich d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere										

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>
<p>e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.                      f: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      h: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      i: &lt; 30 mg/g vs. ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g vs. &gt; 300 mg/g                      j: &lt; 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg                      k: Ja vs. Nein                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

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

Tabelle 4-175: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität für die CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>Mortalität</b>								
<b>Veränderung der Mortalität</b>								
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	0,8560	0,5533	0,9725	0,9535	0,9956	0,6486	0,2494	0,8360
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	0,9986	0,9977	1,0000	1,0000	0,9982	0,9975	0,9976	0,9981
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	0,9900	0,3586	0,8179	0,9386	0,6664	0,6090	0,2377	0,6351
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).                      Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt.                      a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn.                      b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre                      c: Männlich vs. weiblich                      d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere                      e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.                      f: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      h: &lt; 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg                      i: Ja vs. Nein                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

---

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

Die Subgruppenanalysen zur Veränderung der Gesamtmortalität sowie zur renalen und kardiovaskulären Mortalität der CKD-Subpopulationen der supportiven Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF ergeben keine Belege auf eine Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-176: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Mortalität für die IPD Metaanalyse

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Geschlecht <sup>b</sup>	Alter <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Ethnie <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>i</sup>	T2DM <sup>j</sup>	UACR <sup>k</sup>
<b>Mortalität</b>										
<b>Veränderung der Mortalität</b>										
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	0,1136	0,5232	0,7307	0,1401	0,5921	0,7756	0,1990	0,7899	0,7736	0,0789
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	0,2077	0,3597	NE	0,1449	0,5208	0,5522	0,1889	0,4886	0,2918	0,2391
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	0,1852	0,7439	0,6479	0,3171	0,5791	0,5290	0,9474	0,8085	0,9439	0,2668
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)</p> <p>NE = Nicht berechnet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt.</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: Männlich vs. weiblich</p> <p>c: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre</p> <p>d: Latein/Südamerika vs. Asien vs. Europa vs. Nordamerika</p> <p>e: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>f: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>g: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>h: ≤ 130 mmHg vs. &gt; 130 mmHg</p>										

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

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Geschlecht <sup>b</sup>	Alter <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Ethnie <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>i</sup>	T2DM <sup>j</sup>	UACR <sup>k</sup>
i: Ja vs. Nein j: Ja vs. Nein k: < 30 mg/g vs. ≥ 30-≤ 300 mg/g vs. > 300 mg/g (Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.										

Die Subgruppenanalysen zur Veränderung der Gesamtmortalität sowie zur renalen und kardiovaskulären Mortalität der CKD-Subpopulationen der IPD Metaanalyse ergeben keine Belege auf eine Effektmodifikation.

**4.3.1.3.4.2 Subgruppenanalysen Morbidität**

In den nachfolgenden Tabellen werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität der CKD-Subpopulationen der supportiven Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF dargestellt.

Tabelle 4-177: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
<b>Morbidität</b>										
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>										
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	0,0803	0,6883	0,3266	0,7169	0,2796	0,1952	0,4593	0,0641	0,9542	0,3567
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	0,1276	0,2444	0,1216	0,4652	0,8887	0,8359	0,2081	0,1333	0,7637	0,5441
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod)	0,3246	0,1924	0,1849	0,1738	0,4375	0,2617	0,1905	0,4127	0,6391	0,2153

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	0,5637	0,6950	0,4182	0,4551	0,4577	0,7299	0,5050	0,2757	0,6883	0,9798
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	0,6004	0,3438	0,2878	0,0828	0,9977	0,7413	0,1639	0,6563	0,6288	0,2448
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Zeit bis zur ESRD	0,9988	0,9287	0,2845	0,2148	0,5404	0,9203	0,0632	0,0998	0,0821	0,7442
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	0,9353	0,5283	0,4517	0,3058	0,9980	0,8398	0,3439	0,1204	0,1924	0,9983
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	0,5020	0,3691	0,7112	0,8559	0,5916	0,4152	0,1175	0,5155	0,1637	0,8873
<b>Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität</b>										
Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	<b>&lt; 0,0001</b>	0,9172	0,6183	0,8088	0,2440	0,6331	0,3768	0,6328	0,8547	0,3040
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	0,3415	0,3092	0,3832	<b>0,0351</b>	0,3333	0,1141	<b>0,0256</b>	0,6369	0,0907	0,1253

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von $\leq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,2374	0,4468	0,6841	0,2370	0,9981	<b>0,0318</b>	<b>0,0074</b>	0,0596	0,4673	0,2870
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>										
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	0,5012	0,6384	0,1007	0,5171	0,1797	0,2072	0,3963	0,4808	0,7877	0,9355
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,7868	0,1391	0,2084	0,1932	0,1484	0,3188	0,3970	0,7747	0,8539	0,5466
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	0,3633	0,2688	0,4104	0,2685	0,9962	0,4213	0,4355	0,8756	0,6877	0,7811
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	0,5088	0,1394	0,2225	0,2815	0,1865	0,7064	0,3335	0,9445	0,4905	0,2645
<b>Gesamthospitalisierungen</b>										
Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben	0,9514	0,9314	0,7375	0,2461	0,4075	0,7961	0,7882	0,1376	0,6589	0,7956

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

<b>Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58</b>	<b>Merkmal/Subgruppenkategorie<sup>a</sup></b>									
	<b>Alter<sup>b</sup></b>	<b>Geschlecht<sup>c</sup></b>	<b>Ethnie<sup>d</sup></b>	<b>Region<sup>e</sup></b>	<b>eGFR I<sup>f</sup></b>	<b>eGFR II<sup>g</sup></b>	<b>eGFR III<sup>h</sup></b>	<b>UACR<sup>i</sup></b>	<b>Systolischer Blutdruck<sup>j</sup></b>	<b>Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz<sup>k</sup></b>
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).                      Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt.                      a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn.                      b: ≥ 65 Jahre vs. &lt; 65 Jahre                      c: Männlich vs. weiblich                      d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere                      e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.                      f: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      h: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      i: &lt; 30 mg/g vs. ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g vs. &gt; 300 mg/g                      j: &lt; 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg                      k: Ja vs. Nein                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität*Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu Baseline*

Bezüglich der stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* wurde für die Subgruppenkategorie Alter ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-178: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		N	Veränderung von <i>Baseline</i>		N	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE)		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p &lt; 0,0001</math>)<sup>b</sup></b>								
< 65 Jahre	<i>Baseline</i>	1.692	85,78 (19,22)	- (-)	1.661	84,72 (19,40)	- (-)	- [-; -]; -
	gesamte Studien- dauer	1.651	- (-)	-5,52 (0,26)	1.615	- (-)	-6,79 (0,26)	1,27 [0,55; 1,98] 0,0005
≥ 65 Jahre	<i>Baseline</i>	1.269	73,05 (17,45)	- (-)	1.293	72,56 (17,09)	- (-)	- [-; -]; -
	gesamte Studien- dauer	1.230	- (-)	-5,49 (0,26)	1.237	- (-)	-5,06 (0,26)	-0,43 [-1,17; 0,30] 0,2443

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

Studie DECLARE- TIMI 58	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		N	Veränderung von <i>Baseline</i>		N	Veränderung von <i>Baseline</i>		LS-Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE)		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten zu <i>Baseline</i>; Anzahl an Patienten, die über die gesamte Studiendauer in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>a: LS-Mean und LS-Mean Differenz geschätzt aus <i>Repeated-Measurements</i>-Modell mit Termen für die Behandlungsgruppe, die Werte zu <i>Baseline</i>, Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe.</p> <p>b: Faktoren für Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion wurden dem Modell hinzugefügt, um den p-Wert für die Interaktion zu berechnen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC im Vergleich Placebo + SoC nimmt die eGFR bei Patienten < 65 Jahre im Placebo + SoC-Arm stärker ab, hingegen bei Patienten ≥ 65 Jahre nimmt sie stärker im Dapagliflozin + SoC-Arm ab. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten < 65 Jahre statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter in Bezug auf die Veränderung der eGFR auszugehen.

*Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels*

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels wurde für die Subgruppenkategorien Region und eGFR III ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (Region:  $p = 0,0351$ ; eGFR III:  $p = 0,0234$ ).

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Region (<math>p = 0,0351</math>)<sup>b</sup></b>							
Nordamerika	1.000	66 (6,6)	1,67	1.001	87 (8,7)	2,23	0,76 [0,55; 1,05] 0,1009
Südamerika	361	9 (2,5)	0,67	322	29 (9,0)	2,50	0,26 [0,12; 0,55] 0,0001
Asien/Pazifik	404	21 (5,2)	1,37	422	25 (5,9)	1,58	0,89 [0,50; 1,58] 0,6800
Europa	1.197	53 (4,4)	1,13	1.209	86 (7,1)	1,84	0,65 [0,46; 0,92] 0,0151
<b>Subgruppenkategorie eGFR III (<math>p = 0,0256</math>)<sup>b</sup></b>							
< 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	606	44 (7,3)	1,89	659	48 (7,3)	1,93	1,00 [0,66; 1,52] 0,9933
≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2.355	105 (4,5)	1,15	2.295	179 (7,8)	2,03	0,58 [0,45; 0,73] <0,0001

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).

N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

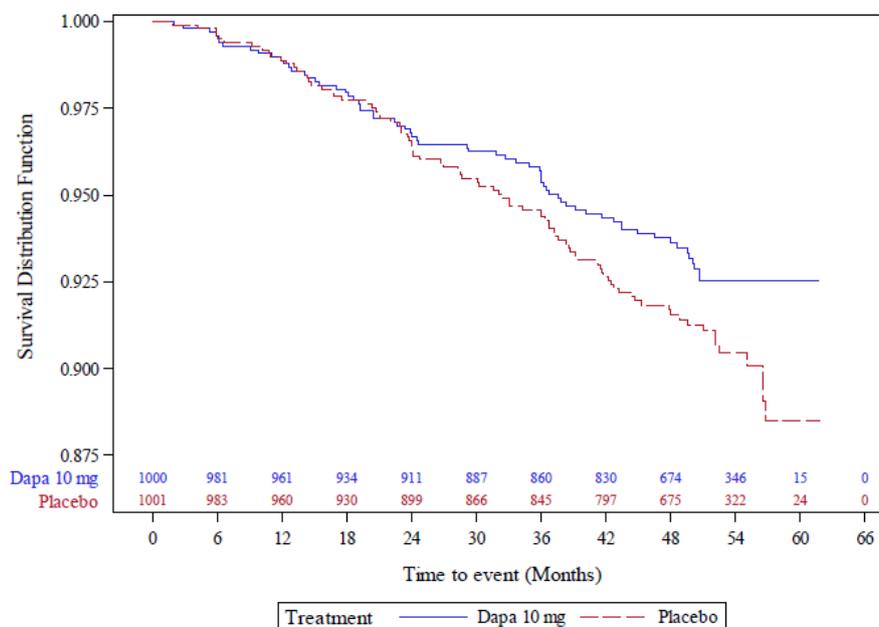
a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels *Cox-Proportional-Hazards-Modell* (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach UACR zu Randomisierung, berechnet.

b: p-Wert für die Interaktion aus dem *Cox-Proportional-Hazards-Modell* mit Faktoren für die relevante Subgruppenvariable, die Behandlungsgruppe und die Interaktion zwischen den Behandlungsarmen und der Subgruppenvariable.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

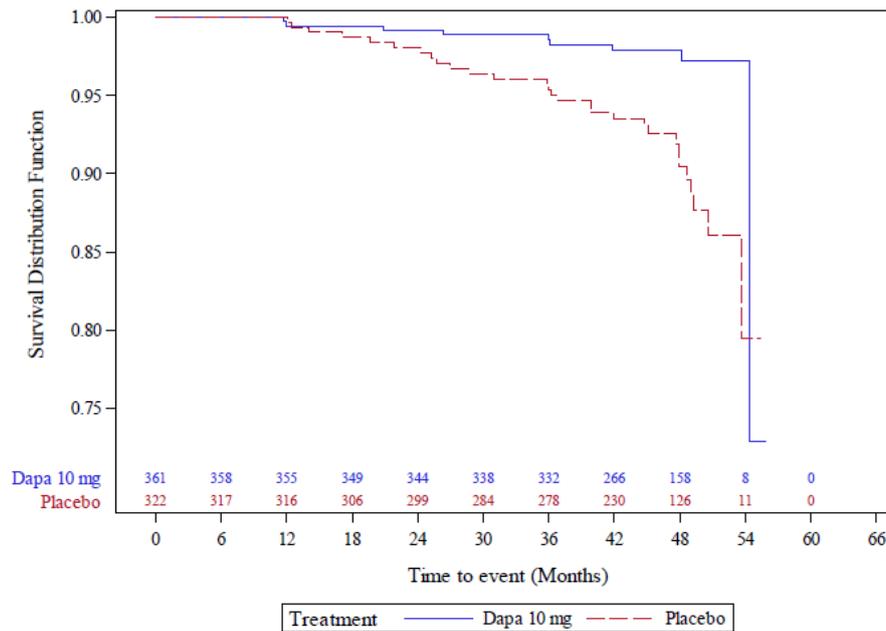
In der Subgruppenkategorie Region sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC eine signifikant bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten der Regionen Südamerika und Europa statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Region in Bezug auf das Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels auszugehen.

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine signifikant bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels auszugehen.



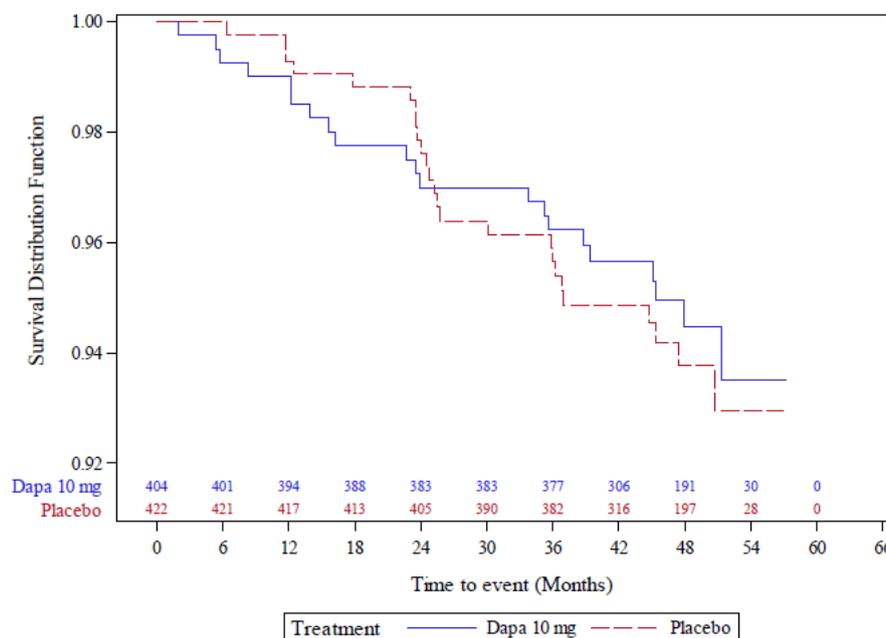
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie Region – Nordamerika



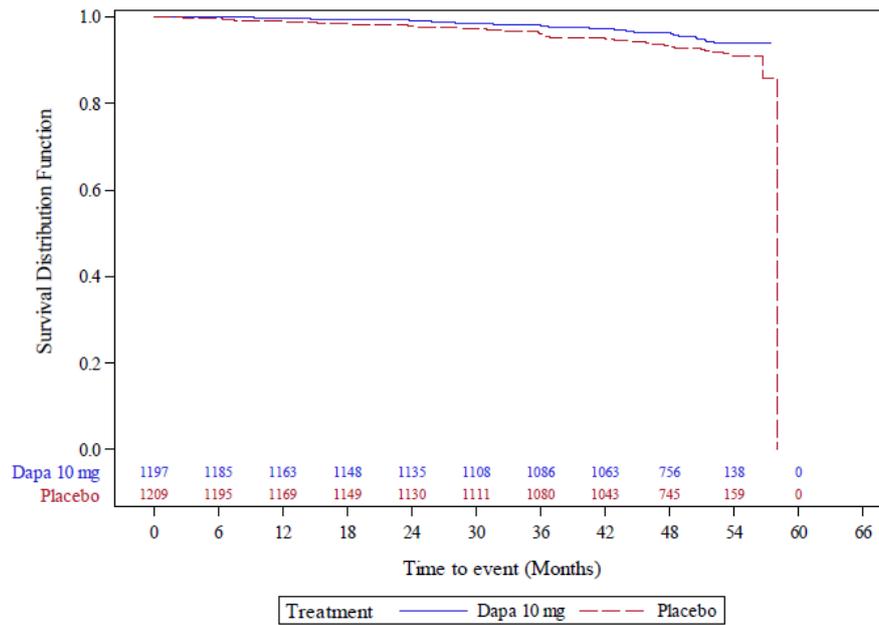
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie Region – Südamerika



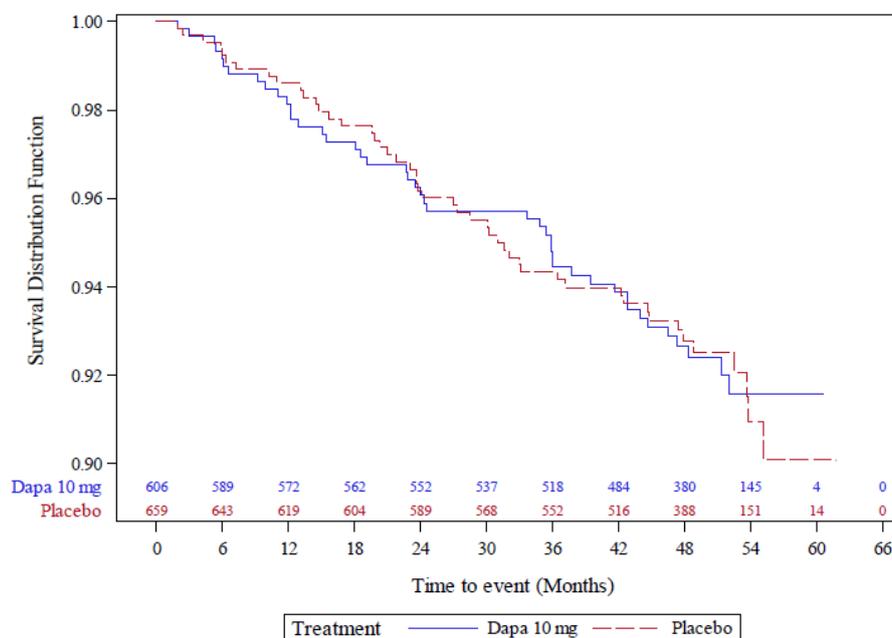
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie Region – Asien/Pazifik



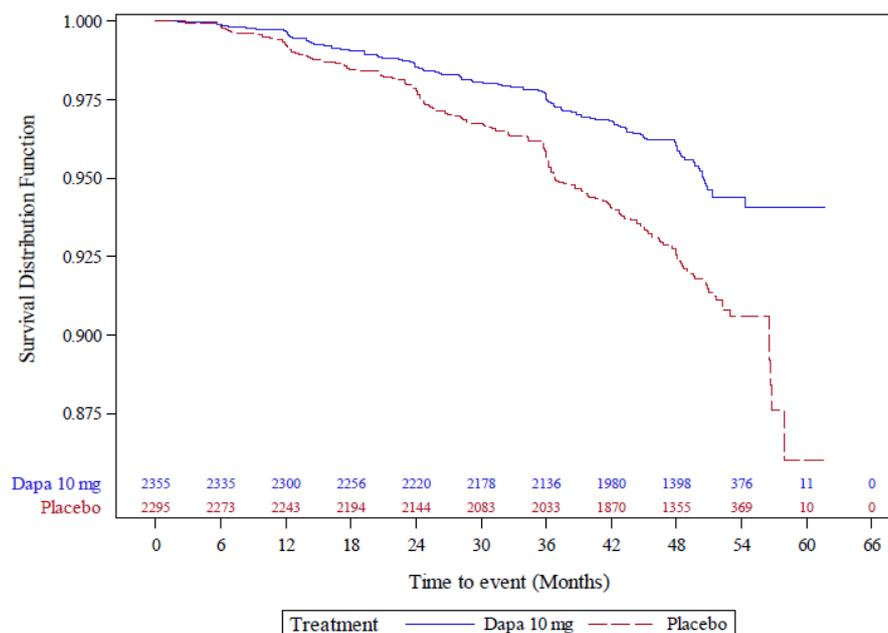
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie Region – Europa



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR III – < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR III –  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

*Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> wurden für die Subgruppenkategorien eGFR II und eGFR III Belege auf eine Effektmodifikation identifiziert (eGFR II: p = 0,0318; eGFR III: p = 0,0074).

Tabelle 4-180: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p < 0,05) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels in Kombination mit einer eGFR von  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

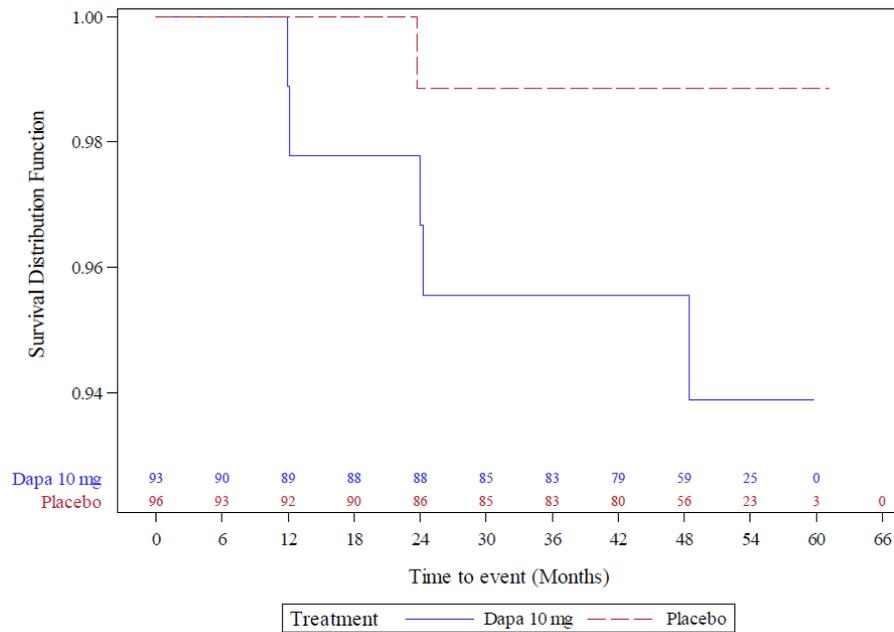
Studie DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (p = 0,0318)<sup>b</sup></b>							
< 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	93	5 (5,4)	1,37	96	1 (1,0)	0,27	4,11 [0,46; 36,76] 0,1705
$\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2.868	57 (2,0)	0,51	2.858	117 (4,1)	1,05	0,50 [0,36; 0,68] < 0,0001

Studie DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie eGFR III (p = 0,0074)<sup>b</sup></b>							
< 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	606	19 (3,1)	0,81	659	17 (2,6)	0,67	1,15 [0,59; 2,23] 0,6800
≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2.355	43 (1,8)	0,46	2.295	101 (4,4)	1,13	0,42 [0,30; 0,60] < 0,0001
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).  N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach UACR zu Randomisierung, berechnet.  b: p-Wert für die Interaktion aus dem <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> mit Faktoren für die relevante Subgruppenvariable, die Behandlungsgruppe und die Interaktion zwischen den Behandlungsarmen und der Subgruppenvariable.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine signifikant bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant.

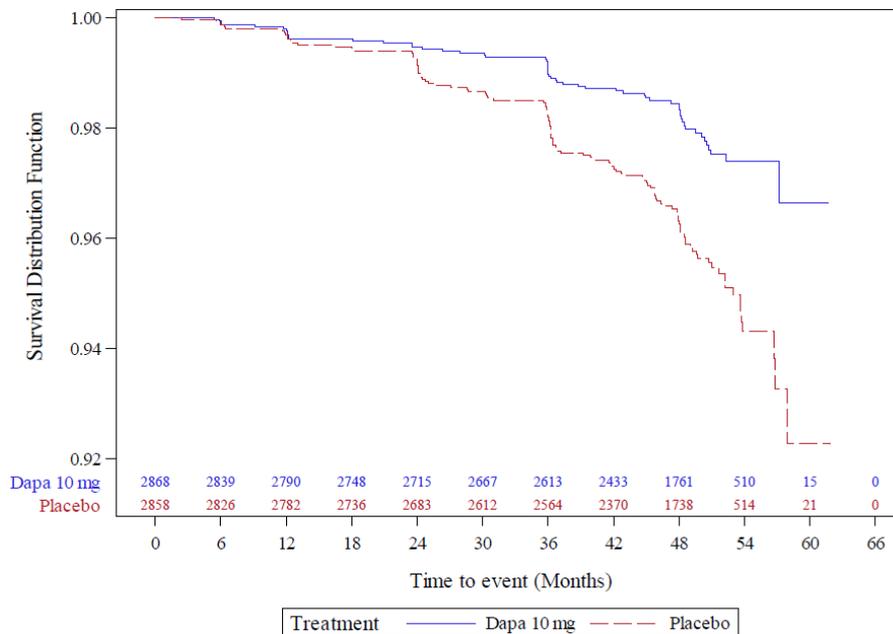
Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels auszugehen.

Auch bezüglich der Subgruppenkategorie eGFR III sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC bei einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine signifikant bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels auszugehen.



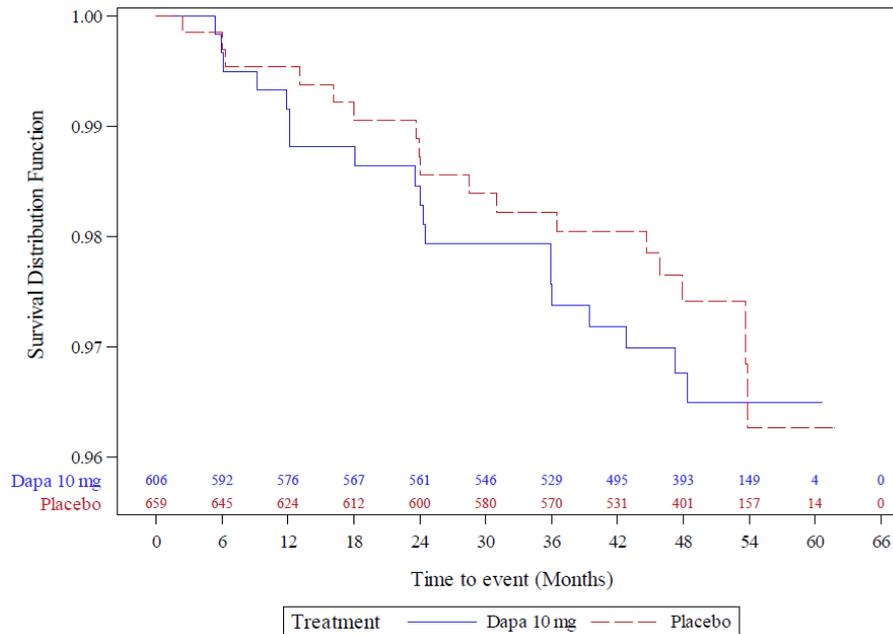
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR I – < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



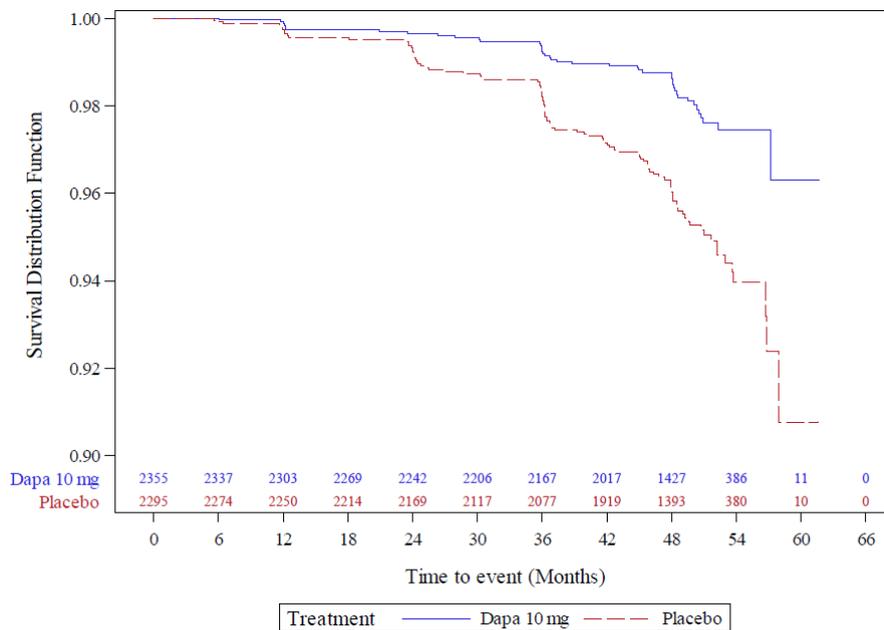
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR I – ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR II – < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156)

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 – Subgruppenkategorie eGFR II – ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

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

Tabelle 4-181: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität für die CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>f</sup>
<b>Morbidität</b>								
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>								
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	0,7917	0,5691	0,8060	0,9932	0,7153	0,8163	0,1275	0,5453
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	0,9788	0,7382	0,9794	0,9968	0,9613	0,7641	0,1971	0,8046
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod)	0,8164	0,7188	0,5673	0,0953	0,2998	0,6132	0,7381	0,9258
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	0,4921	0,7660	0,6730	0,2710	0,4190	0,7863	0,6271	0,9333

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	0,6774	0,7061	0,5542	0,3364	0,9975	0,5525	0,6986	0,9380
Zeit bis zur ESRD	0,6364	0,8992	0,6340	0,3424	0,4421	0,9561	0,3883	0,8684
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	0,9986	0,9976	NE	1,000	0,9982	0,9975	0,9986	0,9981
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	0,6378	0,8992	0,6383	0,3428	0,4446	0,9575	0,3886	0,8709
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
<b>Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität</b>								
Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	0,6511	0,5440	0,3262	0,3130	0,9412	0,3179	0,4871	0,1515
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	0,2626	<b>0,0150</b>	0,5745	0,1539	0,6780	0,4668	0,6931	0,2712
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>								
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	0,6835	0,3194	0,4660	0,9894	0,8561	0,0802	0,3754	0,4693
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,6952	0,2587	0,6362	0,9204	0,8668	0,1079	0,7778	0,1398
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	0,5184	0,1418	0,8381	0,4039	0,9976	0,4063	0,3961	0,8636

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	<b>0,0459</b>	0,8274	0,4040	0,4070	0,2673	0,1467	0,3522	0,9164
<b>Gesamthospitalisierungen</b>								
Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung geführt haben	0,3744	0,9719	0,8717	0,5681	0,4494	0,1661	0,8618	0,8051
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).                      Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt.                      a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn                      b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre                      c: Männlich vs. weiblich                      d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere                      e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.                      f: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      h: &lt; 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg                      i: Ja vs. Nein                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität*Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels*

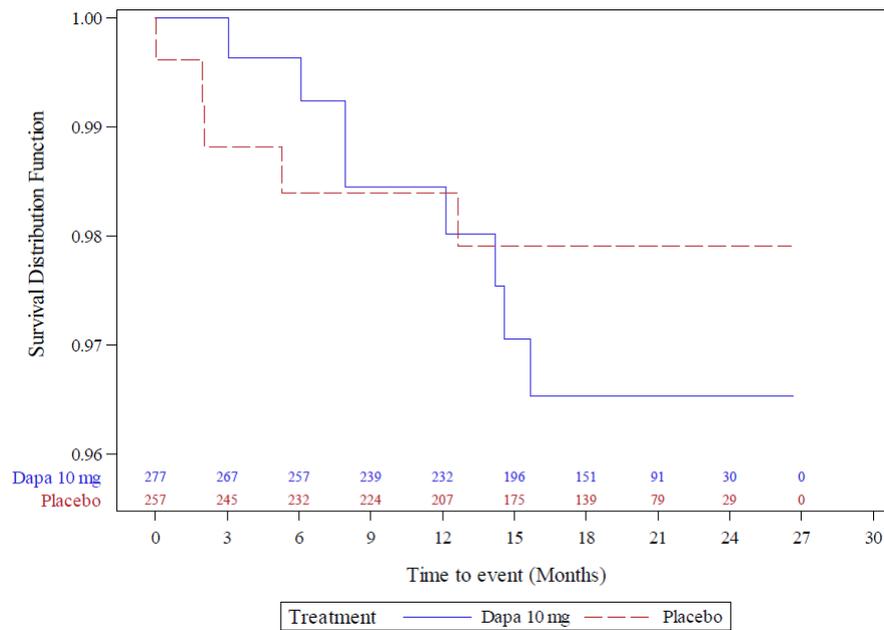
Bezüglich der Zeit bis zum Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels wurde für die Subgruppenkategorie Geschlecht ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0150$ ).

Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Geschlecht (<math>p = 0,0150</math>)<sup>b</sup></b>							
Männlich	685	9 (1,3)	0,96	707	31 (4,4)	3,27	0,30 [0,14; 0,62] 0,0006
Weiblich	277	8 (2,9)	2,01	257	5 (1,9)	1,38	1,43 [0,47; 4,40] 0,5263

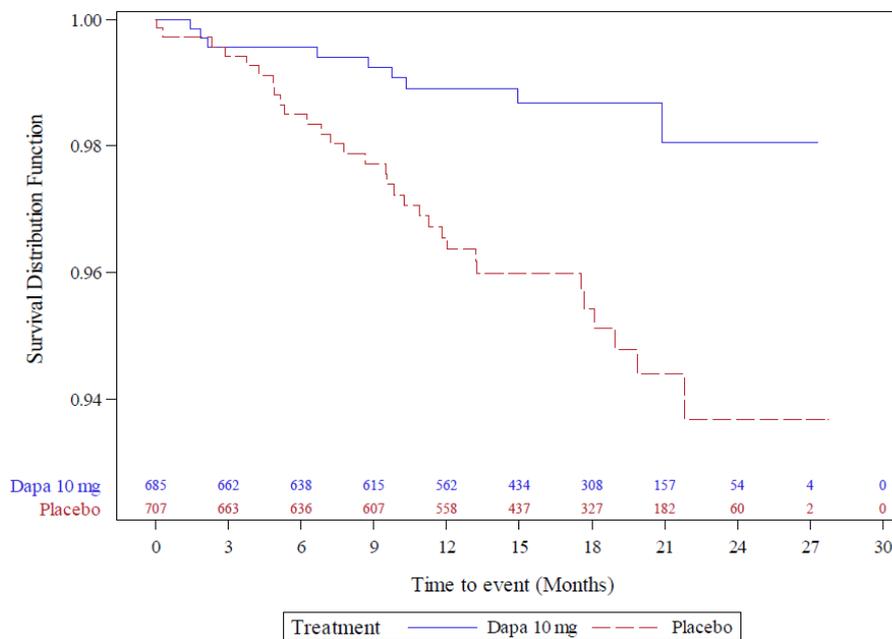
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).  
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  
a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels *Cox-Proportional-Hazards-Modell* (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach T2DM zu Randomisierung und adjustiert bezüglich der eGFR zu *Baseline* berechnet.  
b: p-Wert für die Interaktion aus dem *Cox-Proportional-Hazards-Modell* stratifiziert nach T2DM zu Randomisierung mit Faktoren für eGFR zu *Baseline*, die relevante Subgruppenvariable, die Behandlungsgruppe und die Interaktion zwischen den Behandlungsarmen und der Subgruppenvariable.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Geschlecht sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu mit Placebo + SoC bei männlichen Patienten eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei männlichen Patienten statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Geschlecht in Bezug auf das Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels auszugehen



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF – Subgruppenkategorie Geschlecht – Weiblich



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF – Subgruppenkategorie Geschlecht – Männlich

Veränderung der kardiovaskulären Morbidität*Zeit bis zum ersten Schlaganfall*

Bezüglich der Zeit bis ersten Schlaganfall wurde für die Subgruppenkategorie Alter ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0459$ ).

Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event- rate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p = 0,0459</math>)<sup>b</sup></b>							
≤ 65 Jahre	235	2 (0,9)	0,59	247	8 (3,2)	2,29	0,27 [0,06; 1,26] 0,0738
> 65 Jahre	727	20 (2,8)	1,90	717	15 (2,1)	1,46	1,30 [0,67; 2,54] 0,4382

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).

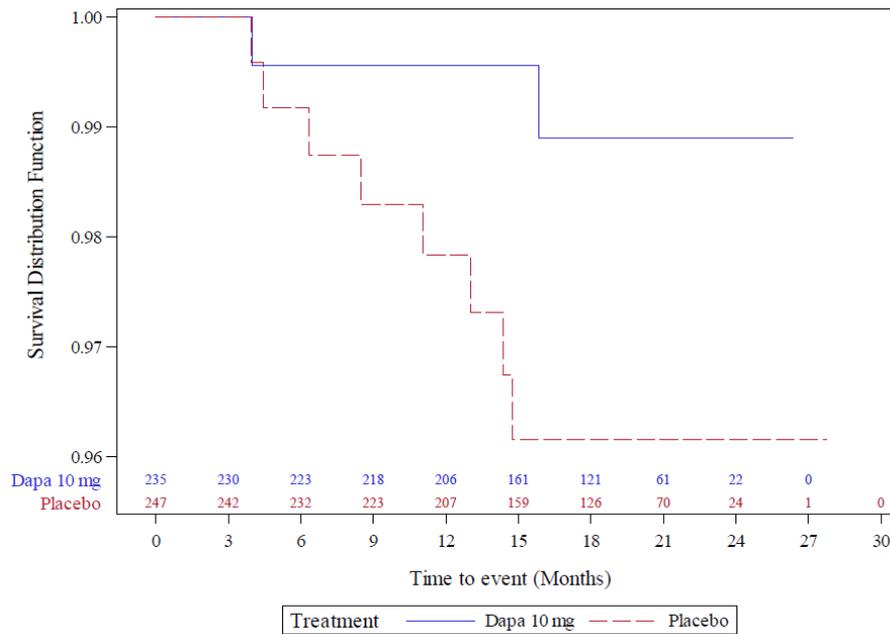
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels *Cox-Proportional-Hazards-Modell* (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach T2DM zu Randomisierung und adjustiert bezüglich der eGFR zu *Baseline* berechnet.

b: p-Wert für die Interaktion aus dem *Cox-Proportional-Hazards-Modell* stratifiziert nach T2DM zu Randomisierung mit Faktoren für eGFR zu *Baseline*, die relevante Subgruppenvariable, die Behandlungsgruppe und die Interaktion zwischen den Behandlungsarmen und der Subgruppenvariable.

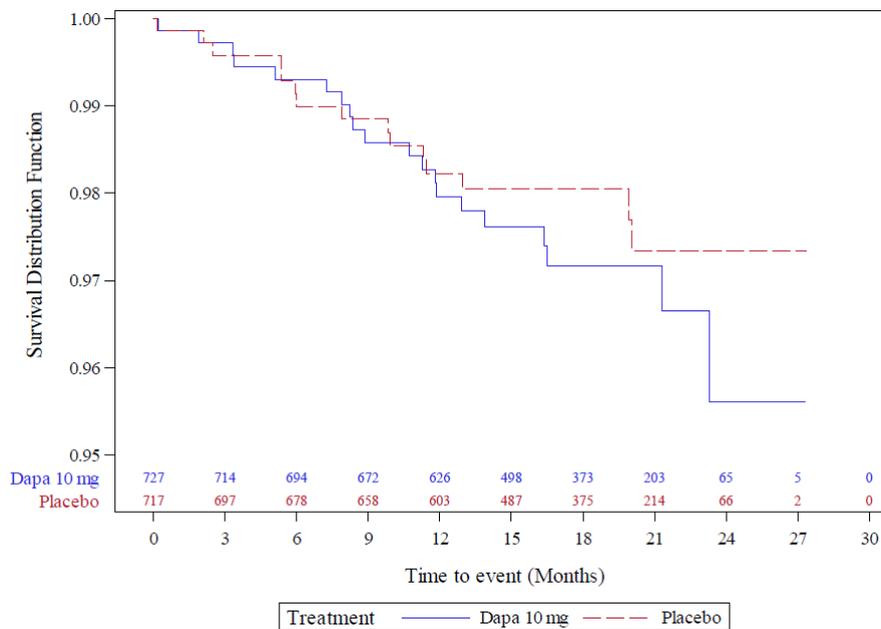
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC bei einem Alter ≤ 65 Jahre eine bessere Effektivität. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch nicht signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter in Bezug auf das Auftreten eines Schlaganfalls auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF– Subgruppenkategorie Alter – ≤ 65 Jahre



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF– Subgruppenkategorie Alter – > 65 Jahre

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

Tabelle 4-184: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität für die IPD Metaanalyse

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	UACR <sup>h</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>i</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>j</sup>	T2DM <sup>k</sup>
<b>Morbidität</b>										
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>										
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	0,0982	0,6517	0,4878	0,4898	0,7303	0,9963	<b>0,0176</b>	0,7043	0,1007	0,9482
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	0,0909	0,3566	0,1606	0,3393	0,8576	0,6286	<b>0,0227</b>	0,3371	0,1980	0,7826
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod)	0,5960	0,3786	0,6962	0,9238	<b>0,0425</b>	0,0760	0,7580	0,3014	0,4187	0,7852

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

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	UACR <sup>h</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>i</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>j</sup>	T2DM <sup>k</sup>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	0,3113	0,6072	0,4912	0,1429	0,1159	<b>0,0478</b>	0,5847	0,1389	0,5446	0,7415
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	0,6836	0,2209	0,8995	0,9385	<b>0,0150</b>	0,1690	0,7347	0,2238	0,6462	0,9118
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	0,5192	NE	NE	NE	0,5366	0,5039	1,0000	NE	0,9977	NE
Zeit bis zur ESRD	0,6403	0,4248	0,2717	<b>0,0325</b>	<b>0,0333</b>	<b>0,0066</b>	0,5415	0,0865	0,6651	0,9804
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	0,6597	0,2852	0,5519	0,3493	0,0533	0,2787	0,4744	0,2160	0,7719	0,5406
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	0,1836	0,3349	0,5422	0,1499	0,0835	<b>0,0057</b>	0,9164	0,0591	0,4531	0,5490
<b>Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität</b>										
Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i>	<b>0,0374</b>	0,7770	0,0687	0,8238	0,4713	0,0693	NE	0,7540	0,3683	0,5712

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

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	UACR <sup>h</sup>	Systemischer Blutdruck <sup>i</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>j</sup>	T2DM <sup>k</sup>
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>										
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	0,3966	0,1776	0,0626	0,9173	0,1904	0,1499	0,3152	0,6400	0,7104	0,4785
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,6298	0,3035	0,1786	0,8365	0,1362	0,2114	0,6236	0,4389	0,4202	0,3334
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	0,0914	0,5494	0,3741	0,6684	0,5460	0,8186	0,9084	0,7949	0,8335	0,5949
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	0,2144	0,6340	0,1905	0,1943	0,4796	0,4488	0,8657	0,5517	0,3159	0,7450
<b>Gesamthospitalisierungen</b>										
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache	0,3595	0,9347	0,5933	0,3922	0,1008	0,1969	0,0527	0,5686	0,9799	0,4389

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

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	UACR <sup>h</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>i</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>j</sup>	T2DM <sup>k</sup>
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).                      Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt.                      a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn.                      b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre                      c: Männlich vs. weiblich                      d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere                      e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.                      f: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      g: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      h: &lt; 30 mg/g vs. ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g vs. &gt; 300 mg/g (Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.)                      i: &lt; 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg                      j: Ja vs. Nein                      k: Ja vs. Nein                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Veränderung der renalen Morbidität

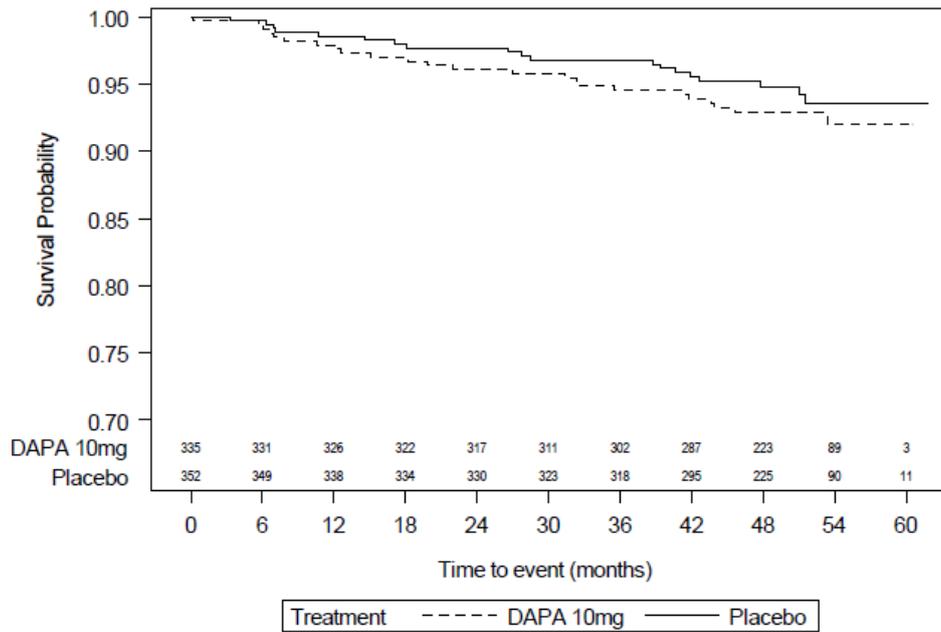
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0176$ ).

Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

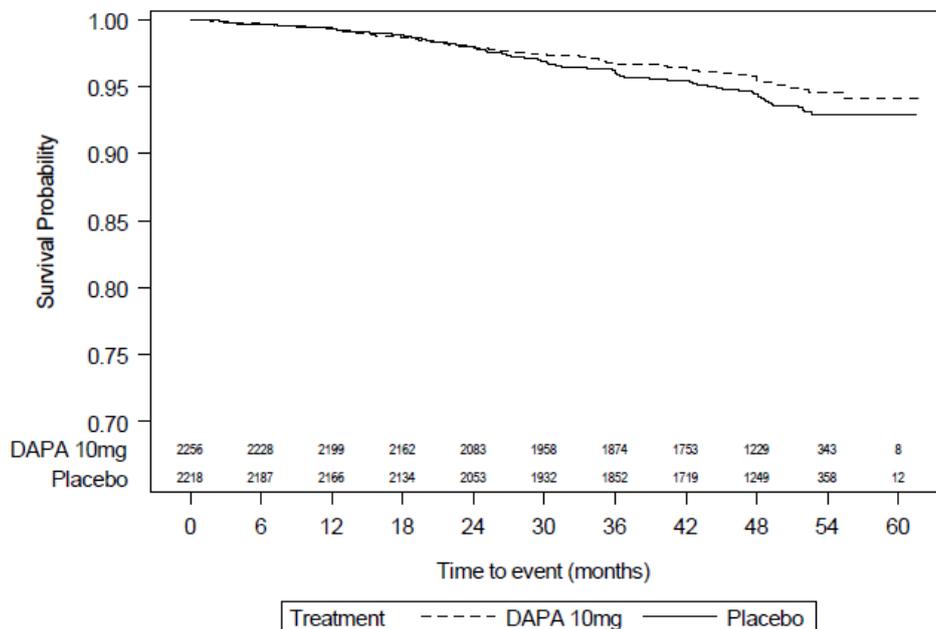
IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0176</math>)<sup>b, c</sup></b>							
< 30 mg/g	335	24 (7,2)	1,79	352	19 (5,4)	1,36	1,31 [0,72; 2,40] 0,3759
$\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g	2.256	99 (4,4)	1,17	2.218	125 (5,6)	1,49	0,78 [0,60; 1,01] 0,0642
> 300 mg	2.506	233 (9,3)	3,83	2.522	380 (15,1)	6,42	0,60 [0,51; 0,70] < 0,0001
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).  N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.  b: Der Subgruppen-Interaktionsterm basiert auf demselben Modell mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten.  c: Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR  $\geq 30$ -300 mg/g und > 300 mg/g eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR > 300 mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod auszugehen.



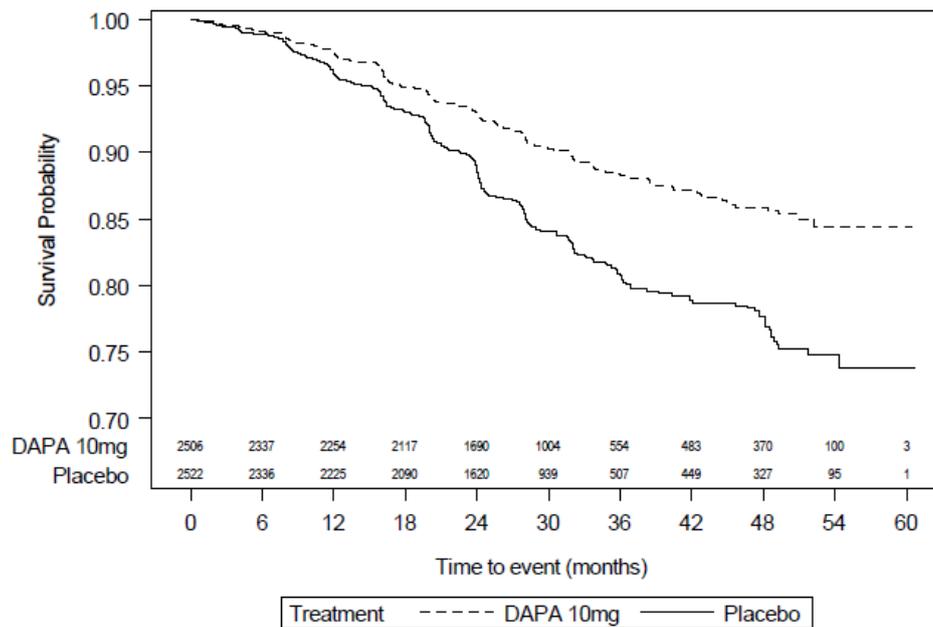
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $< 30$  mg/g



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

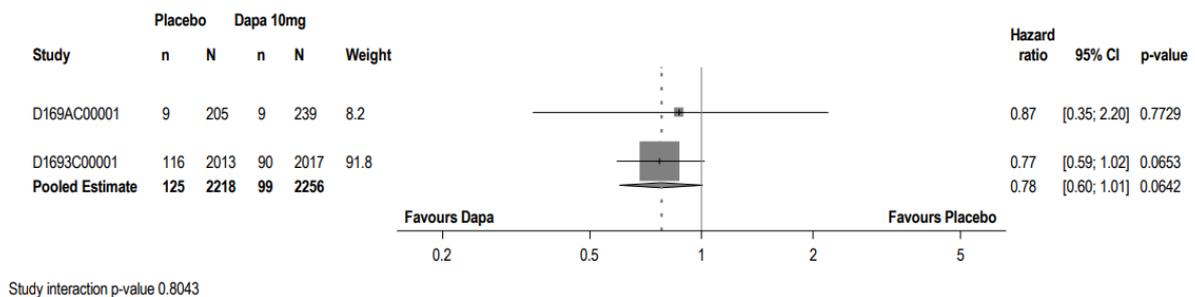
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $\geq 30$ - $\leq 300$  mg/g



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

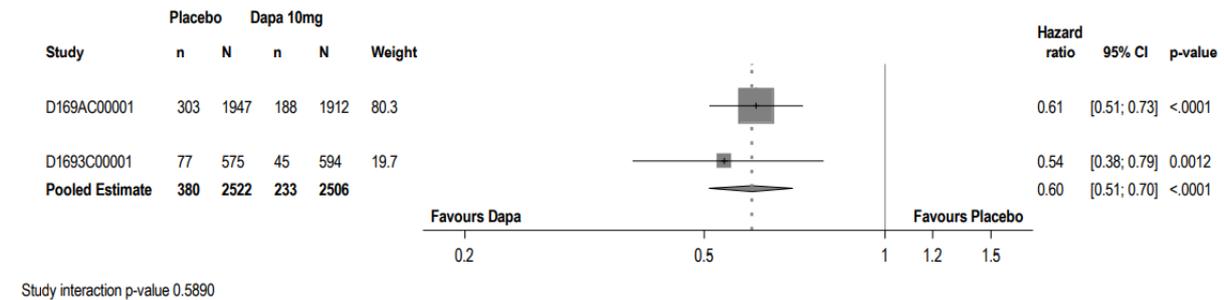
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR  $> 300$  mg/g

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod wird in der Subgruppenkategorie UACR  $< 30$  mg/g kein Forest Plot dargestellt, da in mindestens zwei Studien keine Ereignisse in beiden Studienarmen aufgetreten sind (5).



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-235: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR  $\geq 30$  –  $\leq 300$  mg/g



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-236: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $> 300$  mg/g

*Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache*

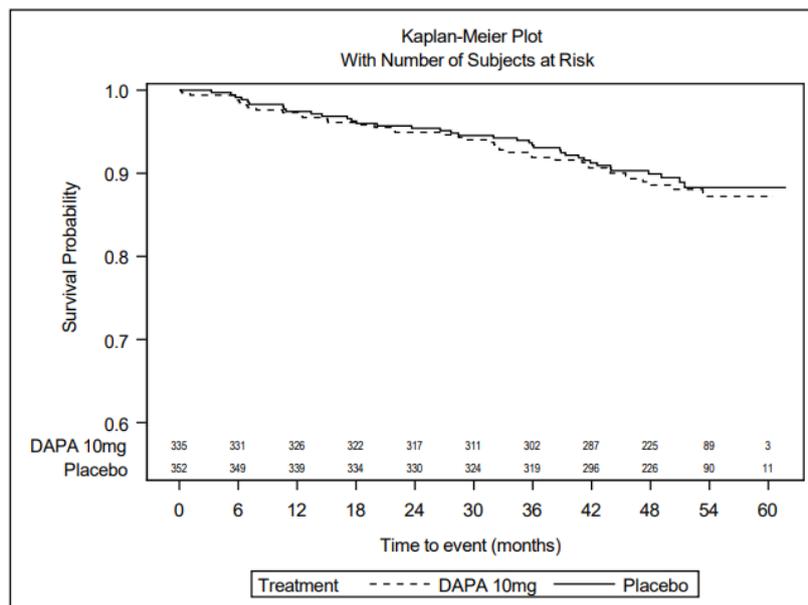
Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0227$ ).

Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0227</math>)<sup>b, c</sup></b>							
< 30 mg/g	335	39 (11,6)	2,91	352	37 (10,5)	2,65	1,10 [0,70; 1,72] 0,6866
$\geq 30$ - $\leq 300$ mg/g	2.256	175 (7,8)	2,06	2.218	230 (10,4)	2,74	0,75 [0,62; 0,92] 0,0046
> 300 mg	2.506	290 (11,6)	4,77	2.522	463 (18,4)	7,80	0,61 [0,52; 0,70] < 0,0001

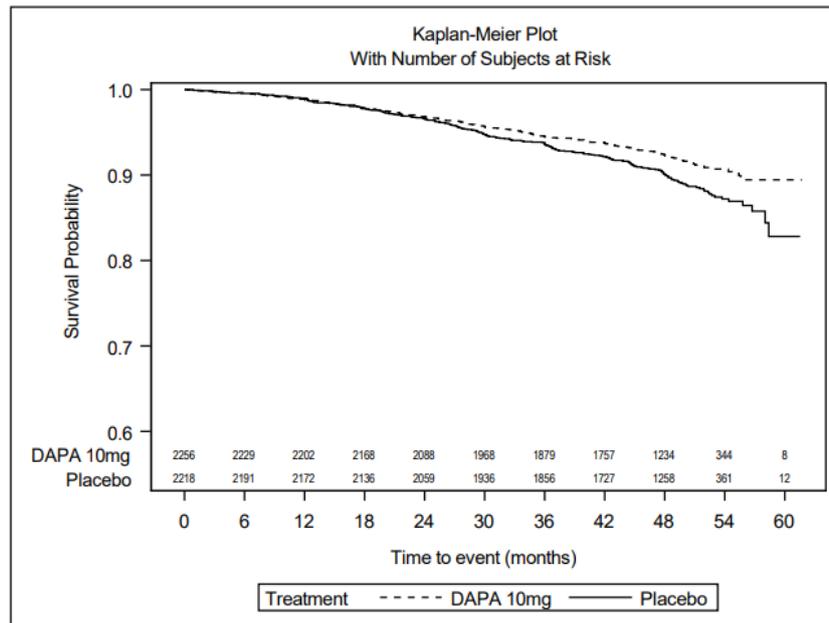
IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).                      N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis                      a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.                      b: Der Subgruppen-Interaktionsterm basiert auf demselben Modell mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten.                      c: Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR  $\geq 30$ -300 mg/g und  $> 300$  mg/g eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR  $\geq 30$ -300 mg/g und  $> 300$  mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache auszugehen.



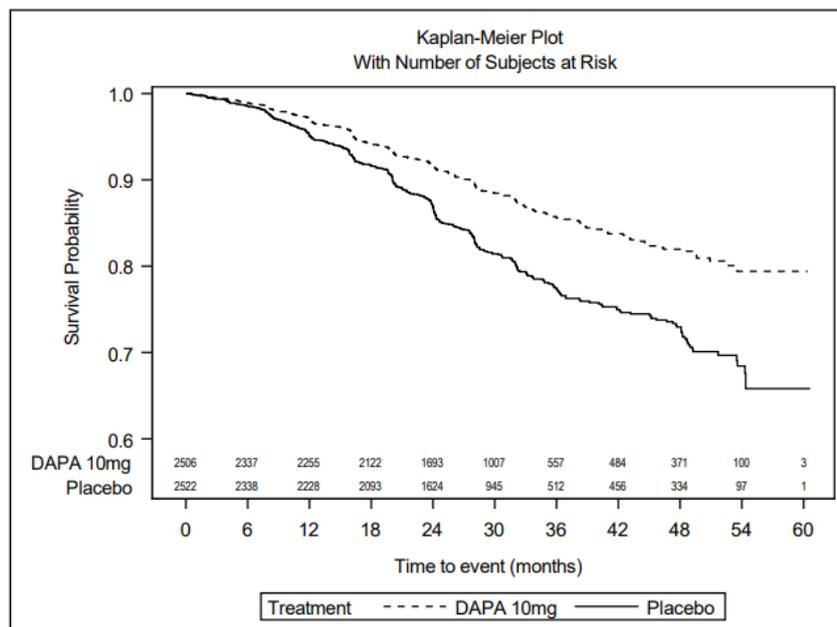
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $< 30$  mg/g



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

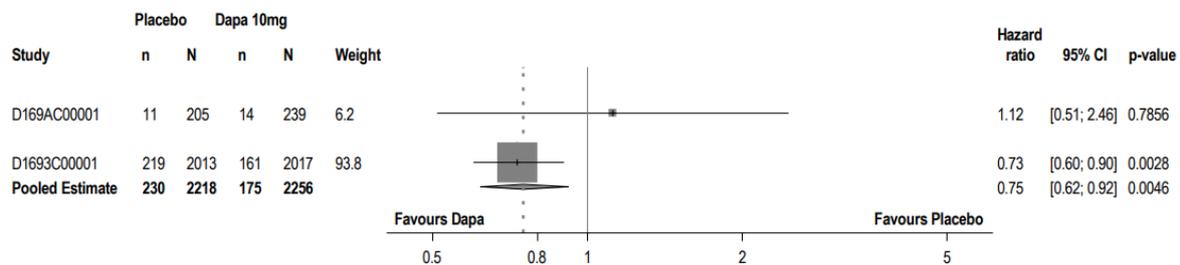
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $\geq 30 - \leq 300$  mg/g



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $> 300$  mg/g

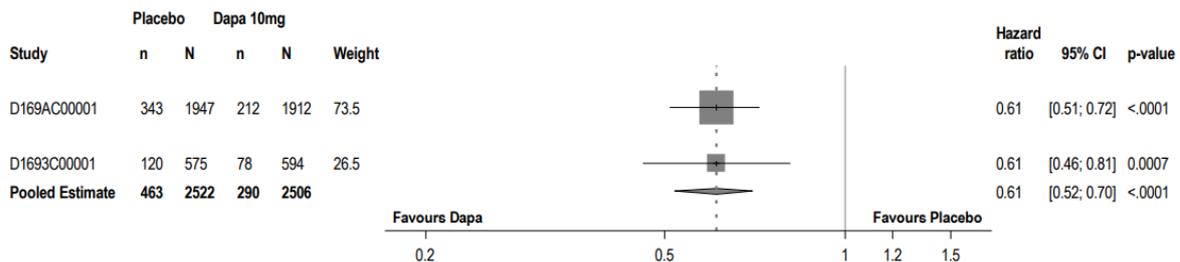
Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renaln Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache wird in der Subgruppenkategorie UACR  $< 30$  mg/g kein Forest Plot dargestellt, da in mindestens zwei Studien keine Ereignisse in beiden Studienarmen aufgetreten sind (5).



Study interaction p-value 0.3146

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-240: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renaln Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR  $\geq 30 \leq 300$  mg/g



Study interaction p-value 0.9770

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-241: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renaln Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR  $> 300$  mg/g

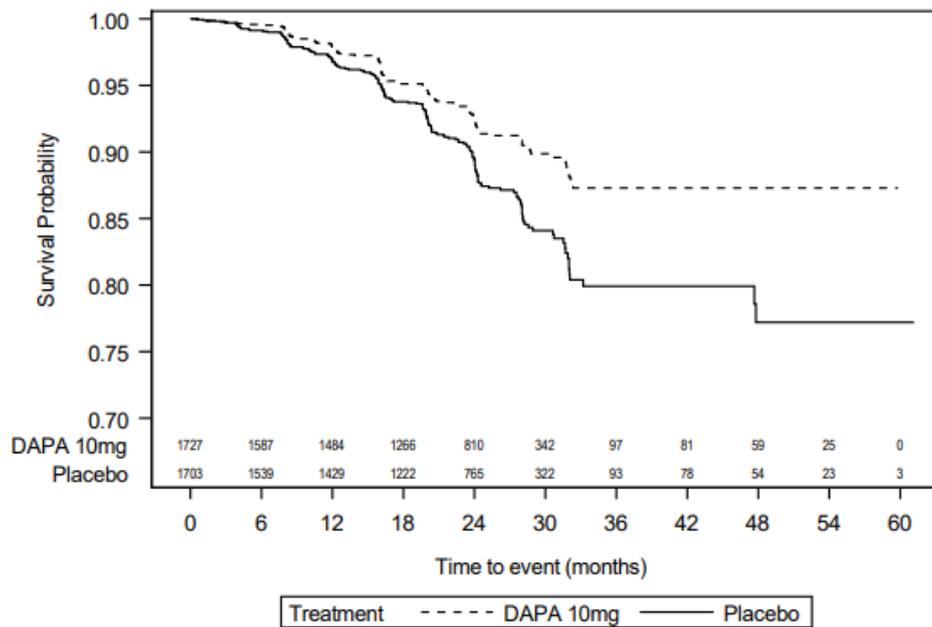
*Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renaln Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod)*

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renaln Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) wurde für die Subgruppenkategorie eGFR I ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0425$ ).

Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

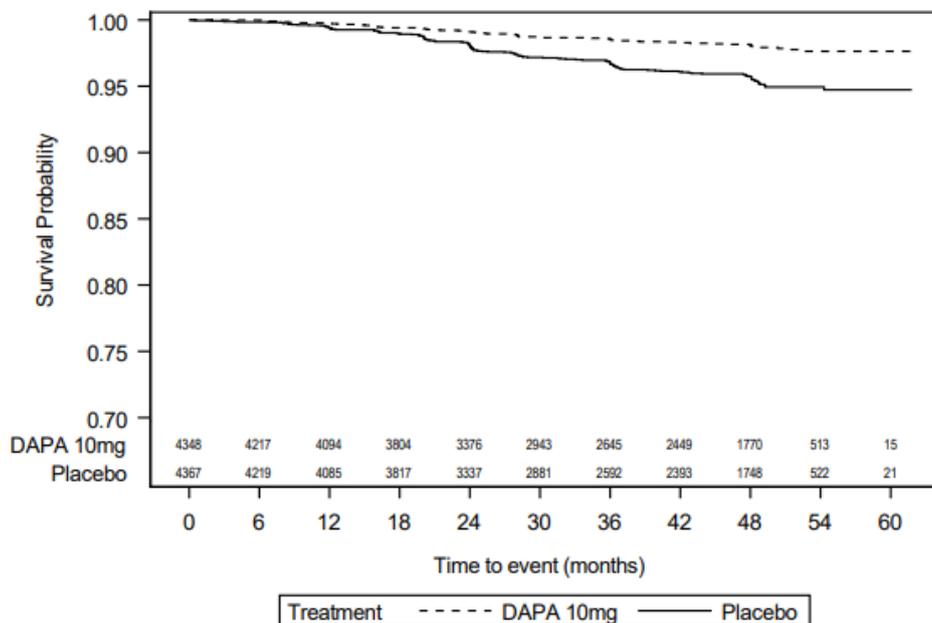
IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,0425</math>)<sup>b</sup></b>							
< 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	1.727	126 (7,3)	3,81	1.703	186 (10,9)	5,86	0,64 [0,51; 0,80] 0,0001
$\geq 45$ mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	4.348	69 (1,6)	0,49	4.367	155 (3,5)	1,12	0,44 [0,33; 0,58] < 0,0001
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).  N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.  b: Der Subgruppen-Interaktionsterm basiert auf demselben Modell mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei Patienten einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine bessere Effektivität. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) auszugehen.



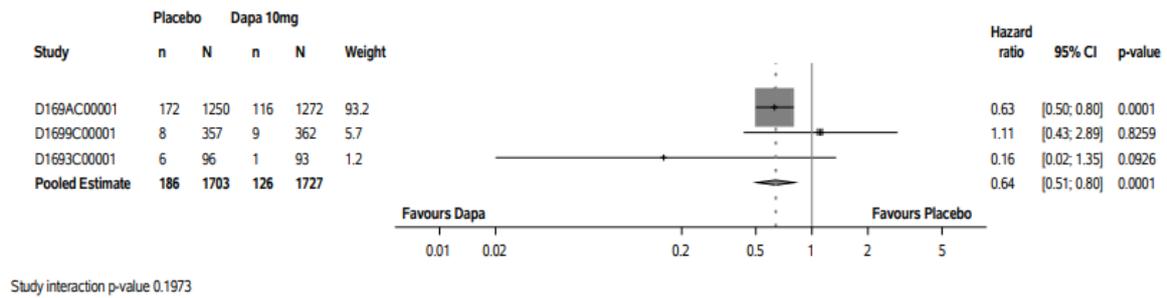
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$



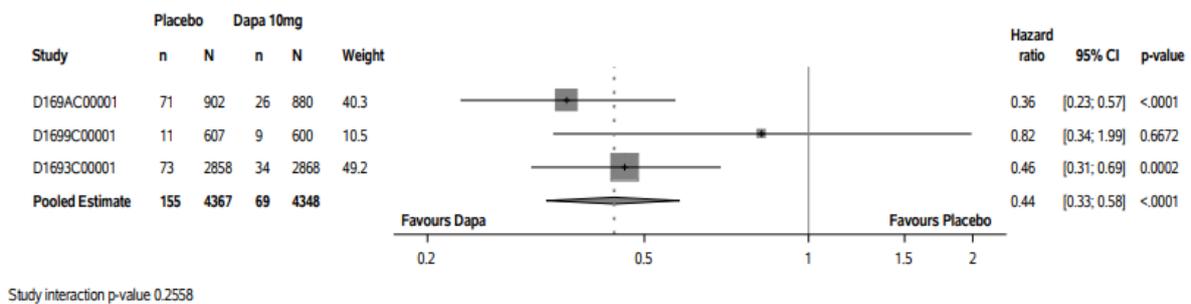
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-244: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-245: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod) aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

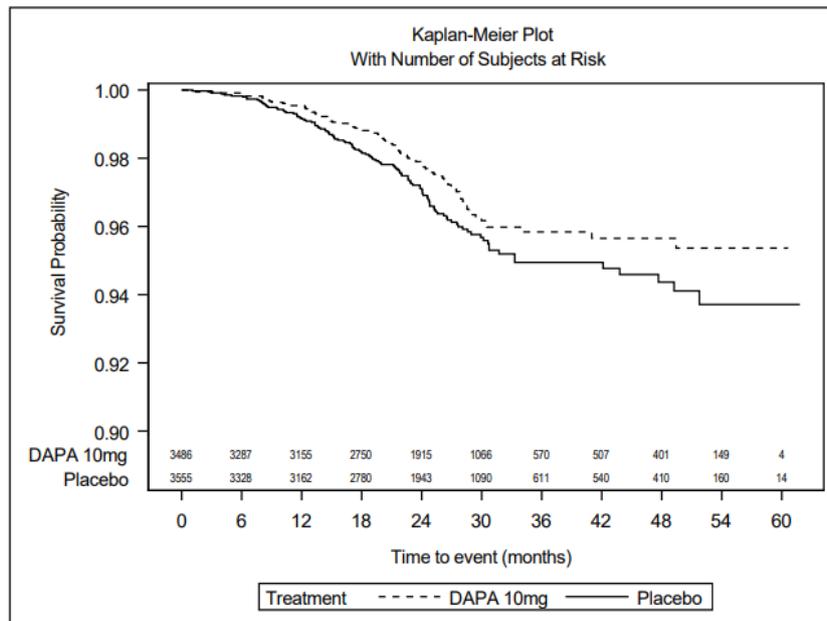
*Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod*

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0478$ ).

Tabelle 4-188: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

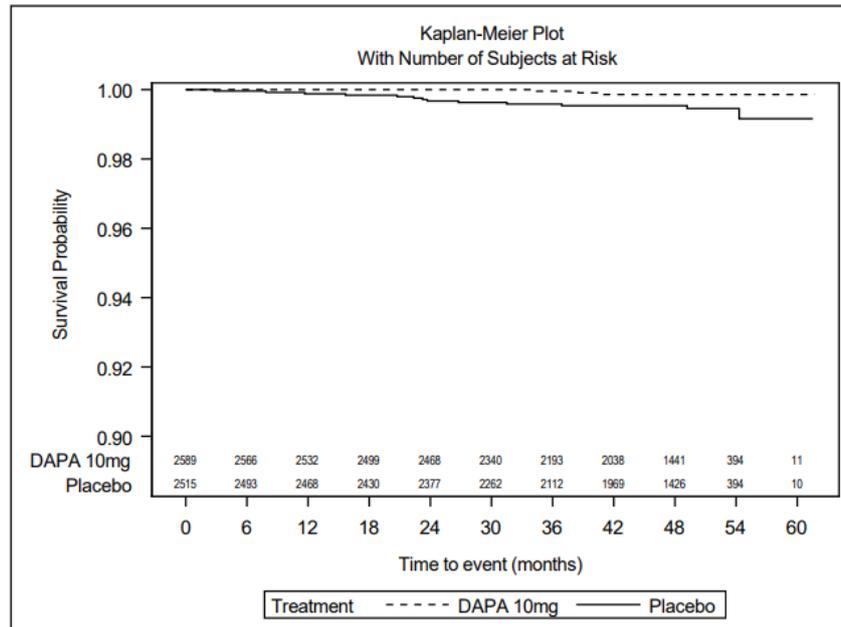
IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0478</math>)<sup>b</sup></b>							
< 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	3.486	90 (2,6)	1,16	3.555	119 (3,3)	1,51	0,75 [0,57; 0,99] 0,0431
≥ 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	2.589	3 (0,1)	0,03	2.515	13 (0,5)	0,14	0,22 [0,06; 0,78] 0,0185
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).  N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.  b: Der Subgruppen-Interaktionsterm basiert auf demselben Modell mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei Patienten einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine bessere Effektivität. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod auszugehen.



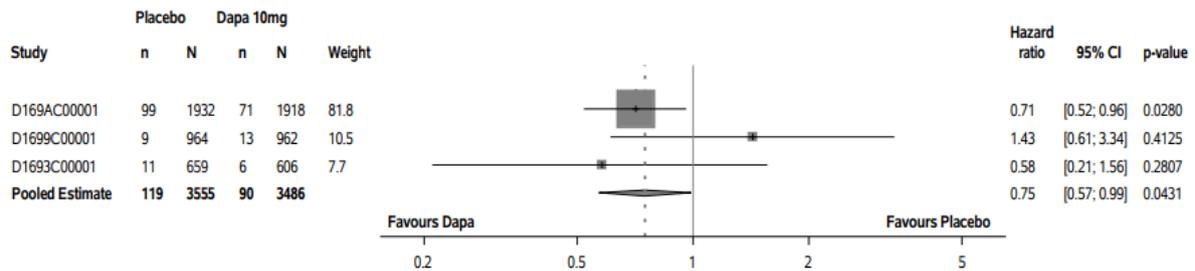
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Study interaction p-value 0.2575

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-248: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Study interaction p-value 0.2533

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-249: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

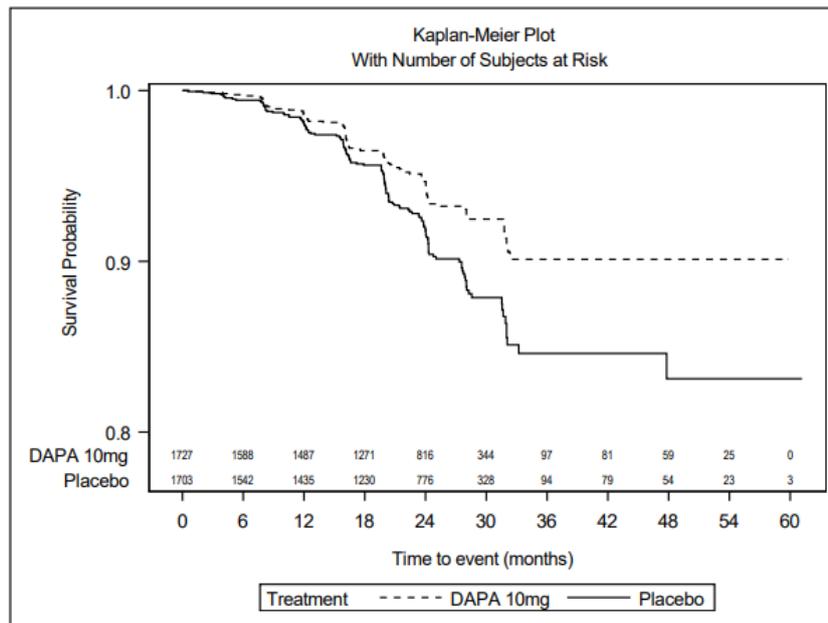
*Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR*

Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR wurde für die Subgruppenkategorie eGFR I ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0150$ ).

Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

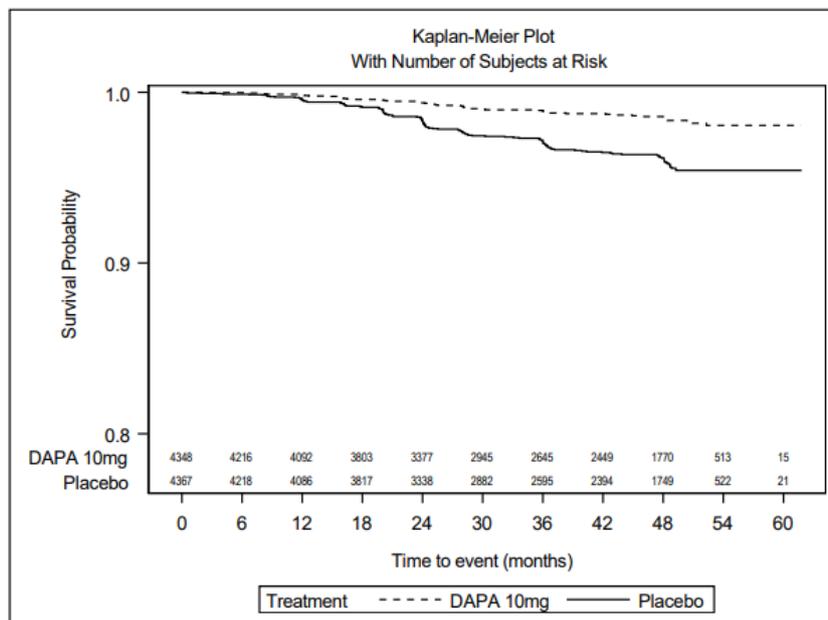
IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,0150</math>)<sup>b</sup></b>							
< 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	1.727	94 (5,4)	2,84	1.703	139 (8,2)	4,35	0,64 [0,49; 0,83] 0,0008
$\geq 45$ mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	4.348	54 (1,2)	0,39	4.367	138 (3,2)	1,00	0,39 [0,28; 0,53] < 0,0001
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet. b: Der Subgruppen-Interaktionsterm basiert auf demselben Modell mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei Patienten einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine bessere Effektivität. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR auszugehen.



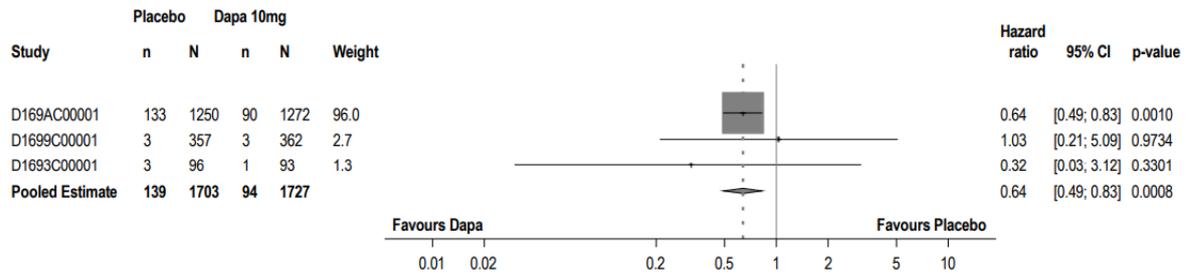
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

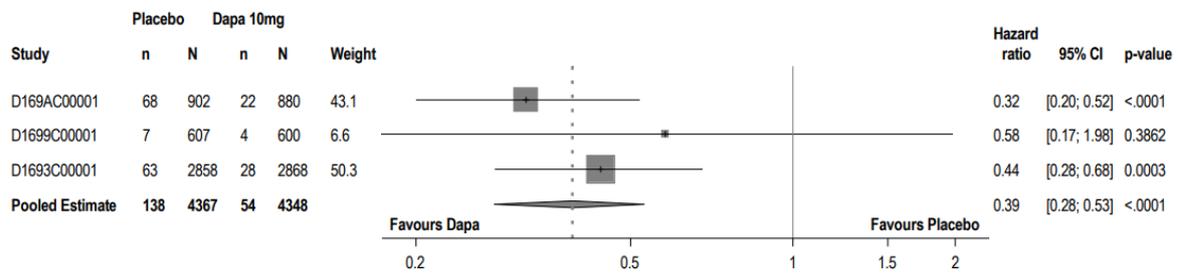
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$



Study interaction p-value 0.7187

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-252: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$



Study interaction p-value 0.5216

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-253: Forest Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

*Zeit bis zur ESRD*

Bezüglich der Zeit bis zur ESRD wurden für die Subgruppenkategorien Region, eGFR I und eGFR II Belege auf eine Effektmodifikation identifiziert (Region:  $p = 0,0325$ ; eGFR I:  $p = 0,0333$ ; eGFR II:  $p = 0,0066$ ).

Tabelle 4-190: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie Region (<math>p = 0,0325</math>)<sup>b</sup></b>							
Latein/ Südamerika	995	37 (3,7)	1,43	965	45 (4,7)	1,87	0,79 [0,51; 1,23] 0,3006
Asien	1.280	40 (3,1)	1,33	1.257	38 (3,0)	1,28	0,98 [0,63; 1,53] 0,9367
Europa	2.262	29 (1,3)	0,43	2.268	48 (2,1)	0,71	0,61 [0,39; 0,97] 0,0379
Nordamerika	1.539	22 (1,4)	0,43	1.580	56 (3,5)	1,11	0,39 [0,24; 0,64] 0,0002
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,0333</math>)<sup>b</sup></b>							
< 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1.727	109 (6,3)	3,28	1.703	139 (8,2)	4,34	0,75 [0,58; 0,96] 0,0229
≥ 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	4.348	19 (0,4)	0,14	4.367	48 (1,1)	0,34	0,40 [0,23; 0,67] 0,0006
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0066</math>)<sup>b</sup></b>							
< 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	3.486	127 (3,6)	1,70	3.555	174 (4,9)	2,28	0,73 [0,58; 0,92] 0,0065
≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2.589	1 (0,0)	0,01	2.515	13 (0,5)	0,14	0,07 [0,01; 0,54] 0,0106

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).

N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels *Cox-Proportional-Hazards-Modell* mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.

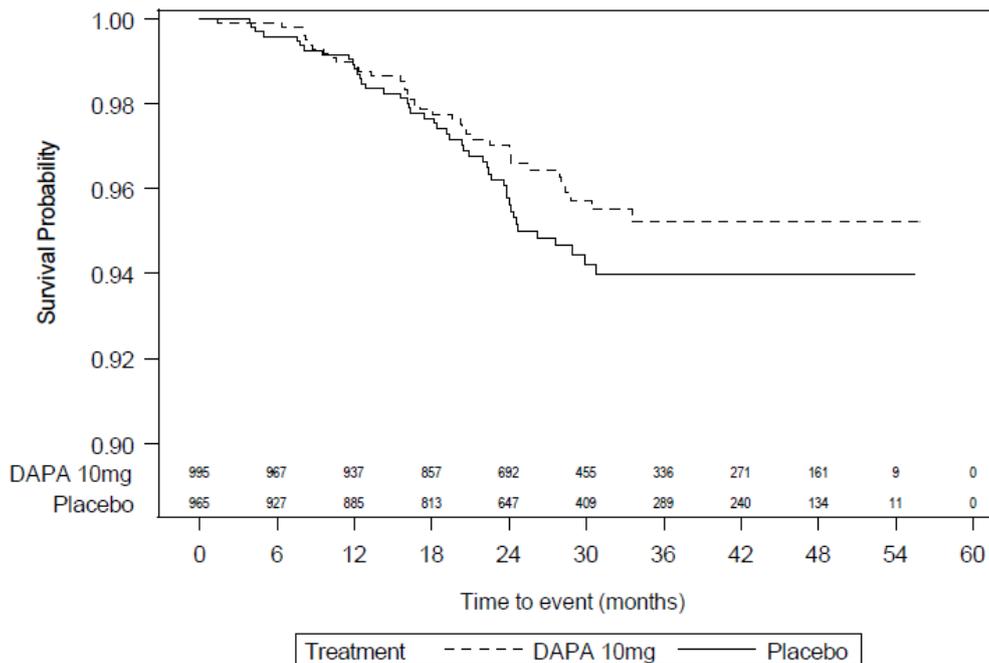
b: Der Subgruppen-Interaktionsterm basiert auf demselben Modell mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Region sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten aus Latein-/Südamerika, Europa und Nordamerika eine signifikant bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten aus Europa und Nordamerika statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Region in Bezug auf Zeit bis zur ESRD auszugehen.

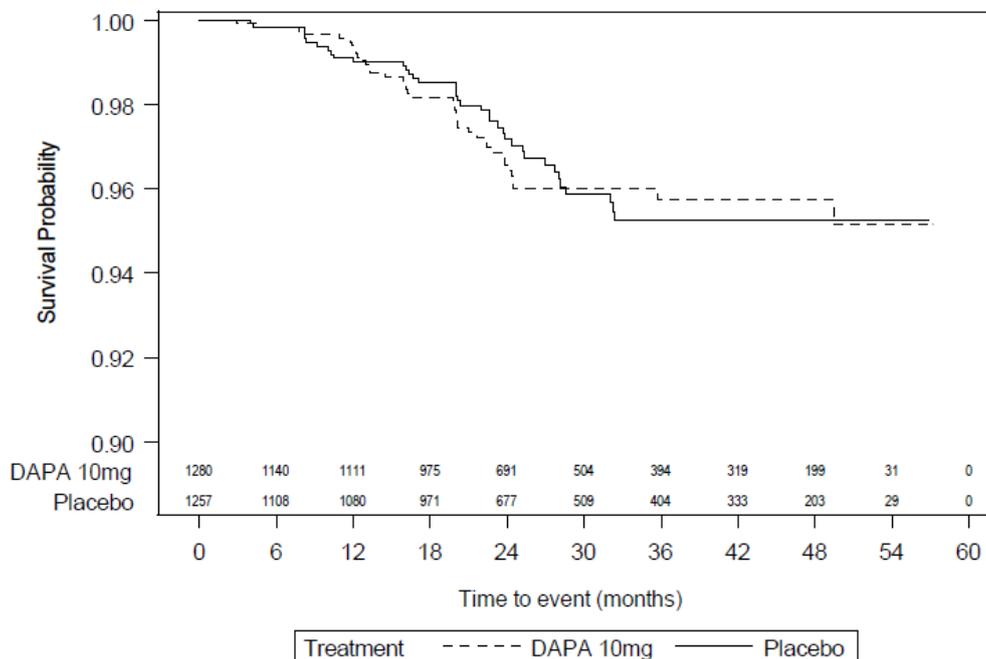
In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten einer eGFR  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  als auch bei Patienten einer eGFR  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  eine bessere Effektivität. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  in Bezug auf die Zeit bis zur ESRD auszugehen.

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten einer eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  als auch bei Patienten einer eGFR  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  eine bessere Effektivität. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  in Bezug auf die Zeit bis zur ESRD auszugehen.



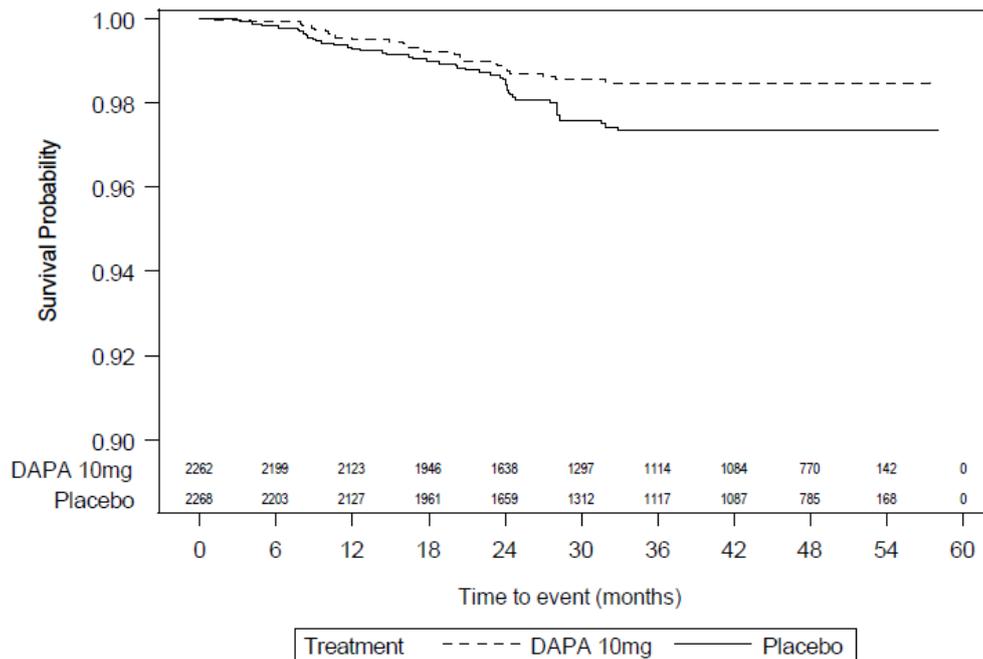
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Latein/Südamerika



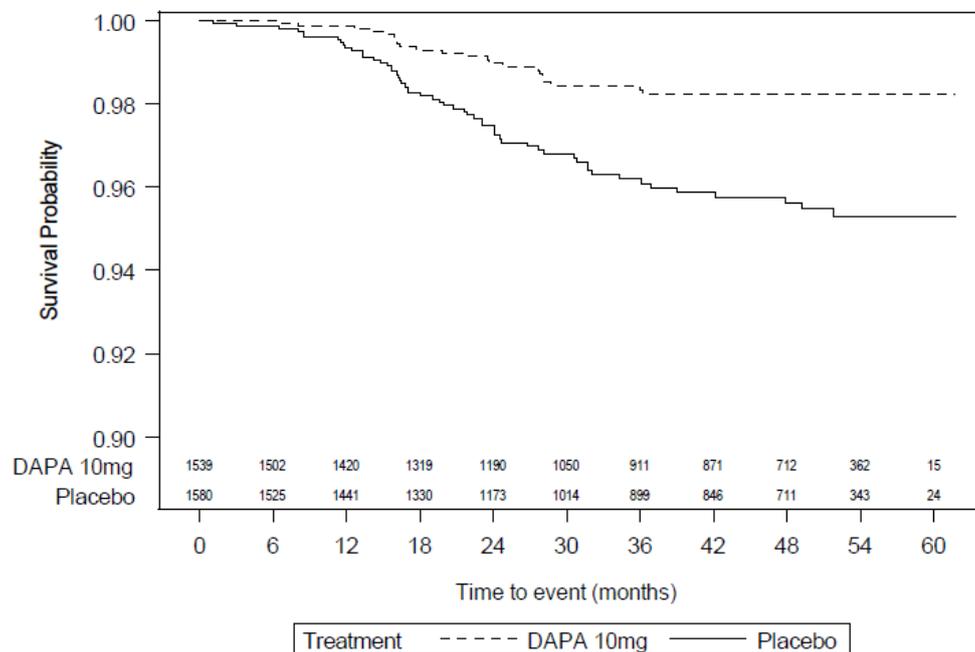
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Asien



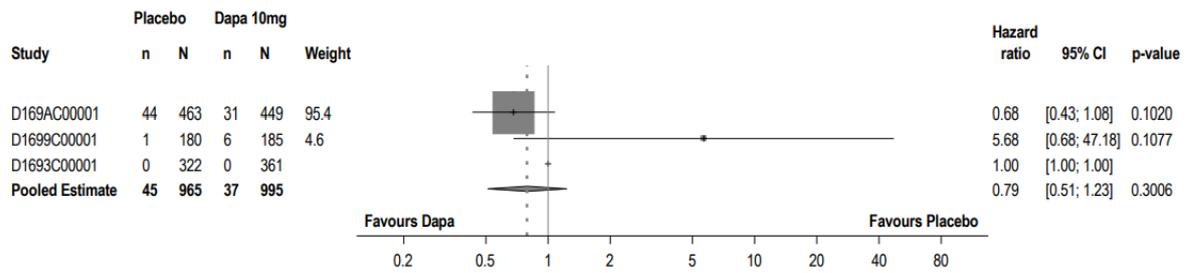
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Europa



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

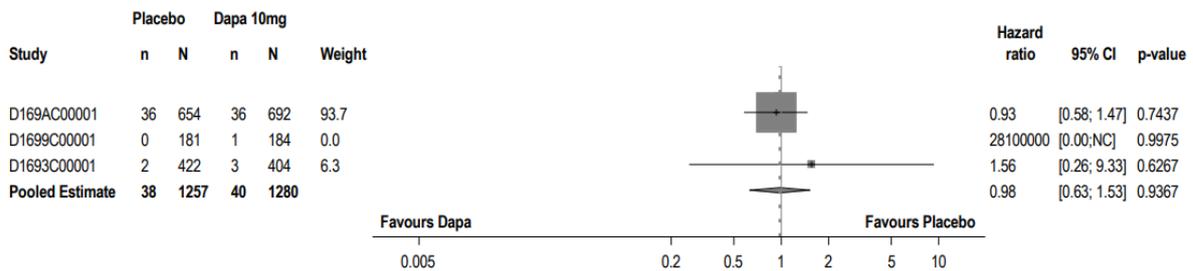
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Nordamerika



Study interaction p-value 0.0843

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

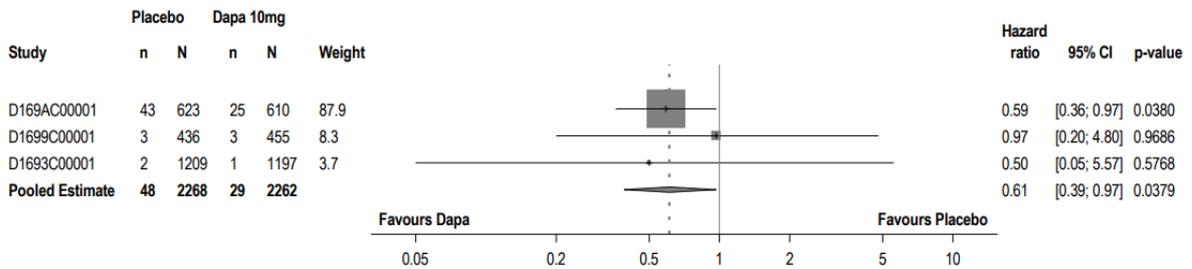
Abbildung 4-258: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Latein/Südamerika



Study interaction p-value 0.5181

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

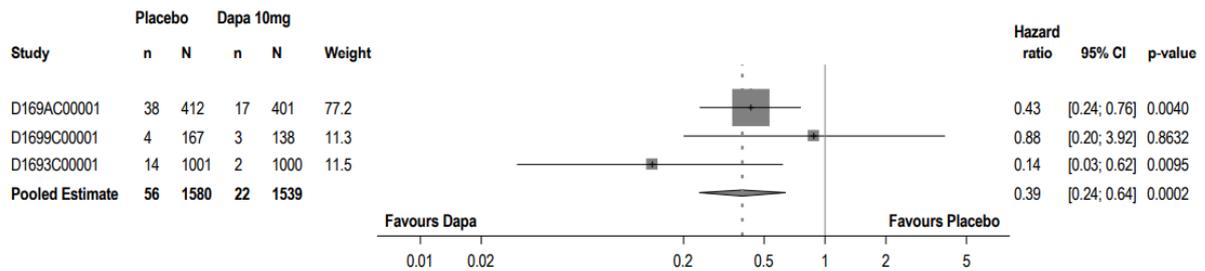
Abbildung 4-259: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Asien



Study interaction p-value 0.8349

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

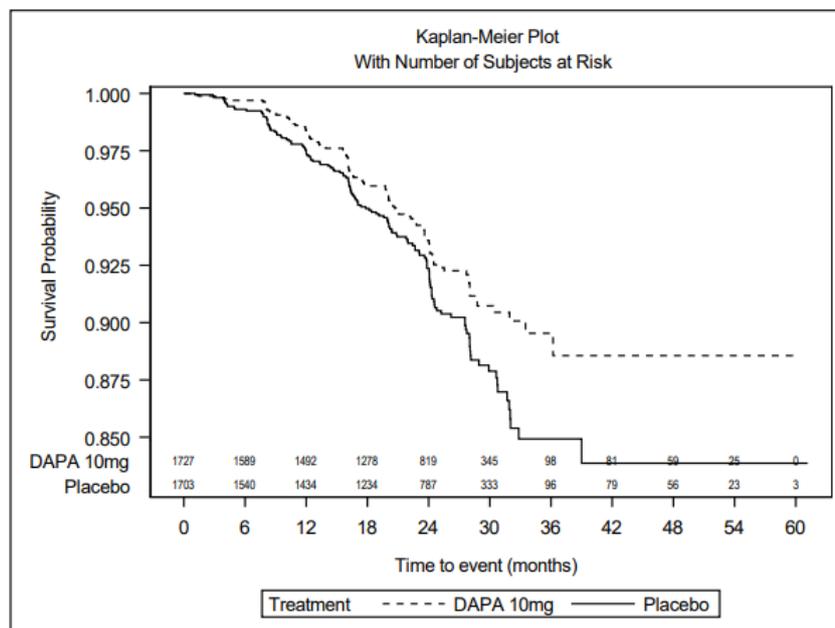
Abbildung 4-260: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Europa



Study interaction p-value 0.1857

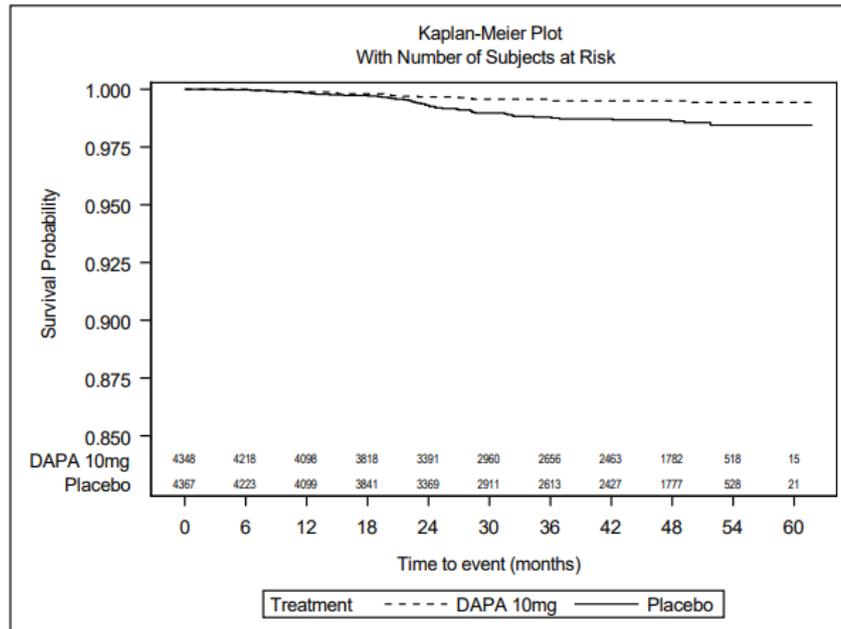
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-261: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Region – Nordamerika



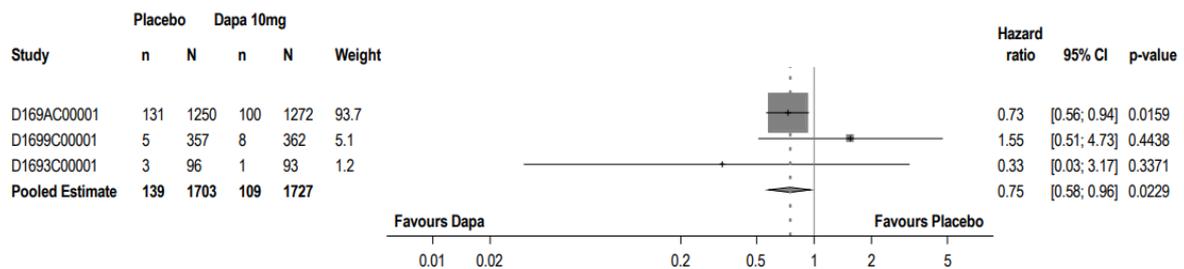
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

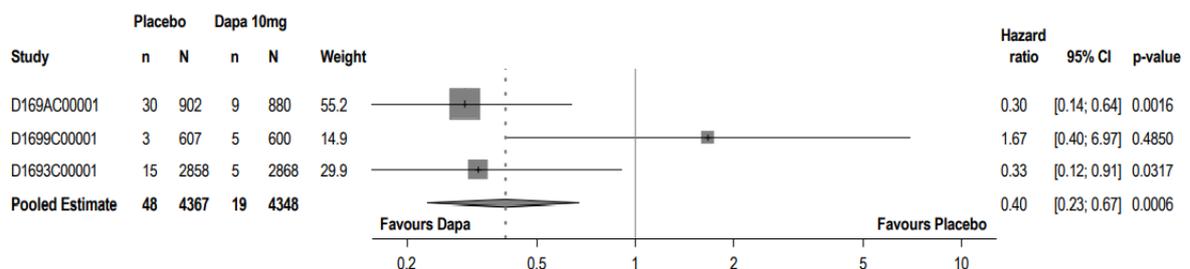
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Study interaction p-value 0.2991

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

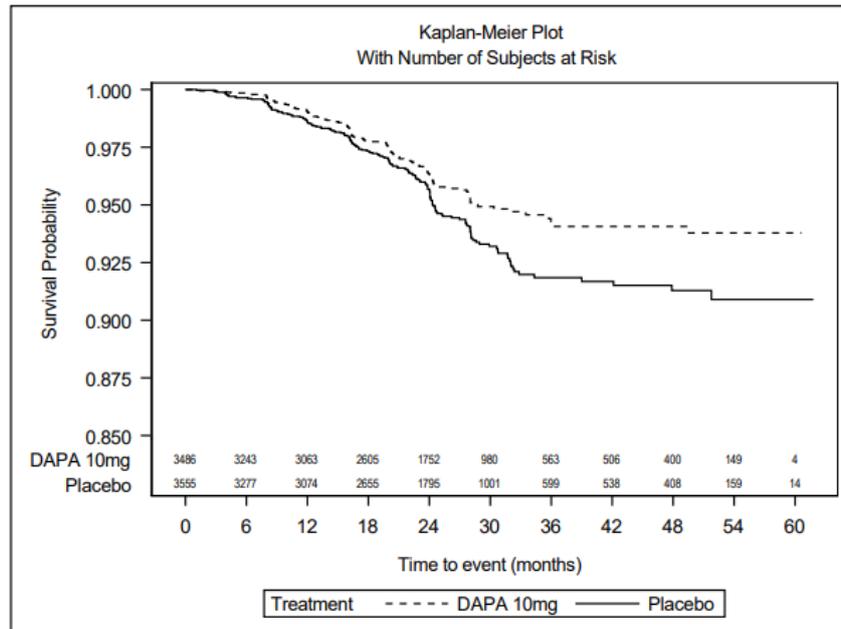
Abbildung 4-264: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Study interaction p-value 0.0750

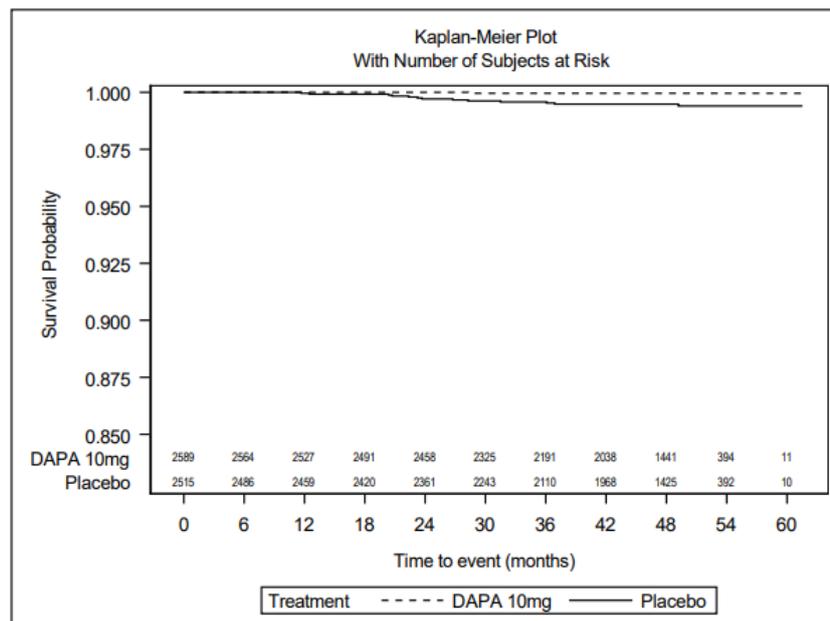
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-265: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



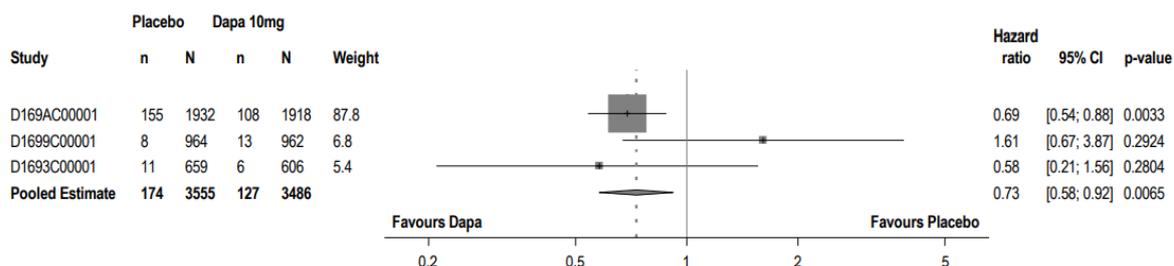
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-266: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-267: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Study interaction p-value 0.1562

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-268: Forest Plot für die Zeit bis zur ESRD aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Für den Endpunkt Zeit bis zur ESRD wird in der Subgruppenkategorie eGFR II  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kein Forest Plot dargestellt, da in mindestens zwei Studien keine Ereignisse in beiden Studienarmen aufgetreten sind (5).

#### Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung

Bezüglich der Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0057$ ).

Tabelle 4-191: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungseffekt HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	N	n (%)	Event-rate/ 100 PJ	
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0057</math>)<sup>b</sup></b>							
< 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	3.486	85 (2,4)	1,09	3.555	112 (3,2)	1,42	0,76 [0,57; 1,00] 0,0517
$\geq 60$ mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	2.589	0 (0,0)	0,0	2.515	10 (0,4)	0,10	0,00 [0,00; NE] 0,9919

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).

NE: Aufgrund der geringen Ereignisse nicht berechenbar.

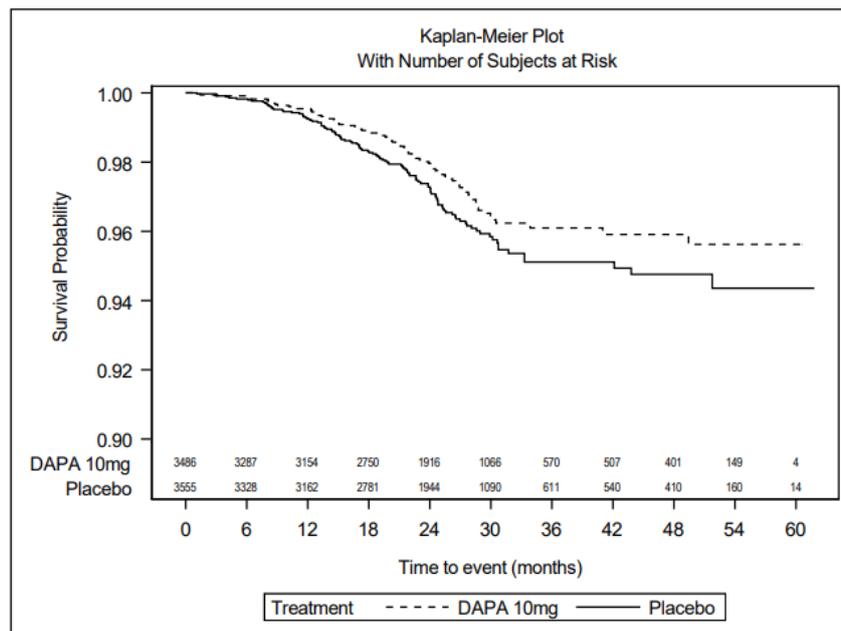
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels *Cox-Proportional-Hazards-Modell* mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.

b: Der Subgruppen-Interaktionsterm basiert auf demselben Modell mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten.

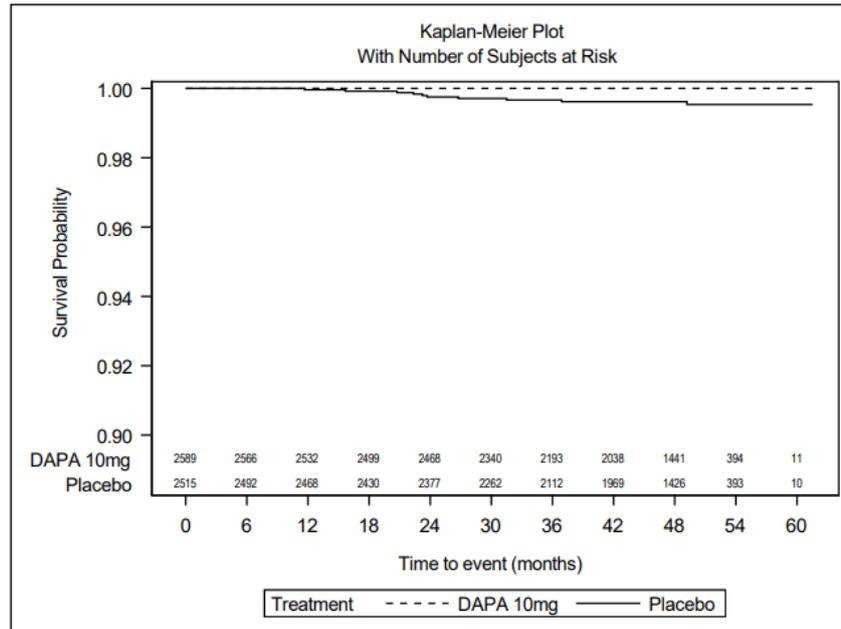
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zeigt dabei im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten einer eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei Patienten einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> eine bessere Effektivität. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf die Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung auszugehen.



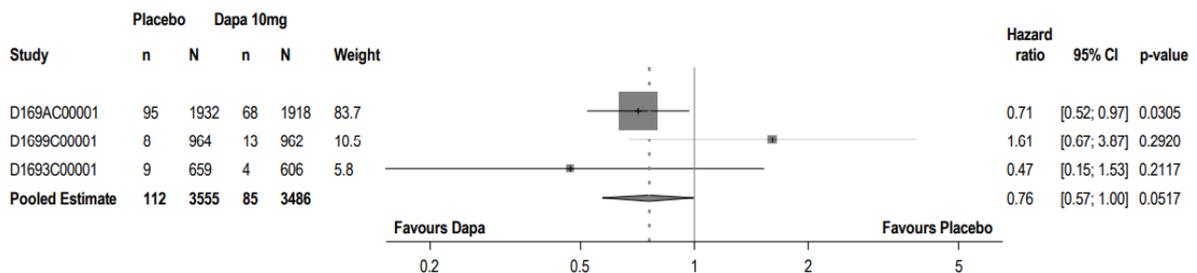
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II –  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-270: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II –  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$



Study interaction p-value 0.1500

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-271: Forest Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II –  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung wird in der Subgruppenkategorie eGFR II  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  kein Forest Plot dargestellt, da in mindestens zwei Studien keine Ereignisse in beiden Studienarmen aufgetreten sind (5).

Zusätzliche Analysen zur renalen Morbidität*Stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu Baseline*

Bezüglich der stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* wurde für die Subgruppenkategorie Alter ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0374$ ).

Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich der stetigen Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* aus der IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Meta-analyse	Visite	Dapagliflozin + SoC (N = 6.076)			Placebo + SoC (N = 6.070)			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n	Veränderung von <i>Baseline</i>		n	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p = 0,0374</math>)<sup>b</sup></b>								
≤ 65 Jahre	<i>Baseline</i>	3.174	66,98 (29,332)	- (-)	3.146	65,82 (29,038)	- (-)	- [-; -] -
	Monat 12	2.845	63,79 (29,685)	-4,67 (0,293) [-5,25; -4,10]	2.786	63,43 (30,084)	-4,04 (0,295) [-4,62; -3,46]	-0,63 [-1,28; 0,01] 0,0533
	Monat 24	2.461	64,28 (30,201)	-6,27 (0,328) [-6,91; -5,63]	2.382	61,76 (30,651)	-7,54 (0,331) [-8,19; -6,89]	1,27 [0,52; 2,02] 0,0009

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

IPD Meta-analyse	Visite	Dapagliflozin + SoC (N = 6.076)			Placebo + SoC (N = 6.070)			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n	Veränderung von <i>Baseline</i>		n	Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert
> 65 Jahre	Baseline	2.899	57,47 (22,382)	- (-)	2.922	57,31 (22,011)	- (-)	- [-; -] -
	Monat 12	2.570	54,21 (22,879)	-4,53 (0,227) [-4,97; -4,08]	2.519	55,66 (24,131)	-3,08 (0,230) [-3,53; -2,63]	-1,45 [-2,06; -0,84] < 0,0001
	Monat 24	1.901	55,76 (24,500)	-5,74 (0,274) [-6,28; -5,21]	1.868	55,36 (24,480)	-5,96 (0,277) [-6,50; -5,42]	0,22 [-0,51; 0,95] 0,5588

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).

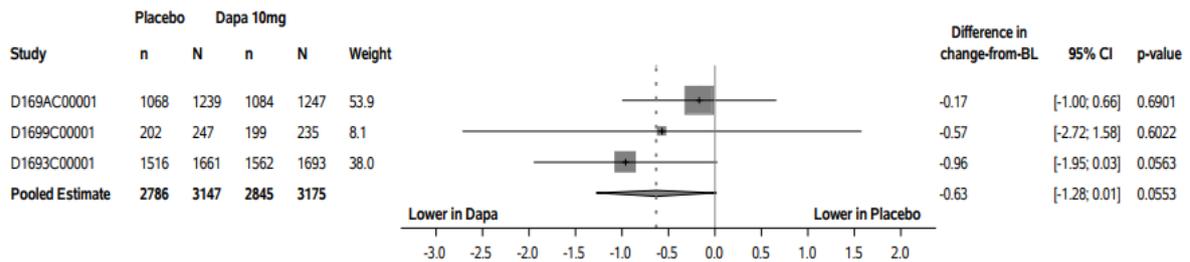
N: Anzahl an Patienten pro Behandlungsarm; n: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

a: Die Differenz der adjustierten Mittelwertsveränderung gegenüber der *Baseline* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells analysiert, das die eGFR zu Studienbeginn, die Studie, die Behandlung, die Zeit und die Interaktion aus Zeit und Behandlung als Kovariaten enthielt.

b: Der Subgruppen-Interaktionsterm basiert auf demselben Modell mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

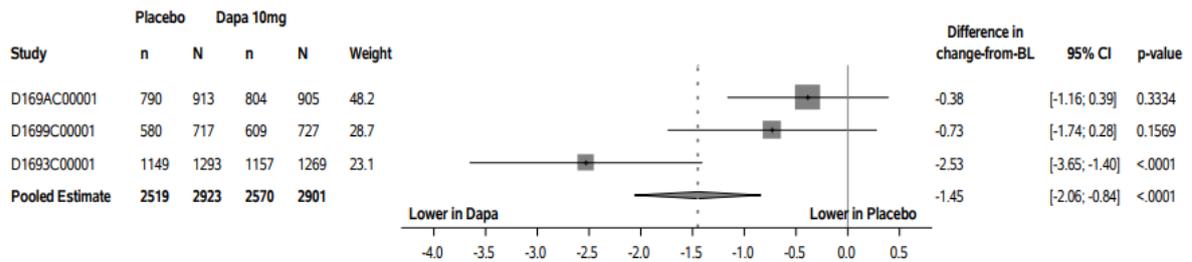
In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Sowohl bei Patienten ≤ 65 Jahren als auch > 65 Jahren nimmt die eGFR bis Monat 12 unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC stärker ab als unter Placebo + SoC. Der beobachtete Effekt ist für Patienten > 65 Jahren statistisch signifikant. Zu Monat 24 zeigt sich, dass die eGFR sowohl bei Patienten ≤ 65 Jahren als auch > 65 Jahren unter Placebo + SoC gegenüber der *Baseline* stärker gesunken ist als unter Dapagliflozin + SoC. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten ≤ 65 Jahren statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter in Bezug auf die Veränderung der eGFR auszugehen.



Study interaction p-value 0.5984

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

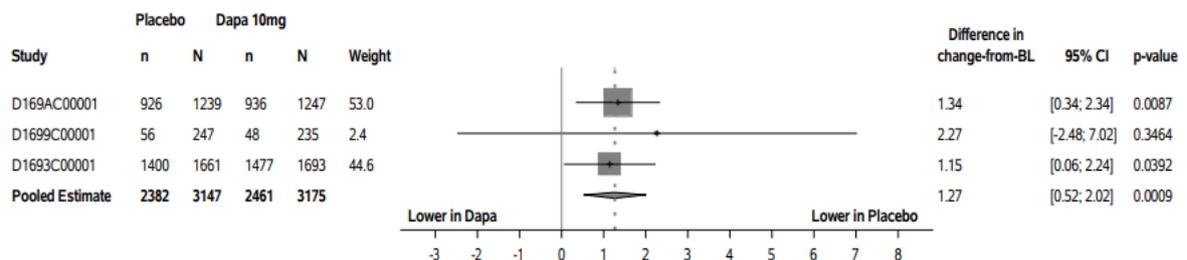
Abbildung 4-272: Forest Plot zu stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* an Monat 12 aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – ≤ 65 Jahre



Study interaction p-value 0.0165

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

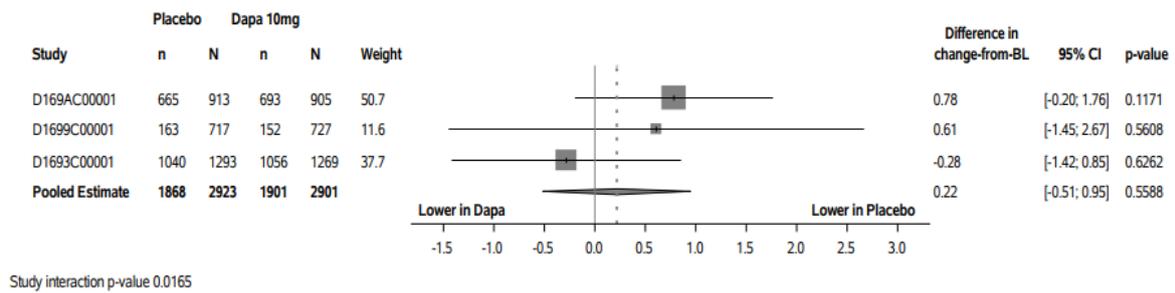
Abbildung 4-273: Forest Plot zu stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* an Monat 12 aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – > 65 Jahre



Study interaction p-value 0.5984

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-274: Forest Plot zu stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* an Monat 24 aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – ≤ 65 Jahre



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-275: Forest Plot zu stetige Veränderung der eGFR im Vergleich zu *Baseline* an Monat 24 aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – ≤ 65 Jahre

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

#### 4.3.1.3.4.3 Subgruppenanalysen Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen der CKD-Subpopulationen der supportiven Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF dargestellt.

Tabelle 4-193: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen für die CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>										
<b>Gesamtraten UE, nicht-schwere UE, schwere UE und SUE</b>										
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	0,6433	0,5348	<b>0,0462</b>	0,6658	0,9365	0,9648	0,2547	<b>0,0017</b>	0,4851	0,8446
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	0,3452	0,2415	0,6566	0,8238	0,4365	0,8651	0,2112	<b>0,0463</b>	0,9238	0,7395
Anteil an Patienten mit schweren UE	0,8524	0,9307	0,1425	0,5435	0,3677	0,8209	0,8424	0,3119	0,8681	0,8114
Anteil an Patienten mit SUE	0,9885	0,7441	0,0640	0,4136	0,9192	0,9161	0,6893	<b>0,0333</b>	0,7206	0,6902
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,1232	0,3483	0,3691	0,5843	0,6014	0,3596	0,1553	0,3125	0,9667	0,7277
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,8933	0,1499	0,4569	0,9293	NE	0,5403	0,0538	0,6634	0,3583	0,6845

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	0,3759	0,1461	<b>0,0496</b>	0,8299	0,3978	0,6381	0,3909	0,2071	0,9199	0,9550
<b>Zusätzliche Analysen - Gesamtrate SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>										
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	0,9588	0,8694	0,0665	0,4900	0,9226	0,9049	0,8080	<b>0,0477</b>	0,6753	0,6515
<b>UESI</b>										
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	0,1329	0,2404	0,3269	0,5716	0,4685	0,7285	0,5125	0,3783	0,3121	0,5380
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	0,4119	0,1707	0,9278	0,7888	0,1784	0,7321	<b>0,0177</b>	0,2236	0,8671	0,6613
Anteil an Patienten mit UESI „schwere Hypoglykämien“	0,7855	0,3201	0,2356	0,5394	NE	0,7042	0,6453	0,9523	0,1603	0,7608
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	0,6948	0,9779	0,4765	0,6894	0,1548	0,5921	0,8909	0,9304	0,0780	0,5756
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	0,4904	0,2514	0,4799	0,3857	0,3691	0,7004	0,1592	0,6306	0,2609	<b>0,0165</b>
Anteil an Patienten mit UESI „Genitalinfektionen“	0,2502	0,7809	0,3131	0,3568	NE	0,4161	0,7623	0,3475	0,0560	0,4855
Anteil an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektion“	0,3722	<b>0,0233</b>	0,4740	0,1512	0,6380	0,5659	0,8299	0,2288	0,5703	0,1855
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	0,8375	0,8496	0,1116	0,7151	0,1839	<b>0,0313</b>	0,7498	0,6272	0,8819	0,6398

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
<b>UE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>										
SOC: Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	0,8136	0,0932	0,4236	0,8256	NE	0,9967	0,1005	0,2286	0,7937	0,8568
PT: Anämie	0,9993	0,1453	0,3746	0,4339	NE	0,8973	0,1315	0,6593	0,6477	0,7359
SOC: Herzerkrankungen										
PT: Vorhofflimmern	0,7968	0,5665	0,4164	0,9427	NE	0,0807	0,5000	0,6804	0,2512	0,5946
PT: Koronare Herzerkrankung	0,1232	0,2155	0,6199	0,4818	NE	0,0931	0,4778	0,4015	0,7122	0,8275
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
PT: Bronchitis	0,1272	0,6990	0,8576	0,4619	NE	0,7621	0,9791	0,2516	0,9738	0,7986
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
PT: Diabetes mellitus	0,4441	0,4077	0,4243	0,3344	0,7094	0,1997	0,2835	0,3821	0,0772	0,1584
	0,4980	0,6035	<b>0,0361</b>	0,1480	NE	0,4888	0,5635	0,4744	0,6499	0,1155
SOC: Erkrankungen des Nervensystems										
PT: Transitorische ischämische Attacke	0,2796	0,5966	0,1938	0,5053	NE	0,4227	0,2578	0,6380	0,5099	0,1522
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege										
PT: Akute Nierenschädigung	0,3965	0,0897	0,1938	0,5344	NE	0,7634	0,6075	0,5866	0,6053	0,9305

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
PT: Chronische Nieren- erkrankung	0,5212	0,5551	0,4520	0,3478	NE	0,9109	0,2402	0,6007	0,1200	0,7187
PT: Nephrolithiasis	0,8976	<b>0,0296</b>	0,5013	0,6094	NE	0,6041	0,3833	0,3934	0,4934	0,2566
PT: Pollakisurie	0,9484	0,8159	0,5862	0,4879	NE	0,1841	0,8410	0,8154	0,6715	0,0795
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,3502	<b>0,0157</b>	0,5310	0,8471	<b>0,0136</b>	0,0936	<b>0,0281</b>	<b>0,0174</b>	<b>0,0162</b>	0,5367
PT: Balanoposthitis	0,0854	NE	0,0929	0,1242	NE	NE	0,4909	0,4904	0,1368	0,2610
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
PT: Dyspnoe	0,6106	0,1534	0,4917	0,2268	0,2466	0,5830	0,6952	0,7923	<b>0,0112</b>	0,4441
SOC: Gefäßerkrankungen										
PT: Hypertonie	0,4006	0,5047	0,5130	0,8791	NE	0,5326	0,7450	0,7667	<b>0,0363</b>	0,1215
<b>Schwere UE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>										
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,1337	0,9754	0,5159	0,7481	0,3750	0,3592	0,2749	0,2521	0,1738	0,1930
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,8130	0,9861	0,4674	0,7810	0,8540	0,1562	0,2507	<b>0,0110</b>	0,8250	<b>0,0181</b>

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

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	eGFR III <sup>h</sup>	UACR <sup>i</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>j</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>k</sup>
<b>SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>										
SOC Herzerkrankungen										
PT Koronare Herzerkrankung	0,1097	0,1787	0,4015	0,6794	NE	0,4269	0,8762	0,3287	0,9097	0,5623
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,7621	0,2068	0,4884	0,0961	0,9197	0,3359	0,9943	0,9536	0,3358	0,2475
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,3391	0,8571	0,9148	0,8655	0,8212	0,8880	0,8840	0,1621	0,0529	0,0642
SOC Erkrankungen des Nervensystems										
PT Transitorische ischämische Attacke	0,3986	0,7874	0,0733	0,5137	NE	0,4733	0,1761	0,4534	0,9447	0,0612
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,9154	0,6822	0,1467	0,4081	NE	0,1917	0,2013	0,4897	0,3849	0,8494
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn b: ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre c: Männlich vs. weiblich d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik. f: < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> g: < 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> h: < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>										

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

<b>Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58</b>	<b>Merkmal/Subgruppenkategorie<sup>a</sup></b>								
	<b>Alter<sup>b</sup></b>	<b>Geschlecht<sup>c</sup></b>	<b>Ethnie<sup>d</sup></b>	<b>Region<sup>e</sup></b>	<b>eGFR I<sup>f</sup></b>	<b>eGFR II<sup>g</sup></b>	<b>eGFR III<sup>h</sup></b>	<b>UACR<sup>i</sup></b>	<b>Systolischer Blutdruck<sup>j</sup></b>
i: < 30 mg/g vs. ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g vs. > 300 mg/g j: < 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg k: Ja vs. Nein Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

Auftreten unerwünschter Ereignisse*Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE jeglichen Grades wurde für die Subgruppenkategorie Ethnie ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0462$ ).

Tabelle 4-194: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE jeglichen Grades der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Ethnie (<math>p = 0,0462</math>)<sup>d</sup></b>							
Kaukasisch	2.305	1.643 (71,3)	2.263	1.603 (70,8)	1,01 (0,97; 1,04)	1,02 (0,90; 1,16)	0,00 (-0,02; 0,03)
0,7404							
Schwarz/Afro-amerikanisch	103	73 (70,9)	116	100 (86,2)	0,82 (0,71; 0,95)	0,39 (0,20; 0,77)	-0,15 (-0,27; -0,04)
0,0055							
Asiatisch	440	238 (54,1)	458	256 (55,9)	0,97 (0,86; 1,09)	0,93 (0,71; 1,21)	-0,02 (-0,08; 0,05)
0,5871							
Andere	110	69 (62,7)	113	73 (64,6)	0,97 (0,80; 1,18)	0,92 (0,53; 1,59)	-0,02 (-0,15; 0,11)
0,7716							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0017</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mg/g	333	259 (77,8)	352	258 (73,3)	1,06 (0,97; 1,16)	1,28 (0,90; 1,81)	0,04 (-0,02; 0,11)
0,1732							
≥ 30 bis ≤ 300 mg/g	2.016	1.337 (66,3)	2.011	1.317 (65,5)	1,01 (0,97; 1,06)	1,04 (0,91; 1,18)	0,01 (-0,02; 0,04)
0,5787							
> 300 mg/g	592	413 (69,8)	2011	449 (78,2)	0,89 (0,83; 0,95)	0,64 (0,49; 0,84)	-0,08 (-0,14; -0,03)
0,0010							

Studie <b>DECLARE-TIMI 58</b>	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).  N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.  d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i>-Test.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie Ethnie sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten schwarz/afroamerikanischer, asiatischer und anderer Ethnie weniger UE jeglicher Art auf, hingegen bei Patienten kaukasischer Ethnie mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten schwarz/afroamerikanischer Ethnie statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Ethnie in Bezug auf das Auftreten UE jeglichen Grades auszugehen.

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR > 300 mg/g weniger UE jeglichen Grades auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR < 30 mg/g und  $\geq 30$  bis  $\leq 300$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer UACR > 300 mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von UE jeglichen Grades auszugehen.

*Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit nicht-schweren UE wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (UACR:  $p = 0,0017$ ).

Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteil Patienten mit nicht-schweren UE der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0463</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mg/g	333	235 (70,6)	352	232 (65,9)	1,07 (0,97; 1,19)	1,24 (0,90; 1,71)	0,05 (-0,03; 0,12)
					0,1908		
≥ 30 bis ≤ 300 mg/g	2016	1.202 (59,6)	2011	1.117 (58,5)	1,02 (0,97; 1,07)	1,05 (0,92; 1,19)	0,01 (-0,02; 0,04)
					0,4799		
> 300 mg/g	592	379 (64,0)	574	399 (69,5)	0,92 (0,85; 1,00)	0,78 (0,61; 1,00)	-0,05 (-0,11; 0,00)
					0,0467		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR > 300 mg/g weniger nicht-schwere UE auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR < 30 mg/g und ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer UACR > 300 mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von nicht-schweren UE auszugehen.

*Anteil an Patienten mit SUE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0333$ ).

Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0333</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mg/g	333	174 (52,3)	352	166 (47,2)	1,11	1,23	0,05
					[0,95; 1,29]	[0,91; 1,66]	[-0,03; 0,13]
					0,1830		
≥ 30 bis ≤ 300 mg/g	2.016	857 (42,5)	2.011	898 (44,7)	0,95	0,92	-0,02
					[0,89; 1,02]	[0,81; 1,04]	[-0,05; 0,01]
					0,1701		
> 300 mg/g	592	282 (47,6)	574	316 (55,1)	0,87	0,74	-0,07
					[0,77; 0,97]	[0,59; 0,94]	[-0,13; -0,02]
					0,0113		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).							
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von  $\geq 30$  bis  $\leq 300$  mg/g und  $> 300$  mg/g weniger SUE auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR  $< 30$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR  $> 300$  mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von SUE auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben, wurde für die Subgruppenkategorie Ethnie ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0496$ ).

Tabelle 4-197: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Ethnie (<math>p = 0,0496</math>)<sup>d</sup></b>							
Kaukasisch	2.305	214 (9,3)	2.263	255 (11,3)	0,82	0,81	-0,02
					[0,69; 0,98]	[0,67; 0,98]	[-0,04; -0,00]
0,0272							
Schwarz/Afro- amerikanisch	103	4 (3,9)	116	20 (17,2)	0,23	0,19	-0,13
					[0,08; 0,64]	[0,06; 0,59]	[-0,22; -0,05]
0,0016							
Asiatisch	440	21 (4,8)	458	26 (5,7)	0,84	0,83	-0,01
					[0,48; 1,47]	[0,46; 1,50]	[-0,04; 0,02]
0,5433							
Andere	110	15 (13,6)	113	14 (12,4)	1,10	1,12	0,01
					[0,56; 2,17]	[0,51; 2,44]	[-0,08; 0,11]
0,7824							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).							
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup></i> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup></i> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Ethnie sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten kaukasischer, schwarzer/afroamerikanischer und asiatischer Ethnie weniger UE, die zum Tod geführt haben auf, hingegen bei Patienten anderer Ethnie mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten kaukasischer und schwarzer/afroamerikanischer Ethnie statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Ethnie in Bezug auf das Auftreten UE, die zum Tod geführt haben, auszugehen.

Zusätzliche Analysen*Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (UACR:  $p = 0,0477$ ).

Tabelle 4-198: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteil Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0477</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mg/g	333	173 (52,0)	352	166 (47,2)	1,10 (0,95; 1,28)	1,21 (0,90; 1,64)	0,05 (-0,03; 0,12)
0,2102							
$\geq 30$ bis $\leq 300$ mg/g	2016	852 (42,3)	2011	897 (44,6)	0,95 (0,88; 1,02)	0,91 (0,80; 1,03)	-0,02 (-0,05; 0,01)
0,1337							
> 300 mg/g	592	282 (47,6)	574	314 (54,7)	0,87 (0,78; 0,97)	0,75 (0,60; 0,95)	-0,07 (-0,13; -0,01)
0,0158							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup></i> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup></i> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR  $\geq 30$  bis  $\leq 300$  mg/g und  $> 300$  mg/g weniger SUE ohne krankheitsbezogene UE auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR  $< 30$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer UACR  $> 300$  mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von SUE ohne krankheitsbezogene UE auszugehen.

UESI*Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR III ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0177$ ).

Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR III (<math>p = 0,0177</math>)<sup>d</sup></b>							
< 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	604	140 (23,2)	658	148 (22,5)	1,03 [0,84; 1,26]	1,04 [0,80; 1,35]	0,01 [-0,04; 0,05]
					0,7717		
≥ 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	2.353	156 (6,6)	2.292	214 (9,3)	0,71 [0,58; 0,87]	0,69 [0,56; 0,85]	-0,03 [-0,04; -0,01]
					0,0007		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup></i> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup></i> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR III sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UESI „Renale Ereignisse“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UESI „Renale Ereignisse“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“ wurde für die Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0165$ ).

Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (<math>p = 0,0165</math>)<sup>d</sup></b>							
Nein	2.604	14 (0,5)	2.578	29 (1,1)	0,48	0,48	-0,01
					[0,25; 0,90]	[0,25; 0,90]	[-0,01; -0,00]
0,0198							
Ja	354	11 (3,1)	372	6 (1,6)	1,93	1,96	0,01
					[0,72; 5,15]	[0,72; 5,35]	[-0,01; 0,04]
0,1835							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz weniger UESI „Diabetische Ketoazidose“ auf, hingegen bei Patienten mit Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz in Bezug auf das Auftreten von UESI „Diabetische Ketoazidose“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektionen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektionen“ wurde für die Subgruppenkategorie Geschlecht ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0233$ ).

Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektionen“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Geschlecht (<math>p = 0,0233</math>)<sup>d</sup></b>							
Männlich	2.026	118 (5,8)	1.970	137 (7,0)	0,84	0,83	-0,01
					[0,66; 1,06]	[0,64; 1,07]	[-0,03; 0,00]
0,1440							
Weiblich	932	151 (16,2)	980	131 (13,4)	1,21	1,25	0,03
					[0,98; 1,50]	[0,97; 1,61]	[-0,00; 0,06]
0,0807							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Geschlecht sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei männlichen Patienten weniger UESI „Harnwegsinfektionen“ auf, hingegen bei weiblichen Patienten mehr. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind nicht statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Geschlecht in Bezug auf das Auftreten von UESI „Harnwegsinfektionen“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0313$ ).

Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0313</math>)<sup>d</sup></b>							
< 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	92	0 (0,0)	95	5 (5,3)	0,09 [0,01; 1,67]	0,09 [0,00; 1,63]	-0,05 [-0,10; -0,01]
					0,0593		
≥ 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2865	61 (2,1)	2855	63 (2,2)	0,96 [0,68; 1,37]	0,96 [0,68; 1,38]	-0,00 [-0,01; 0,01]
					0,8405		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch einer eGFR  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ auf. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind nicht statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit dem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ auszugehen.

UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm*Anteil an Patienten mit UE nach PT „Diabetes mellitus“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Diabetes mellitus“ wurde für die Subgruppenkategorie Ethnie ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0361$ ).

Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Diabetes mellitus“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Ethnie (<math>p = 0,0361</math>)<sup>d</sup></b>							
Kaukasisch	2.305	18 (0,8)	2.263	48 (2,1)	0,37 [0,21; 0,63]	0,36 [0,21; 0,63]	-0,01 [-0,02; -0,01]
					0,0001		
Schwarz/Afro- amerikanisch	103	2 (1,9)	116	1 (0,9)	2,25 [0,21; 24,48]	2,28 [0,20; 25,49]	0,01 [-0,02; 0,04]
					0,6021		
Asiatisch	440	6 (1,4)	458	4 (0,9)	1,56 [0,44; 5,50]	1,57 [0,44; 5,60]	0,00 [-0,01; 0,02]
					0,5392		
Andere	110	0 (0,0)	113	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
					-		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Ethnie sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten kaukasischer Ethnie weniger UE nach PT „Diabetes mellitus“ auf, hingegen bei Patienten Schwarz/Afroamerikanischer und asiatischer Ethnie mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten kaukasischer Ethnie statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Ethnie in Bezug auf das Auftreten UE nach PT „Diabetes mellitus“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UE nach PT „Nephrolithiasis“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Nephrolithiasis“ wurde für die Subgruppenkategorie Ethnie ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0296$ ).

Tabelle 4-204: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Nephrolithiasis“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Geschlecht (<math>p = 0,0296</math>)<sup>d</sup></b>							
Männlich	2.026	21 (1,0)	1.970	44 (2,2)	0,46 [0,28; 0,78]	0,46 [0,27; 0,77]	-0,01 [-0,02; -0,00]
					0,0028		
Weiblich	932	10 (1,1)	980	7 (0,7)	1,50 [0,57; 3,93]	1,51 [0,57; 3,98]	0,00 [-0,01; 0,01]
					0,4038		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Geschlecht sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei männlichen Patienten weniger UE jeglicher Art auf, hingegen bei weiblichen Patienten mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für männliche Patienten statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Geschlecht in Bezug auf das Auftreten UE nach PT „Nephrolithiasis“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ wurden für die Subgruppenkategorien Geschlecht, eGFR I, eGFR III, UACR und systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (Geschlecht:  $p = 0,0157$ ; eGFR I:  $p = 0,0136$ ; eGFR III:  $p = 0,0281$ , UACR:  $p = 0,0174$ ; systolischer Blutdruck:  $p = 0,0162$ ).

Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Geschlecht (<math>p = 0,0157</math>)<sup>d</sup></b>							
Männlich	2.026	109 (5,4)	1.970	82 (4,2)	1,29 [0,98; 1,71]	1,31 [0,98; 1,76]	0,01 [-0,00; 0,03]
0,0713							
Weiblich	932	35 (3,8)	980	12 (1,2)	3,07 [1,60; 5,87]	3,15 [1,62; 6,10]	0,03 [0,01; 0,04]
0,0004							
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,0136</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	13	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,11 [0,01; 2,10]	0,08 [0,00; 1,99]	-0,29 [-0,62; 0,05]
0,1105							
≥ 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2.944	144 (4,9)	2.943	92 (3,1)	1,56 [1,21; 2,02]	1,59 [1,22; 2,08]	0,02 [0,01; 0,03]
0,0006							
<b>Subgruppenkategorie eGFR III (<math>p = 0,0281</math>)<sup>d</sup></b>							
< 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	604	22 (3,6)	658	27 (4,1)	0,89 [0,51; 1,54]	0,88 [0,50; 1,57]	-0,00 [-0,03; 0,02]
0,6721							
≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2.353	122 (5,2)	2.292	67 (2,9)	1,77 [1,32; 2,38]	1,82 [1,34; 2,46]	0,02 [0,01; 0,03]
< 0,0001							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0174</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mg/g	333	7 (2,1)	352	15 (4,3)	0,49 [0,20; 1,19]	0,48 [0,19; 1,20]	-0,02 [-0,05; 0,01]
0,1094							

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
≥ 30 bis ≤ 300 mg/g	2.016	106 (5,3)	2.011	59 (2,9)	1,79 [1,31; 2,45]	1,84 [1,33; 2,54]	0,02 [0,01; 0,04]
0,0002							
> 300 mg/g	592	29 (4,9)	574	20 (3,5)	1,41 [0,80; 2,46]	1,43 [0,80; 2,55]	0,01 [-0,01; 0,04]
0,2290							
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (p = 0,0162)<sup>d</sup></b>							
< 130 mmHg	907	37 (4,1)	910	38 (4,2)	0,98 [0,63; 1,52]	0,98 [0,61; 1,55]	-0,00 [-0,02; 0,02]
					0,9177		
≥ 130 mmHg	2.051	107 (5,2)	2.040	56 (2,7)	1,90 [1,38; 2,61]	1,95 [1,40; 2,71]	0,02 [0,01; 0,04]
					< 0,0001		
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).  N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup></i>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup></i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.  d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i>-Test.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie Geschlecht sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei männlichen Patienten weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auf, hingegen bei weiblichen Patienten mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für männliche Patienten statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Geschlecht in Bezug auf das Auftreten UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  in Bezug auf das Auftreten UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie eGFR III sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  in Bezug auf das Auftreten UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR  $< 30 \text{ mg/g}$  weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR  $\geq 30$  bis  $\leq 300 \text{ mg/g}$  und  $> 300 \text{ mg/g}$  mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR  $\geq 30$  bis  $\leq 300 \text{ mg/g}$  statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $< 130 \text{ mmHg}$  als auch  $\geq 130 \text{ mmHg}$  mehr UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $\geq 130 \text{ mmHg}$  statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UE nach PT „Dyspnoe“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Dyspnoe“ wurde für die Subgruppenkategorien systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (systolischer Blutdruck:  $p = 0,0112$ ).

Tabelle 4-206: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Dyspnoe“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (<math>p = 0,0112</math>)<sup>d</sup></b>							
< 130 mmHg	907	20 (2,2)	910	15 (1,6)	1,34 [0,69; 2,60]	1,35 [0,68; 2,64]	0,01 [-0,01; 0,02]
					0,3881		
≥ 130 mmHg	2.051	23 (1,1)	2.040	49 (2,4)	0,47 [0,29; 0,76]	0,46 [0,28; 0,76]	-0,01 [-0,02; -0,00]
					0,0018		
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).  N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup></i>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup></i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.  d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i>-Test.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $\geq 130$  mmHg weniger UE nach PT „Dyspnoe“ auf, hingegen bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $< 130$  mmHg mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten einem systolischen Blutdruck  $\geq 130$  mmHg statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Auftreten von UE nach PT „Dyspnoe“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UE nach PT „Hypertonie“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Hypertonie“ wurde für die Subgruppenkategorien systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (systolischer Blutdruck:  $p = 0,0363$ ).

Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Hypertonie“ der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (<math>p = 0,0363</math>)<sup>d</sup></b>							
< 130 mmHg	907	18 (2,0)	910	14 (1,5)	1,29 [0,65; 2,58]	1,30 [0,64; 2,62]	0,00 [-0,01; 0,02]
0,4699							
≥ 130 mmHg	2.051	37 (1,8)	2.040	66 (3,2)	0,56 [0,37; 0,83]	0,55 [0,37; 0,83]	-0,01 [-0,02; -0,00]
0,0035							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $\geq 130$  mmHg weniger UE nach PT „Hypertonie“ auf, hingegen bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $< 130$  mmHg mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten einem systolischen Blutdruck  $\geq 130$  mmHg statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Auftreten von UE nach PT „Hypertonie“ auszugehen.

Schwere UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm*Anteil an Patienten mit schweren UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurden für die Subgruppenkategorien UACR und Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (UACR:  $p = 0,0110$ ; Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz:  $p = 0,0181$ ).

Tabelle 4-208: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des schwere UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DECLARE- TIMI 58	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0110</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mg/g	333	13 (3,9)	352	7 (2,0)	1,96 [0,79; 4,86]	2,00 [0,79; 5,08]	0,02 [-0,01; 0,05]
0,1370							
$\geq 30$ bis $\leq 300$ mg/g	2016	27 (1,3)	2011	59 (2,9)	0,46 [0,29; 0,72]	0,45 [0,28; 0,71]	-0,02 [-0,03; -0,01]
0,0005							
> 300 mg/g	592	18 (3,0)	574	22 (3,8)	0,79 [0,43; 1,46]	0,79 [0,42; 1,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]
0,4577							
<b>Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (<math>p = 0,0181</math>)<sup>d</sup></b>							
Nein	2604	44 (1,7)	2578	77 (3,0)	0,57 [0,39; 0,82]	0,56 [0,38; 0,81]	-0,01 [-0,02; -0,00]
0,0020							
Ja	354	16 (4,5)	372	11 (3,0)	1,53 [0,72; 3,25]	1,55 [0,71; 3,40]	0,02 [-0,01; 0,05]
0,2663							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58) (156).							
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR  $\geq 30$  bis  $\leq 300$  mg/g und einer UACR  $> 300$  mg/g weniger schwere UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR  $< 30$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer UACR  $\geq 30$  bis  $\leq 300$  mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz weniger schwere UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf, hingegen bei Patienten mit Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz in Bezug auf das Auftreten von schweren UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auszugehen.

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

Tabelle 4-209: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen für die CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>f</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>								
<b>Gesamtraten UE, nicht-schwere UE, schwere UE und SUE</b>								
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	0,5746	0,7937	0,1067	0,0664	0,3591	0,5101	0,6879	0,2005
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	0,9155	0,9239	0,5322	0,1016	0,6506	0,2953	0,1667	0,0857
Anteil an Patienten mit schweren UE	0,1097	0,5046	0,7191	0,5914	0,6435	0,5511	0,4568	0,2658
Anteil an Patienten mit SUE	0,3079	0,8823	0,8712	0,5913	0,9783	0,1771	0,6857	0,9121
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,2331	0,8936	0,7262	0,2582	0,3259	0,2950	0,9938	0,5171
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,8884	0,0560	0,8341	0,5094	0,2574	0,7641	0,8153	0,8587
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	0,9824	0,4797	0,9582	0,9050	0,9421	0,7684	0,2931	0,9928
<b>Zusätzliche Analysen - Gesamtrate SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>								
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	0,3326	0,7598	0,9285	0,6467	0,9720	0,1858	0,6440	0,9074

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>UESI</b>								
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	0,3010	0,1395	0,1337	0,1884	0,3364	0,6864	0,5349	0,3926
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	0,3851	0,2115	0,3196	0,3156	0,0899	0,9288	<b>0,0071</b>	0,5109
Anteil an Patienten mit UESI „schwere Hypoglykämien“	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	0,6158	0,1229	0,3357	0,2966	NE	0,3379	0,9763	0,5905
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Anteil an Patienten mit UESI „Genitalinfektionen“	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Anteil an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektionen“	0,1928	0,0761	0,5094	0,9382	0,1422	0,1297	0,2047	0,7709
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	0,2075	0,1214	NE	0,5662	NE	0,4385	0,5320	0,5594

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<b>UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>								
SOC: Herzerkrankung	0,9305	0,7687	0,1785	0,2478	0,5433	<b>0,0133</b>	0,7216	0,7597
PT: Herzinsuffizienz	0,6894	0,8468	0,4689	0,8077	0,1303	0,0913	0,3841	0,6088
SOC: Augenerkrankungen	0,9571	0,3929	0,8432	0,8219	NE	0,9735	0,9412	0,7250
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
PT: Periphere Ödeme	0,8791	0,5623	<b>0,0419</b>	0,1468	0,5305	<b>0,0087</b>	0,6866	0,3602
PT: Plötzlicher Tod	0,4357	0,3802	0,2812	0,1706	NE	0,5778	0,5657	0,8792
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,4019	0,1122	0,5202	0,2374	0,0446	0,6062	0,7561	0,8189
PT: Gastroenteritis	0,8003	0,1380	<b>0,0330</b>	0,2264	NE	0,1908	0,6843	0,1163
PT: Nasopharyngitis	0,3782	0,4309	0,3675	0,4205	0,0762	0,7887	0,1353	0,8847
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,0794	0,3917	0,5950	0,2531	0,7534	0,5731	0,1479	0,2391
PT: COPD	0,6604	0,0893	0,8570	0,3212	0,4674	0,9141	0,9427	0,0723
<b>Schwere UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>								
SOC: Herzerkrankung	0,4732	0,8911	0,0941	0,6604	0,6893	0,3142	0,3986	0,8982
PT: Herzinsuffizienz	0,8028	0,9894	0,1983	0,7671	<b>0,0285</b>	0,6856	0,4062	0,9397

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Plötzlicher Tod	0,4357	0,3802	0,2812	0,1706	NE	0,5778	0,5657	0,8792
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Akute Nieren-schädigung	0,5072 0,0534	0,9369 0,7845	0,8034 0,6405	0,8785 0,3909	<b>0,0224</b> 0,1583	0,9116 0,7507	0,6951 0,8141	0,3286 0,6954
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,3661	0,5919	0,9679	0,9367	NE	<b>0,0348</b>	<b>0,0268</b>	0,9878
<b>SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>								
SOC: Herzerkrankung PT: Vorhofflimmern PT: Herzinsuffizienz	0,5505 0,8051 0,7775	0,9479 0,2089 0,9704	0,5220 0,1376 0,3337	0,6537 0,3664 0,7088	0,5733 0,0853 0,0547	<b>0,0175</b> 0,1102 0,0636	0,6897 0,7067 0,7112	0,8186 0,6004 0,9542
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Thoraxschmerzen nicht kardialen Ursprungs PT: Plötzlicher Tod	0,2418 0,4357	0,3177 0,3802	0,8144 0,2812	0,4367 0,1706	NE NE	0,2453 0,5778	0,4138 0,5657	0,0936 0,8792
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,3635	0,8030	0,7048	<b>0,0263</b>	0,9301	0,8982	0,9353	0,6759
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,3343	0,3091	0,7423	0,7835	0,4710	0,1041	0,1312	0,4246

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

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	T2DM <sup>i</sup>
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)</p> <p>Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt.</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre</p> <p>c: Männlich vs. weiblich</p> <p>d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.</p> <p>f: &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>h: &lt; 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg</p> <p>i: Ja vs. Nein</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

UESI*Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ wurde für die Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0071$ ).

Tabelle 4-210: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Detaildarstellung der Subgruppenkategorie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Systolischer Blutdruck (<math>p = 0,0071</math>)<sup>d</sup></b>							
< 130 mmHg	661	62 (9,4)	677	93 (13,7)	0,68 [0,50; 0,92]	0,65 [0,46; 0,91]	-0,04 [-0,08; -0,01]
					0,0128		
≥ 130 mmHg	299	35 (11,7)	285	22 (7,7)	1,52 [0,91; 2,52]	1,58 [0,91; 2,77]	0,04 [-0,01; 0,09]
					0,1050		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157) N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 130 mmHg weniger UESI „Renale Ereignisse“ auf, hingegen bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≥ 130 mmHg mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten einem systolischen Blutdruck < 130 mmHg statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Auftreten von UESI „Renale Ereignisse“ auszugehen.

UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm*Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ wurde für die Subgruppenkategorien systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (eGFR II:  $p = 0,0133$ ).

Tabelle 4-211: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0133</math>)<sup>d</sup></b>							
< 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	362	112 (30,9)	357	164 (45,9)	0,67 [0,56; 0,81]	0,53 [0,39; 0,72]	-0,15 [-0,22; -0,08]
< 0,0001							
$\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	598	185 (30,9)	605	207 (34,2)	0,90 [0,77; 1,06]	0,86 [0,68; 1,10]	-0,03 [-0,09; 0,02]
0,2253							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157) N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr UE nach SOC „Herzerkrankungen“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Herzerkrankungen“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit UE nach PT „periphere Ödeme“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „periphere Ödeme“ wurde für die Subgruppenkategorien Ethnie und eGFR II Belege auf eine Effektmodifikationen identifiziert (Ethnie:  $p = 0,0419$ ; eGFR II:  $p = 0,0087$ ).

Tabelle 4-212: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „periphere Ödeme“ der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Ethnie (<math>p = 0,0419</math>)<sup>d</sup></b>							
Kaukasisch	711	5 (0,7)	715	12 (1,7)	0,42 [0,15; 1,18]	0,41 [0,15; 1,18]	-0,01 [-0,02; -0,00]
					0,0899		
Schwarz/Afro-amerikanisch	44	1 (2,3)	46	0 (0,0)	3,13 [0,13; 74,93]	3,21 [0,13; 80,84]	0,02 [-0,02; 0,07]
					0,4889		
Asiatisch	186	0 (0,0)	186	8 (4,3)	0,06 [0,00; 1,01]	0,06 [0,00; 0,98]	-0,04 [-0,07; -0,01]
					0,0072		
Andere	19	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
					-		
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0087</math>)<sup>d</sup></b>							
< 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	362	0 (0,0)	357	12 (3,4)	0,00 [NE; NE]	0,00 [NE; NE]	-0,03 [-0,06; -0,01]
					0,0004		
≥ 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	598	6 (1,0)	605	8 (1,3)	0,76 [0,26; 2,17]	0,76 [0,26; 2,19]	-0,00 [-0,02; 0,01]
					0,6062		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)							
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Ethnie sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten kaukasischer und asiatischer Ethnie weniger UE nach PT „periphere Ödeme“ auf, hingegen bei Patienten Schwarz/Afroamerikanischer mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten asiatischer Ethnie statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Ethnie in Bezug auf das Auftreten UE nach PT „periphere Ödeme“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UE nach PT „periphere Ödeme“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> gleich viele. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten UE nach PT „periphere Ödeme“ auszugehen.

#### *Anteil an Patienten mit UE nach PT „Gastroenteritis“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Gastroenteritis“ wurde für die Subgruppenkategorie Ethnie ein Beleg auf eine Effektmodifikationen identifiziert (Ethnie: p = 0,0330).

Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p < 0,05) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Gastroenteritis“ der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Ethnie (p = 0,0330)<sup>d</sup></b>							
Kaukasisch	711	1 (0,1)	715	9 (1,3)	0,11 [0,01; 0,88]	0,11 [0,01; 0,87]	-0,01 [-0,02; -0,00]
0,0211							
Schwarz/Afro- amerikanisch	44	1 (2,3)	46	0 (0,0)	3,13 [0,13; 74,93]	3,21 [0,13; 80,84]	0,02 [-0,02; 0,07]
0,4889							
Asiatisch	186	0 (0,0)	186	3 (1,6)	0,14 [0,01; 2,75]	0,14 [0,01; 2,74]	-0,02 [-0,03; 0,00]
0,2480							

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
Andere	19	0 (0,0)	15	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
					-		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157)  
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  
b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.  
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Chi<sup>2</sup>*-Tests ermittelt. Wenn der *Chi<sup>2</sup>*-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte *Fisher's* Test durchgeführt.  
d: p-Wert für die Interaktion vom *Breslow-Day*-Test.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Ethnie sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten kaukasischer und asiatischer Ethnie weniger UE nach PT „Gastroenteritis“ auf, hingegen bei Patienten Schwarz/Afroamerikanischer mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten kaukasischer Ethnie statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Ethnie in Bezug auf das Auftreten UE nach PT „Gastroenteritis“ auszugehen.

Schwere UE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm*Anteil an Patienten mit schweren UE nach PT „Herzinsuffizienz“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren UE nach PT „Herzinsuffizienz“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR I ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0285$ ).

Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich schwere UE nach PT „Herzinsuffizienz“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,0285</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	13	5 (38,5)	11	1 (9,1)	4,23	6,25	0,29
					[0,58; 30,99]	[0,60; 64,86]	[-0,02; 0,61]
0,1660							
$\geq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	947	69 (7,3)	951	112 (11,8)	0,62	0,59	-0,04
					[0,46; 0,82]	[0,43; 0,81]	[-0,07; -0,02]
0,0009							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).							
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UE nach PT „Herzinsuffizienz“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UE nach PT „Herzinsuffizienz“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit schweren UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR I ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0224$ ).

Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich schwere UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,0224</math>)<sup>d</sup></b>							
< 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	13	3 (23,1)	11	0 (0,0)	6,0 [0,34; 104,9]	7,67 [0,35; 166,7]	0,23 [0,00; 0,46]
					0,2228		
$\geq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	947	17 (1,8)	951	36 (3,8)	0,47 [0,27; 0,84]	0,46 [0,26; 0,83]	-0,02 [-0,04; -0,00]
					0,0085		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert..							

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit schweren UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ wurde für die Subgruppenkategorien eGFR II und systolischer Blutdruck ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (eGFR II:  $p = 0,0348$ , Systolischer Blutdruck:  $p = 0,0268$ ).

Tabelle 4-216: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich schwere UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0348</math>)<sup>d</sup></b>							
< 45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	362	8 (2,2)	357	7 (2,0)	1,13 [0,41; 3,08]	1,13 [0,41; 3,15]	0,00 [-0,02; 0,03]
					0,8153		
$\geq 45$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	598	6 (1,0)	605	22 (3,6)	0,28 [0,11; 0,68]	0,27 [0,11; 0,67]	-0,03 [-0,05; -0,01]
					0,0025		
<b>Subgruppenkategorie Systolischer Blutdruck (<math>p = 0,0268</math>)<sup>d</sup></b>							
< 130 mmHg	661	13 (2,0)	677	18 (2,7)	0,74 [0,37; 1,50]	0,73 [0,36; 1,51]	-0,01 [-0,03; 0,01]
					0,4004		
$\geq 130$ mmHg	299	1 (0,3)	285	11 (3,9)	0,09 [0,01; 0,67]	0,08 [0,01; 0,65]	-0,04 [-0,07; -0,01]
					0,0027		
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).  N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis  a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.  b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.  c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.  d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i>-Test.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auszugehen.

In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $< 130$  mmHg als auch  $\geq 130$  mmHg weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $\geq 130$  mmHg statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auszugehen.

SUE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm*Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankung“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankung“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0175$ ).

Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des SUE nach SOC „Herzerkrankung“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0175</math>)<sup>d</sup></b>							
< 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	362	96 (26,5)	357	141 (39,5)	0,67	0,55	-0,13
					[0,54, 0,83]	[0,40, 0,76]	[-0,20, -0,06]
0,0002							
$\geq 45$ mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	598	156 (26,1)	605	170 (28,1)	0,93	0,90	-0,02
					[0,77, 1,12]	[0,70, 1,16]	[-0,07, 0,03]
0,4326							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157).							
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup></i> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup></i> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UE nach SOC „Herzerkrankung“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Herzerkrankung“ auszugehen.

*Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurde für die Subgruppenkategorie Region ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0263$ ).

Tabelle 4-218: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des SUE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm der CKD-Subpopulation der Studie DAPA-HF mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Region (<math>p = 0,0263</math>)<sup>d</sup></b>							
Nordamerika	137	22 (16,1)	167	19 (11,4)	1,41 [0,80; 2,50]	1,49 [0,77; 2,88]	0,05 [-0,04; 0,13]
0,2353							
Südamerika	185	19 (10,3)	180	23 (12,8)	0,80 [0,45; 1,42]	0,78 [0,41; 1,49]	-0,03 [-0,10; 0,05]
0,4535							
Europa	455	24 (5,3)	435	49 (11,3)	0,47 [0,29; 0,75]	0,44 [0,26; 0,73]	-0,06 [-0,10; -0,02]
0,0011							
Asien/Pazifik	183	18 (9,8)	180	18 (10,0)	0,98 [0,53; 1,83]	0,98 [0,49; 1,95]	-0,00 [-0,07; 0,07]
0,9584							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1699C00001 (DAPA-HF) (157). N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert..							

In der Subgruppenkategorie Region sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten aus Südamerika, Europa und Asien/Pazifik weniger UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf, hingegen bei Patienten aus Nordamerika mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten aus Europa statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Region in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auszugehen.

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

Tabelle 4-219: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen für die IPD Metaanalyse

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Geschlecht <sup>b</sup>	Alter <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Ethnie <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>i</sup>	T2DM <sup>j</sup>	UACR <sup>k</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>										
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>										
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	0,6448	0,6574	0,4683	0,1608	0,5441	0,9074	0,8137	0,9546	0,2328	<b>0,0010</b>
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	0,3935	0,6867	0,6776	0,3180	0,1924	0,4879	0,9459	0,5159	<b>0,0380</b>	<b>0,0078</b>
Anteil an Patienten mit schweren UE	0,4219	0,3849	0,6498	0,1052	0,7475	0,5651	0,7069	0,7660	0,3962	0,3342
Anteil an Patienten mit SUE	0,7771	0,2771	0,6234	0,1038	0,1972	0,3933	0,8912	0,9591	0,4978	<b>0,0165</b>
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,2133	0,0779	0,4505	0,9278	0,5569	0,5148	0,6102	0,7581	0,4480	0,2057
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,4302	0,9402	0,9802	0,1995	0,5269	0,2668	0,9019	0,4893	0,7839	0,7841
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	0,1379	0,4539	0,6614	0,2220	0,8603	0,4602	0,2079	0,7488	0,9379	0,1423
<b>Zusätzliche Analysen - Gesamtrate SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>										
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	0,9820	0,2429	0,6894	0,1248	0,1893	0,4042	0,9874	0,9009	0,5709	<b>0,0251</b>

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

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Geschlecht <sup>b</sup>	Alter <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Ethnie <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>i</sup>	T2DM <sup>j</sup>	UACR <sup>k</sup>
<b>UESI</b>										
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	0,9117	0,5065	0,4637	0,2824	0,7682	0,3187	0,1528	0,5908	0,1758	0,6251
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	0,1506	0,0979	0,8626	0,6228	0,5603	<b>0,0390</b>	0,2360	0,8246	0,7086	0,1914
Anteil an Patienten mit UESI „Schwere Hypoglykämien“	0,4867	0,3894	0,7528	0,4929	0,8102	0,6774	0,1721	0,6881	NE	0,9919
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	0,9944	0,3206	0,5550	0,1820	0,0611	0,4728	0,0540	0,4861	0,7809	0,6475
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	0,2150	0,5665	0,3880	0,6920	0,9235	0,1169	0,5095	<b>0,0160</b>	NE	0,6692
Anteil an Patienten mit UESI „Genitalinfektion“	0,9725	0,1983	0,3424	0,3132	0,3143	0,7522	0,0584	0,5338	0,8936	0,7403
Anteil an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektion“	0,3177	0,4425	0,4529	0,7402	0,0971	0,7504	0,3293	0,5257	0,5444	0,2422
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	0,8693	0,8973	0,8458	0,3348	0,9050	0,7747	0,8658	0,6769	0,4369	0,7364
<b>UE nach SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>										
SOC: Herzerkrankungen	0,1628	0,7636	0,3807	0,3865	<b>0,0002</b>	0,3174	0,7539	0,2537	0,3563	0,4171
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,4032	0,8117	0,2178	0,0779	0,4090	0,2561	0,4897	<b>0,0266</b>	0,8180	0,2712

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

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Geschlecht <sup>b</sup>	Alter <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Ethnie <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>i</sup>	T2DM <sup>j</sup>	UACR <sup>k</sup>
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,0784	<b>0,0121</b>	0,2955	0,5158	0,6645	<b>0,0286</b>	0,5640	0,8886	0,3622	<b>0,0259</b>
<b>Schwere UE nach SOC und PT mit <math>\geq 5</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>										
SOC: Herzerkrankungen	0,2974	0,5305	0,6341	0,2182	0,0679	0,7293	0,4802	0,1390	0,5253	0,5379
<b>SUE nach SOC und PT mit <math>\geq 1</math> % Inzidenz in mindestens einem Studienarm</b>										
SOC: Herzerkrankungen	0,1171	0,5514	0,9692	0,4064	<b>0,0007</b>	0,2734	0,7205	0,3869	0,2813	0,4759
PT: Vorhofflimmern	0,6814	0,4326	0,4070	0,1552	0,2434	0,2431	0,7179	0,2462	0,2110	0,6461
PT: Herzinsuffizienz	0,7544	0,5418	0,8253	0,3249	0,1390	0,9365	0,8169	0,8749	0,7247	0,3760
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,5765	0,1542	0,8302	0,8241	0,9193	0,5561	0,4583	0,9726	0,8006	<b>0,0304</b>
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,1082	0,4575	0,0785	0,7360	0,3996	0,6674	0,0639	0,5352	0,5264	0,7038
PT: Pneumonie	0,6823	0,1352	0,0954	0,8123	0,6811	0,9882	0,7736	0,9086	0,3151	0,2584
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,3116	0,5906	0,8350	0,8667	0,5633	0,7287	0,8061	<b>0,0064</b>	0,2827	0,3349
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,4708	0,3453	0,6643	0,2671	0,9036	0,4123	0,6257	0,7619	0,1329	0,6192
PT: Akute Nierenschädigung	0,5468	0,4470	0,6176	0,5082	0,3115	0,9325	0,4555	0,4470	0,0875	0,9577

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

Endpunkte der IPD Metaanalyse	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>									
	Geschlecht <sup>b</sup>	Alter <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Ethnie <sup>e</sup>	eGFR I <sup>f</sup>	eGFR II <sup>g</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>h</sup>	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz <sup>i</sup>	T2DM <sup>j</sup>	UACR <sup>k</sup>
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,1779	0,8576	0,6094	0,0738	0,8868	0,7517	0,6867	0,8232	0,5724	0,2789
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)</p> <p>NE = Nicht berechnet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: Männlich vs. weiblich</p> <p>c: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre</p> <p>d: Latein/Südamerika vs. Asien vs. Europa vs. Nordamerika</p> <p>e: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>f: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>g: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>h: ≤ 130 mmHg vs. &gt; 130 mmHg</p> <p>i: Ja vs. Nein</p> <p>j: Ja vs. Nein</p> <p>k: &lt; 30 mg/g vs. ≥ 30-≤ 300 mg/g vs. &gt; 300 mg/g (Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 Studien verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Auftreten unerwünschter Ereignisse*Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE jeglichen Grades wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0010$ ).

Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE jeglichen Grades aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0010</math>)<sup>b, c</sup></b>							
< 30 mg/g	334	259 (77,5)	352	258 (73,3)	1,06 [0,97; 1,16] 0,1725	1,28 [0,90; 1,81] 0,1734	4,48 [-1,94; 10,91] 0,1716
$\geq 30 \leq 300$ mg/g	2.255	1.481 (65,7)	2.216	1.436 (64,8)	1,01 [0,97; 1,06] 0,5073	1,04 [0,92; 1,18] 0,4977	0,97 [-1,82; 3,76] 0,4977
> 300 mg/g	2.501	1.510 (60,4)	2.518	1.636 (65,0)	0,92 [0,88; 0,96] 0,0001	0,81 [0,73; 0,91] 0,0005	-4,72 [-7,38; -2,07] 0,0005

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

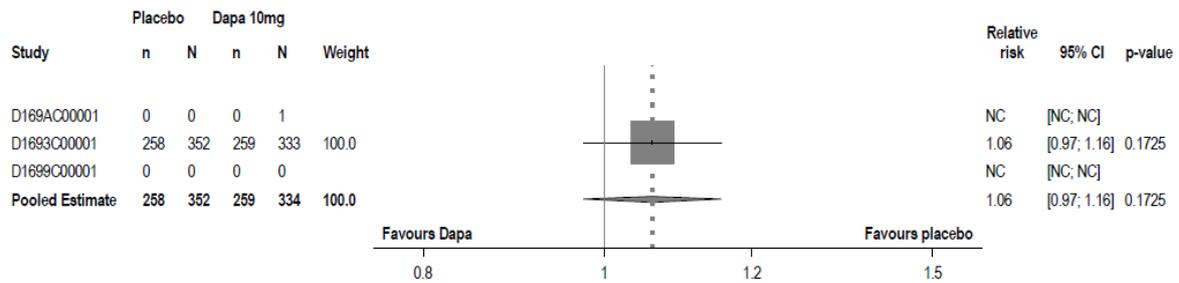
a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die *Wald*-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests berechnet).

b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).

c: Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 Studien verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

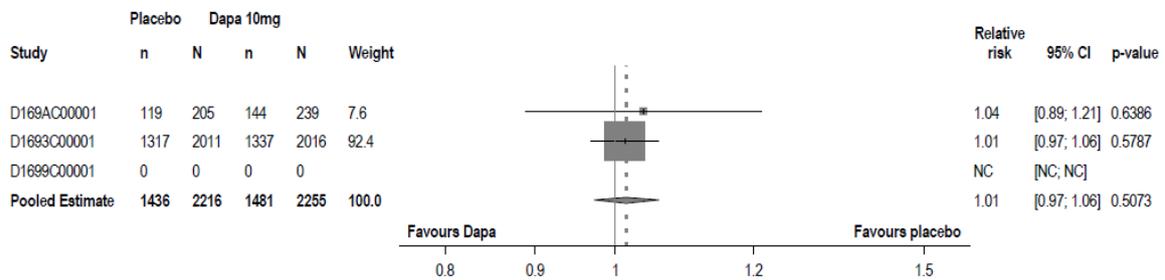
In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von > 300 mg/g weniger UE jeglichen Grades auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR < 30 mg/g und  $\geq 30 \leq 300$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR > 300 mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von UE jeglichen Grades auszugehen.



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

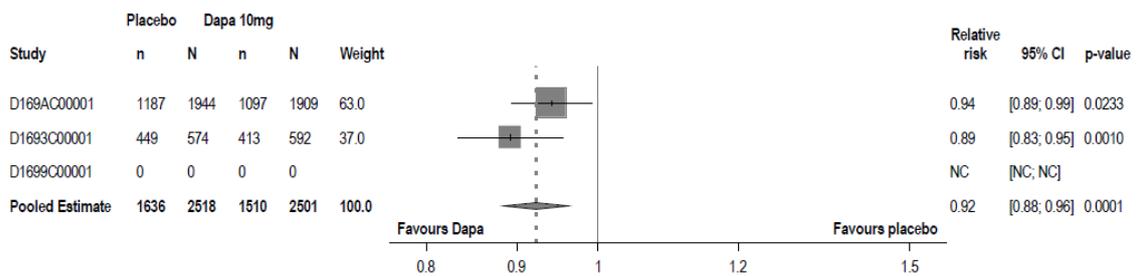
Abbildung 4-276: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – < 30 mg/g



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-277: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – ≥ 30-≤ 300 mg/g



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-278: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – > 300 mg/g

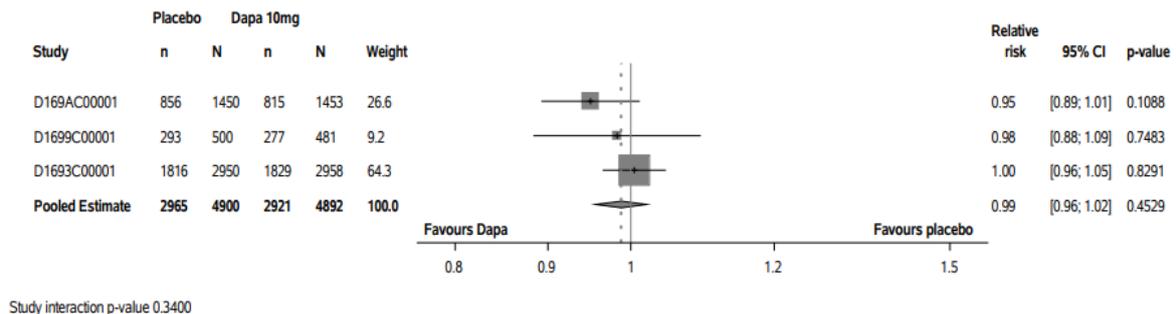
*Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit nicht-schweren UE wurde für die Subgruppenkategorien T2DM und UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (T2DM:  $p = 0,0380$ ; UACR:  $p = 0,0078$ ).

Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit nicht-schweren UE aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

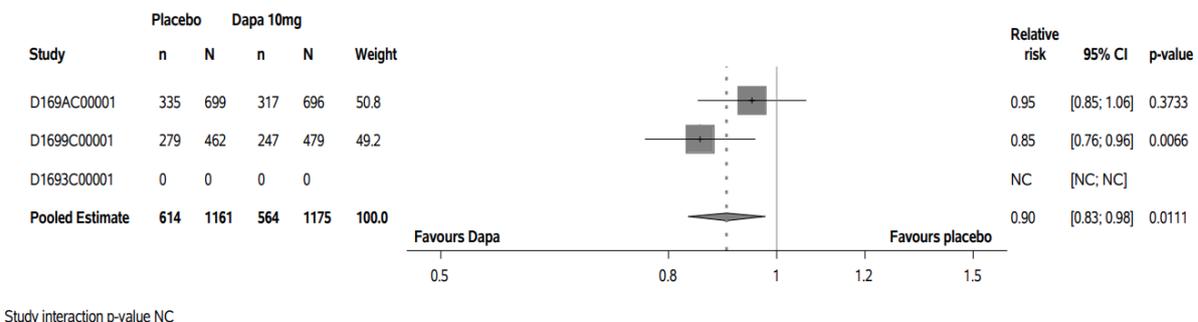
IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie T2DM (<math>p = 0,0380</math>)<sup>b</sup></b>							
Ja	4.892	2.921 (59,7)	4.900	2.965 (60,5)	0,99 [0,96; 1,02] 0,4529	0,97 [0,89; 1,05] 0,4134	-0,81 [-2,75; 1,13] 0,4132
Nein	1.175	564 (48,0)	1.161	614 (52,9)	0,90 [0,83; 0,98] 0,0111	0,82 [0,70; 0,96] 0,0160	-4,98 [-9,01; -0,94] 0,0157
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0078</math>)<sup>b, c</sup></b>							
< 30 mg/g	334	235 (70,4)	352	232 (65,9)	1,07 [0,97; 1,19] 0,1902	1,24 [0,90; 1,71] 0,1908	4,66 [-2,30; 11,62] 0,1895
≥ 30 - ≤ 300 mg/g	2.255	1.335 (59,2)	2.216	1.285 (58,0)	1,02 [0,97; 1,07] 0,3924	1,05 [0,94; 1,19] 0,3850	1,28 [-1,61; 4,17] 0,3850
> 300 mg/g	2.501	1.378 (55,1)	2.518	1.482 (58,9)	0,93 [0,89; 0,98] 0,0041	0,85 [0,76; 0,95] 0,0054	-3,87 [-6,59; -1,15] 0,0053
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die Wald-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des $\chi^2$ -Tests berechnet).							
b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).							
c: Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 Studien verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie T2DM sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit T2DM als auch ohne weniger nicht-schwere UE auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten ohne T2DM statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den T2DM in Bezug auf das Auftreten von nicht-schwere UE auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

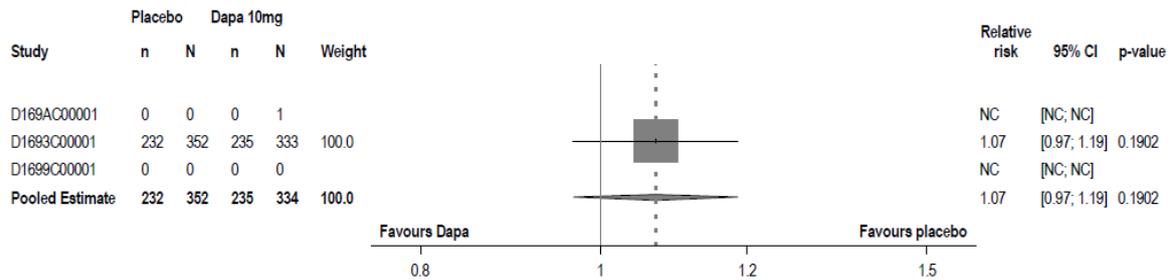
Abbildung 4-279: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie T2DM – Ja



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-280: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie T2DM – Nein

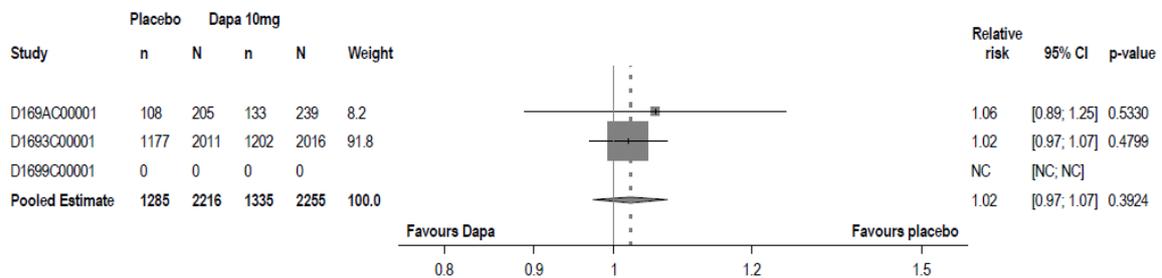
In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von > 300 mg/g weniger nicht-schwere UE auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR < 30 mg/g und  $\geq 30 \leq 300$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR > 300 mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von nicht-schwere UE auszugehen.



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

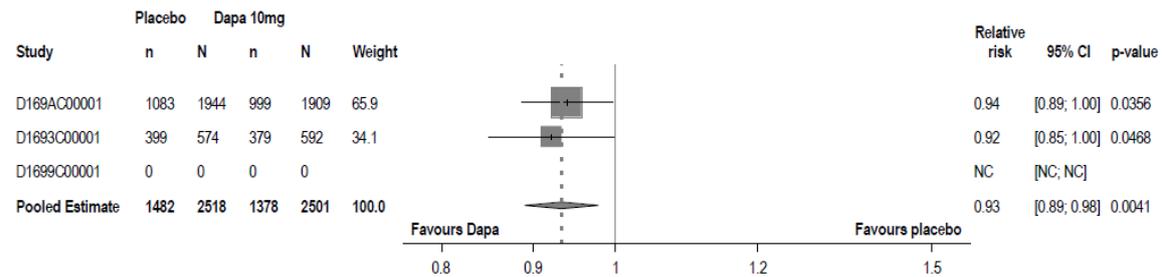
Abbildung 4-281: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – < 30 mg/g



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-282: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – ≥ 30 - ≤ 300 mg/g



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-283: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – > 300 mg/g

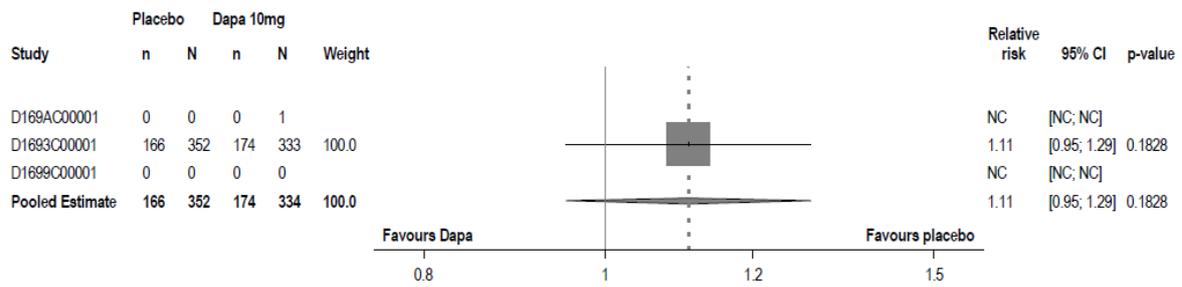
*Anteil an Patienten mit SUE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0165$ ).

Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0165</math>)<sup>b, c</sup></b>							
< 30 mg/g	334	174 (52,1)	352	166 (47,2)	1,11 [0,95; 1,29] 0,1828	1,23 [0,91; 1,66] 0,1829	5,09 [-2,39; 12,57] 0,1821
≥ 30 - ≤ 300 mg/g	2.255	915 (40,6)	2.216	953 (43,0)	0,95 [0,89; 1,02] 0,1408	0,91 [0,81; 1,03] 0,1362	-2,19 [-5,06; 0,69] 0,1362
> 300 mg/g	2.501	818 (32,7)	2.518	935 (37,1)	0,87 [0,81; 0,94] 0,0003	0,81 [0,72; 0,91] 0,0005	-4,61 [-7,20; -2,03] 0,0005
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die Wald-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des $\chi^2$ -Tests berechnet).							
b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).							
c: Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 Studien verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

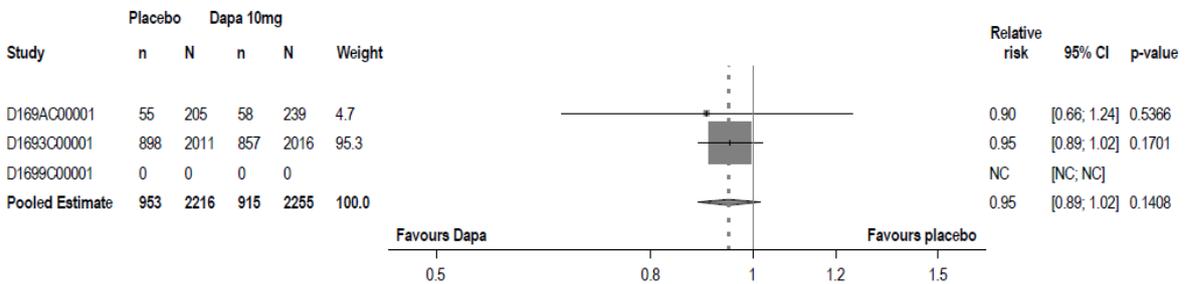
In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von  $\geq 30 - \leq 300$  mg/g,  $> 300$  mg/g weniger SUE auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR  $< 30$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR  $> 300$  mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von SUE auszugehen.



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

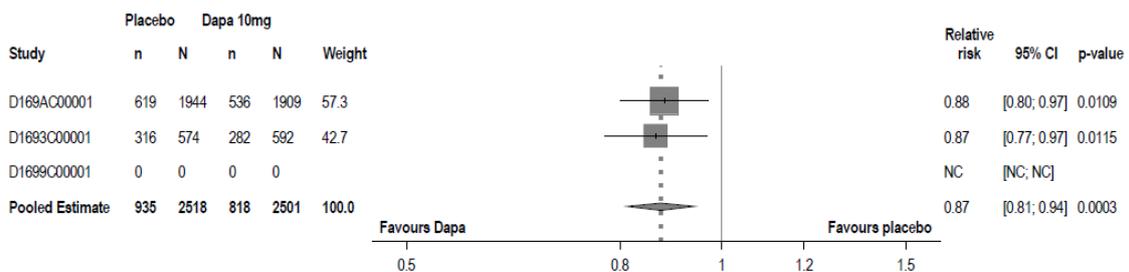
Abbildung 4-284: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – < 30 mg/g



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-285: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – ≥ 30 - ≤ 300 mg/g



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-286: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – > 300 mg/g

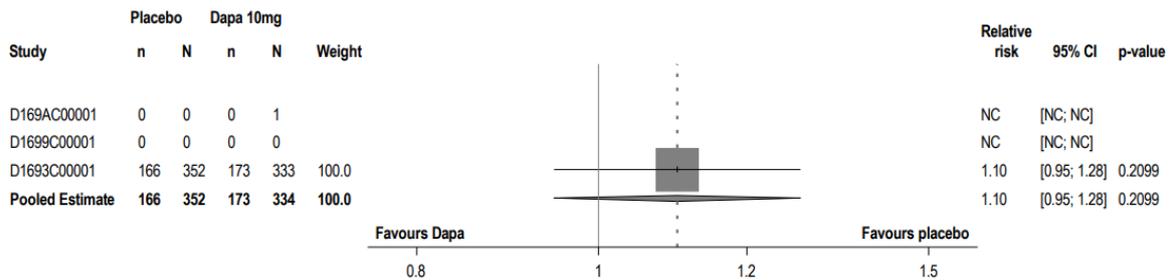
*Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0251$ ).

Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0251</math>)<sup>b,c</sup></b>							
< 30 mg/g	334	173 (51,8)	352	166 (47,2)	1,10 [0,95; 1,28] 0,2099	1,21 [0,90; 1,64] 0,2100	4,79 [-2,69; 12,28] 0,2093
≥ 30 - ≤ 300 mg/g	2.255	909 (40,3)	2.216	951 (42,9)	0,95 [0,88; 1,01] 0,1110	0,91 [0,80; 1,02] 0,1077	-2,36 [-5,23; 0,51] 0,1077
> 300 mg/g	2.501	804 (32,1)	2.518	916 (36,4)	0,88 [0,81; 0,95] 0,0006	0,82 [0,72; 0,92] 0,0008	-4,42 [-7,00; -1,85] 0,0008
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die Wald-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des $\chi^2$ -Tests berechnet).							
b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).							
c: Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 Studien verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

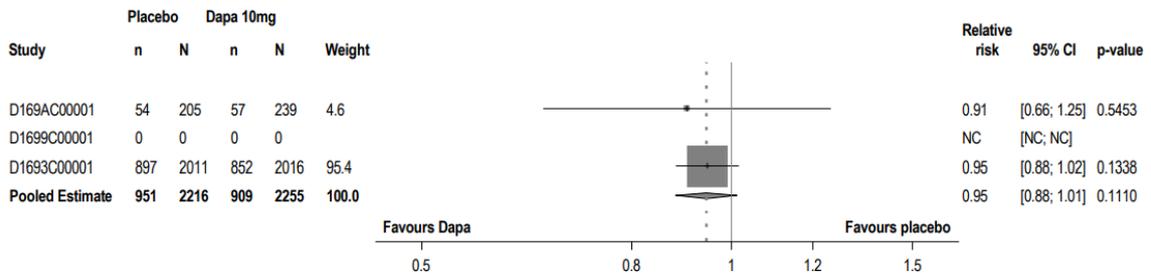
In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von  $\geq 30 - \leq 300$  mg/g und  $> 300$  mg/g weniger SUE ohne krankheitsbezogene UE auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR  $< 30$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR  $> 300$  mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von SUE ohne krankheitsbezogene UE auszugehen.



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

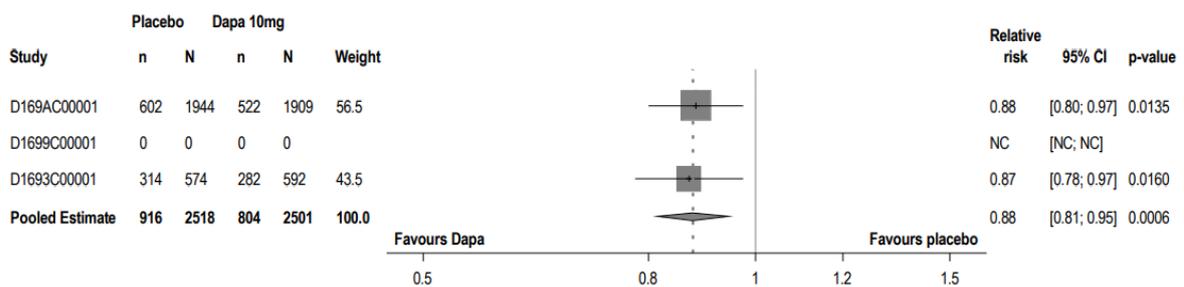
Abbildung 4-287: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – < 30 mg/g



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-288: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $\geq 30 \leq 300$  mg/g



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-289: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – > 300 mg/g

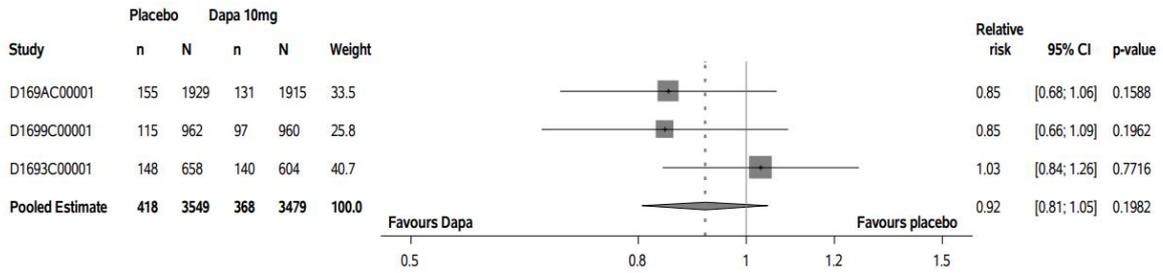
*Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0390$ ).

Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0390</math>)<sup>c</sup></b>							
< 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	3.479	368 (10,6)	3.549	418 (11,8)	0,92 [0,81; 1,05] 0,1982	0,90 [0,77; 1,04] 0,1623	-1,04 [-2,49; 0,41] 0,1610
≥ 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	2.587	169 (6,5)	2.512	228 (9,1)	0,72 [0,59; 0,87] 0,0008	0,70 [0,57; 0,86] 0,0008	-2,54 [-4,01; -1,07] 0,0007
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die Wald-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des $\chi^2$ -Tests berechnet).							
b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

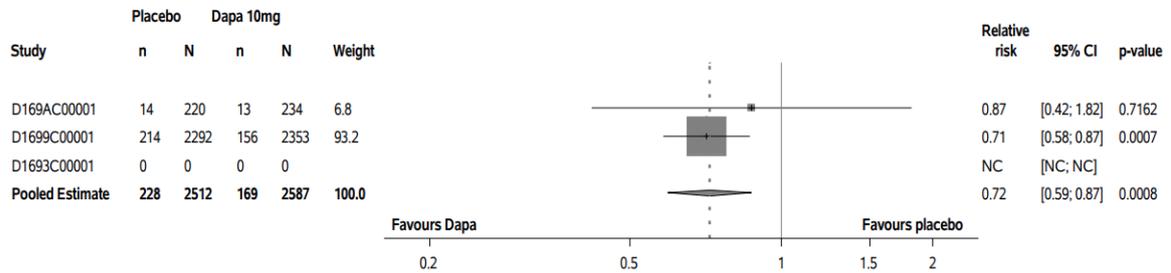
In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UESI „Renale Ereignisse“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den die eGFR II mit einem Schwellenwert 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UESI „Renale Ereignisse“ auszugehen.



Study interaction p-value 0.3526

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-290: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-291: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

*Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidosen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidosen“ wurde für die Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0160$ ).

Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (<math>p = 0,0160</math>)<sup>b</sup></b>							
Ja	1.549	11 (0,7)	1.567	6 (0,4)	1,93 [0,72; 5,15] 0,1915	1,96 [0,72; 5,35] 0,1909	1,49 [-0,72; 3,71] 0,1860
Nein	4.518	14 (0,3)	4.494	31 (0,7)	0,46 [0,25; 0,86] 0,0146	0,46 [0,24; 0,86] 0,0145	-0,38 [-0,67; -0,09] 0,0101

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

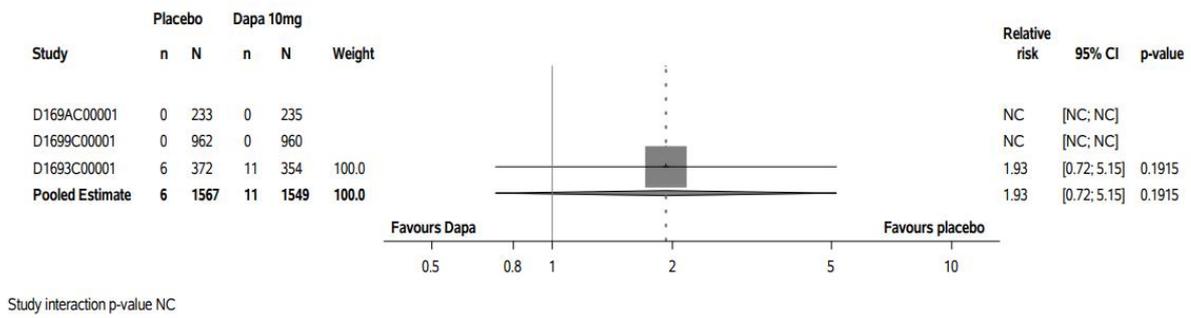
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die *Wald*-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests berechnet).

b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).

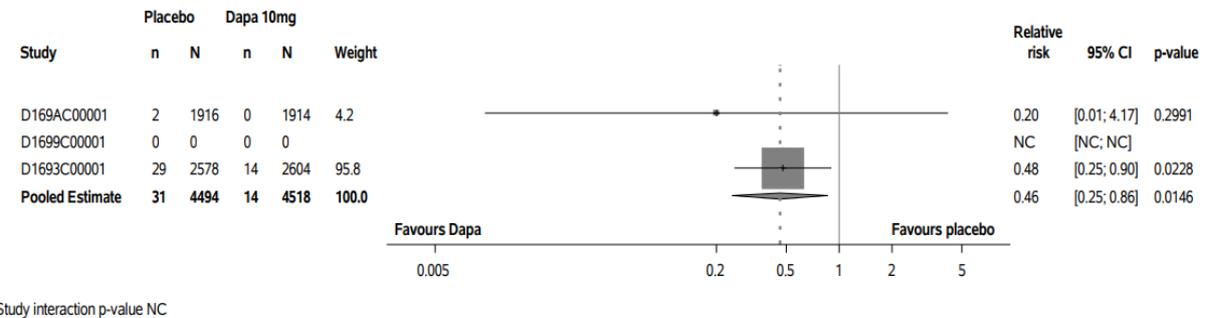
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz mehr UESI „Diabetische Ketoazidosen“ auf, hingegen bei Patienten ohne Herzinsuffizienz weniger. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist bei Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz in Bezug auf das Auftreten von UESI „Diabetische Ketoazidosen“ auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-292: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-293: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein

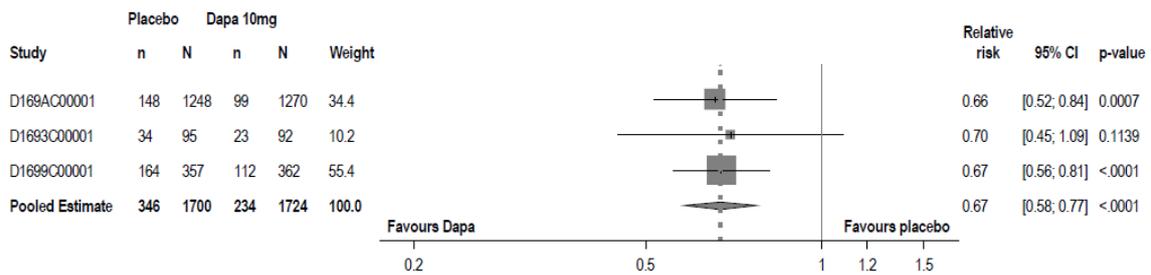
UE nach SOC und PT mit  $\geq 10\%$  Inzidenz in mindestens einem Studienarm*Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR I ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0002$ ).

Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,0002</math>)<sup>b</sup></b>							
< 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	1.724	234 (13,6)	1.700	346 (20,4)	0,67 [0,58; 0,77] < 0,0001	0,58 [0,48; 0,71] < 0,0001	-6,73 [-9,11; -4,35] < 0,0001
$\geq 45$ mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	4.342	874 (20,1)	4.361	960 (22,0)	0,91 [0,84; 0,99] 0,0272	0,89 [0,80; 0,99] 0,0253	-1,93 [-3,62; -0,24] 0,0251
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die Wald-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des $\chi^2$ -Tests berechnet).							
b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

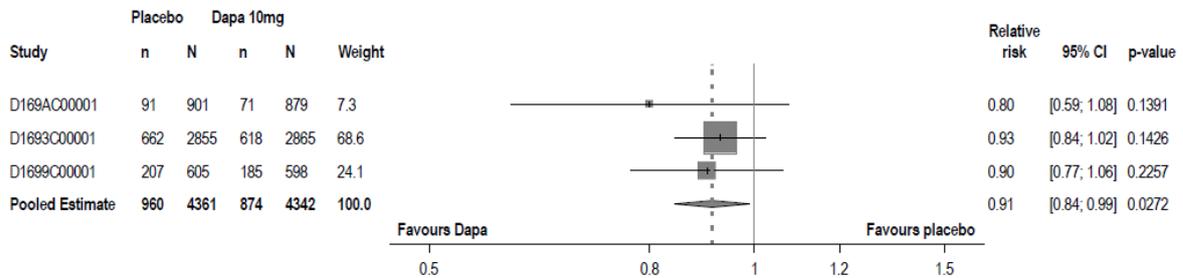
In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UE nach SOC „Herzerkrankungen“ auf. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den die eGFR I mit einem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Herzerkrankungen“ auszugehen.



Study interaction p-value 0.9702

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-294: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Study interaction p-value 0.6293

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-295: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

*Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurde für die Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0266$ ).

Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (<math>p = 0,0266</math>)<sup>b</sup></b>							
Ja	1.549	238 (15,4)	1.567	257 (16,4)	0,94 [0,80; 1,10] 0,4342	0,93 [0,76; 1,12] 0,4353	-1,02 [-3,58; 1,54] 0,4350
Nein	4.518	506 (11,2)	4.494	670 (14,9)	0,75 [0,68; 0,84] < 0,0001	0,72 [0,64; 0,82] < 0,0001	-3,70 [-5,09; -2,31] < 0,0001

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

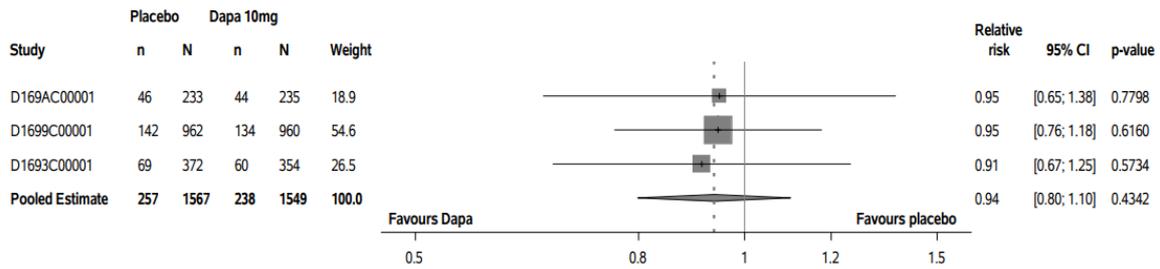
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die *Wald*-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des  $\chi^2$ -Tests berechnet).

b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

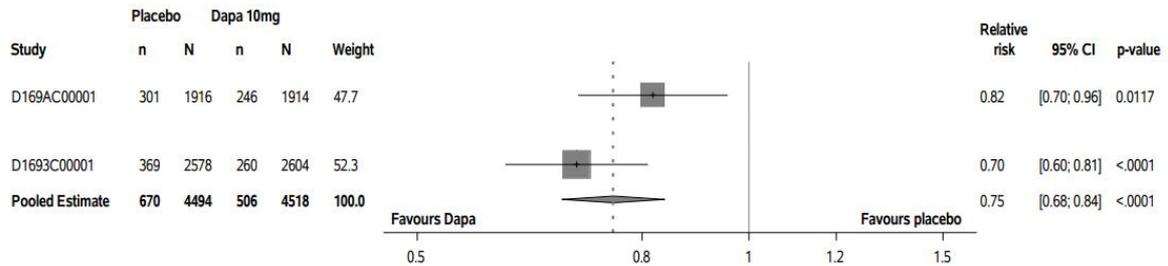
In der Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz als auch bei Patienten ohne weniger UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf. Die beobachteten Effekte zwischen den Behandlungsarmen sind für Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den die Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auszugehen



Study interaction p-value 0.9825

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-296: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



Study interaction p-value 0.1477

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-297: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein

*Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“*

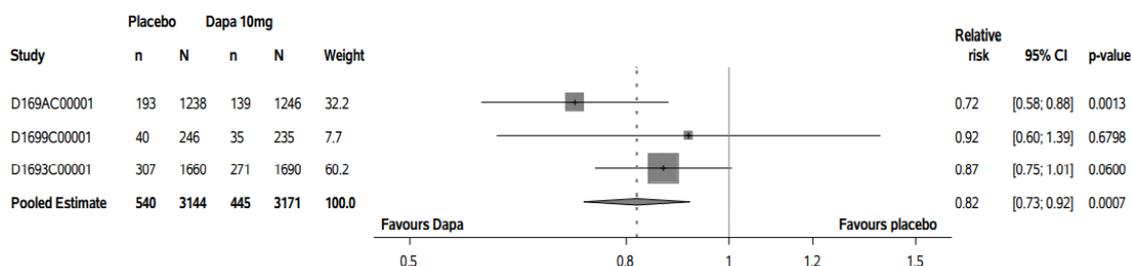
Bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurde für die Subgruppenkategorien Alter, eGFR II und UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert (Alter  $p = 0,0121$ , eGFR II  $p = 0,0286$ ; UACR  $p = 0,0259$ ).

Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p = 0,0121</math>)<sup>b</sup></b>							
≤ 65 Jahre	3.171	445 (14,0)	3.144	540 (17,2)	0,82 [0,73; 0,92] 0,0007	0,79 [0,69; 0,90] 0,0006	-3,15 [-4,94; -1,37] 0,0005
> 65 Jahre	2.896	517 (17,9)	2.917	519 (17,8)	1,00 [0,90; 1,12] 0,9465	1,01 [0,88; 1,15] 0,9250	0,10 [-1,86; 2,06] 0,9229
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,0286</math>)<sup>b</sup></b>							
< 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	3.479	584 (16,8)	3.549	615 (17,3)	0,99 [0,89; 1,09] 0,8258	0,97 [0,86; 1,10] 0,6769	-0,37 [-2,11; 1,37] 0,6765
≥ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2.587	377 (14,6)	2.512	444 (17,7)	0,83 [0,73; 0,94] 0,0027	0,80 [0,68; 0,92] 0,0027	-3,09 [-5,10; -1,07] 0,0027
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0259</math>)<sup>b, c</sup></b>							
< 30 mg/g	334	92 (27,5)	352	76 (21,6)	1,28 [0,98; 1,67] 0,0675	1,39 [0,98; 1,97] 0,0670	6,04 [-0,41; 12,48] 0,0664
≥ 30 ≤ 300 mg/g	2.255	341 (15,1)	2.216	394 (17,8)	0,86 [0,75; 0,98] 0,0212	0,83 [0,71; 0,97] 0,0211	-2,55 [-4,72; -0,39] 0,0210
> 300 mg/g	2.501	396 (15,8)	2.518	444 (17,6)	0,89 [0,79; 1,01] 0,0698	0,87 [0,75; 1,01] 0,0739	-1,88 [-3,93; 0,18] 0,0736

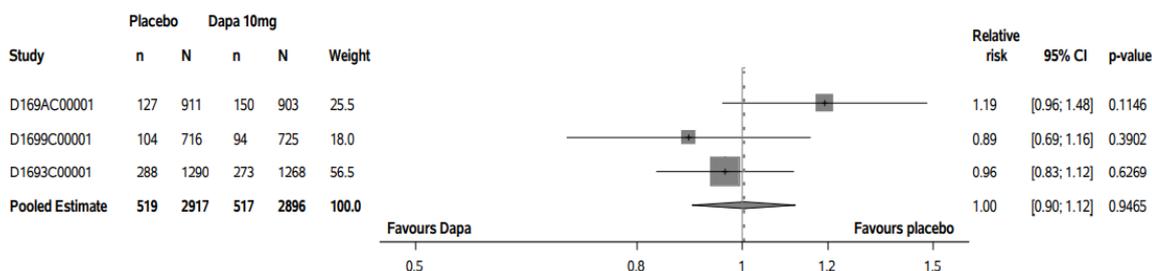
IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die <i>Wald</i> -Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests berechnet).							
b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).							
c: Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten ≤ 65 Jahre weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf, hingegen bei Patienten > 65 Jahre mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten ≤ 65 Jahre statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-298: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – > 65 Jahre

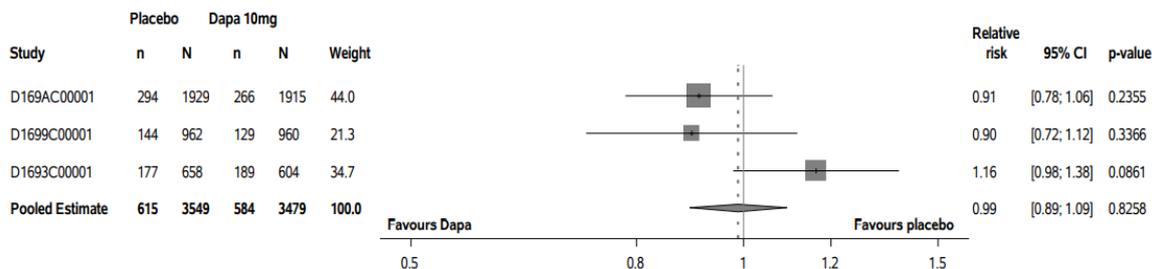


Study interaction p-value 0.1773

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-299: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter – ≤ 65 Jahre

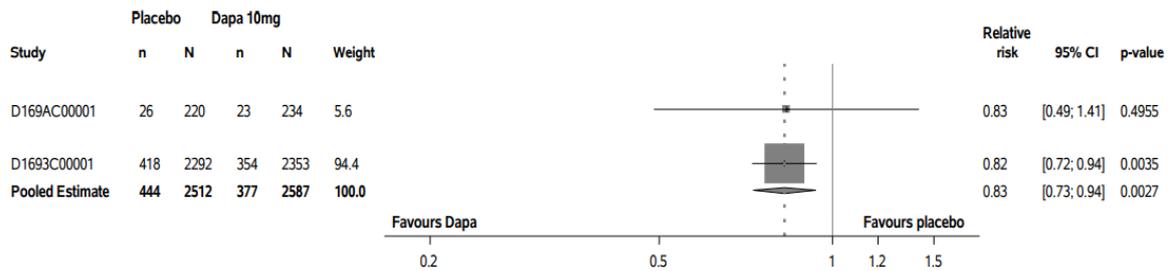
In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den die eGFR I mit einem Schwellenwert 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auszugehen.



Study interaction p-value 0.0733

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-300: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II – < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

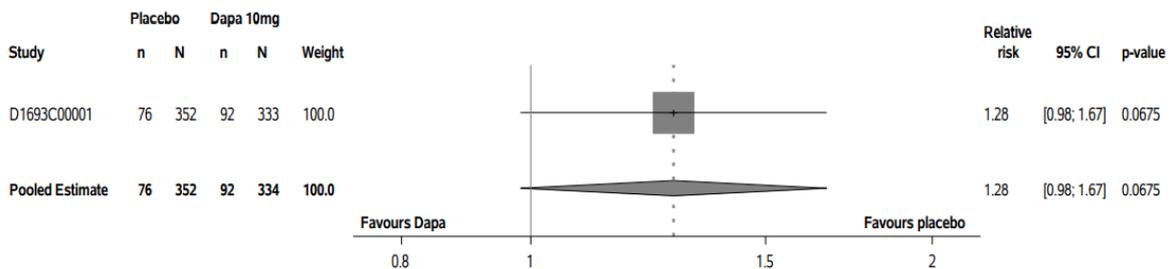


Study interaction p-value 0.9766

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-301: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR II –  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

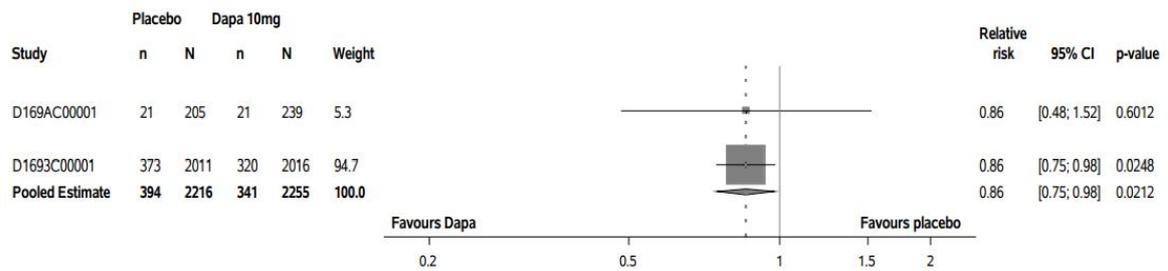
In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von  $\geq 30 - \leq 300$  mg/g und  $> 300$  mg/g weniger UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR  $< 30$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR  $\geq 30 - \leq 300$  mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auszugehen.



Study interaction p-value NC

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

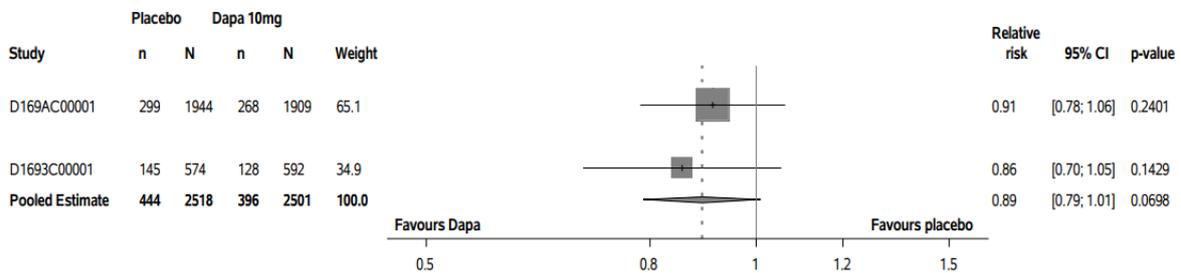
Abbildung 4-302: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $< 30$  mg/g



Study interaction p-value 0.9940

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-303: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $\leq 300$  mg/g



Study interaction p-value 0.6251

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-304: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $> 300$  mg/g

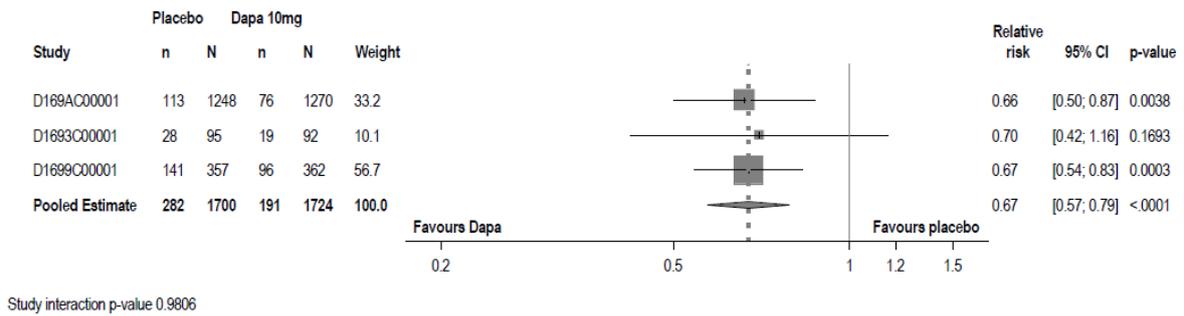
SUE nach SOC und PT mit  $\geq 1$  % Inzidenz in mindestens einem Studienarm*Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankungen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankungen“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR I ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0007$ ).

Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

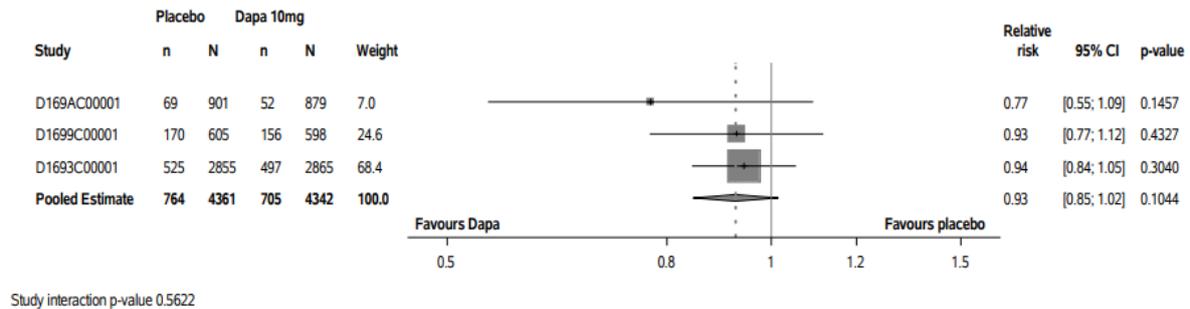
IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,0007</math>)<sup>b</sup></b>							
< 45 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	1.724	191 (11,1)	1.700	282 (16,6)	0,67 [0,57; 0,79] < 0,0001	0,60 [0,49; 0,74] < 0,0001	-5,46 [-7,66; -3,27] < 0,0001
$\geq 45$ mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	4.342	705 (16,2)	4.361	764 (17,5)	0,93 [0,85; 1,02] 0,1044	0,91 [0,81; 1,02] 0,0969	-1,32 [-2,87; 0,23] 0,0960
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5) N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die <i>Wald</i> -Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests berechnet). b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl bei Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger SUE nach SOC „Herzerkrankungen“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den die eGFR I mit einem Schwellenwert 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von SUE nach SOC „Herzerkrankungen“ auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-305: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-306: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

*Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde für die Subgruppenkategorie UACR ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0304$ ).

Tabelle 4-230: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Meta-analyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie UACR (<math>p = 0,0304</math>)<sup>b, c</sup></b>							
< 30 mg/g	334	20 (6,0)	352	16 (4,5)	1,32 [0,70; 2,51] 0,3936	1,34 [0,68; 2,64] 0,3933	1,46 [-1,89; 4,81] 0,3933
$\geq 30 - \leq 300$ mg/g	2.255	79 (3,5)	2.216	86 (3,9)	0,89 [0,66; 1,20] 0,4515	0,89 [0,65; 1,21] 0,4551	-0,34 [-1,44; 0,77] 0,5508
> 300 mg/g	2.501	45 (1,8)	2.518	81 (3,2)	0,55 [0,38; 0,79] 0,0011	0,54 [0,37; 0,78] 0,0011	-1,46 [-2,32; -0,60] 0,0009
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die Wald-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des $\chi^2$ -Tests berechnet).							
b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).							
c: Für die Subgruppe UACR werden in der IPD Metaanalyse nur die Daten der DAPA-CKD und DECLARE-TIMI 58 verwendet, da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie UACR sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer UACR von  $\geq 30 - \leq 300$  mg/g und  $> 300$  mg/g weniger SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf, hingegen bei Patienten mit einer UACR  $< 30$  mg/g mehr. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer UACR  $> 300$  mg/g statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die UACR in Bezug auf das Auftreten von SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auszugehen.

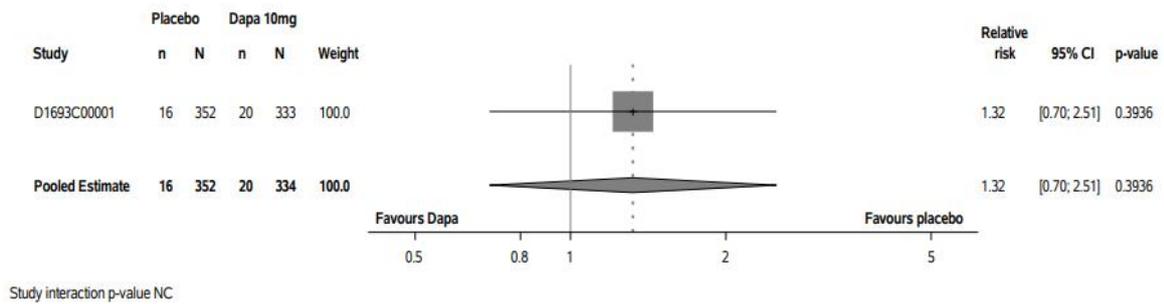


Abbildung 4-307: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – < 30 mg/g

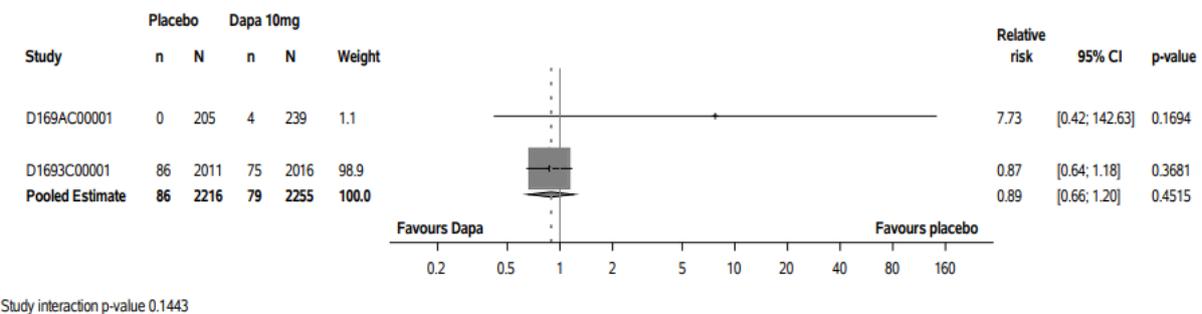
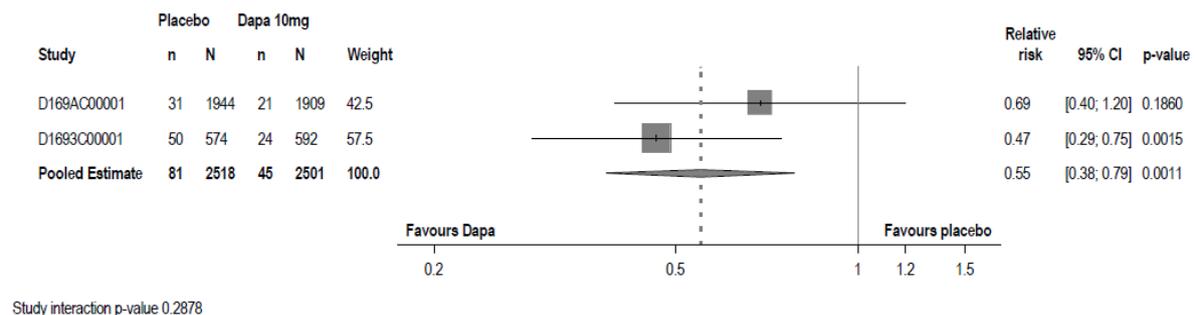


Abbildung 4-308: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – ≥ 30-≤ 300 mg/g



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-309: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – > 300 mg/g

*Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurde für die Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,0064$ ).

Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus IPD Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IPD Metaanalyse	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	OR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	ARR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (<math>p = 0,0064</math>)<sup>b</sup></b>							
Ja	1.549	72 (4,6)	1.567	70 (4,5)	1,04 [0,76; 1,44] 0,7901	1,05 [0,75; 1,47] 0,7825	0,20 [-1,25; 1,66] 0,7831
Nein	4.518	114 (2,5)	4.494	188 (4,2)	0,60 [0,48; 0,76] < 0,0001	0,59 [0,47; 0,75] < 0,0001	-1,67 [-2,41; -0,92] < 0,0001

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

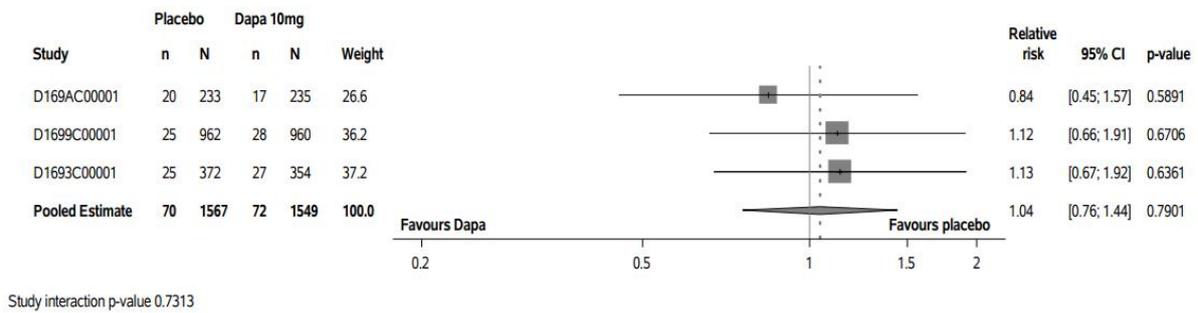
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die *Wald*-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen (abweichend dazu wurden die p-Werte der Einzelstudien anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests berechnet).

b: Der Subgruppeninteraktionswert basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (61).

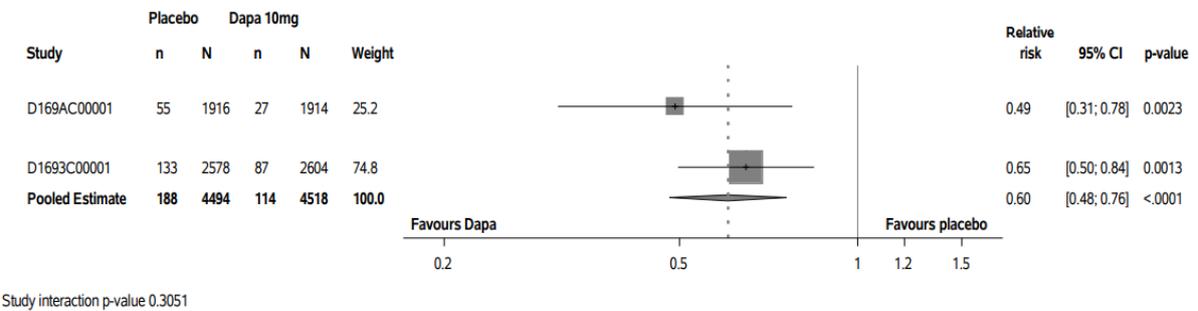
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC treten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz mehr SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf, hingegen bei Patienten ohne Herzinsuffizienz weniger. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz statistisch signifikant. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz in Bezug auf das Auftreten von SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auszugehen.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-310: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5)

Abbildung 4-311: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein

#### 4.3.1.3.4.4 Subgruppenanalysen Zusammenfassung

Für die Subgruppenanalysen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF und der IPD Metaanalyse traten vereinzelt Belege für eine Interaktion bei unterschiedlichen Endpunkten auf. Bei der Interpretation der Interaktionstests ist auf den Einfluss des multiplen Testens hinzuweisen. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für die IPD Metaanalyse wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 490 Testungen durchgeführt. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  ist demnach statistisch mit 24 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen. Für die IPD Metaanalyse wurden 25 positive Interaktionstests beobachtet. Diese Anzahl an positiven Interaktionen ist auch bei Abwesenheit einer tatsächlichen Effektmodifikation zu erwarten.

Zusätzlich zur geringen Anzahl an positiven Interaktionstests ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Insgesamt ist daher nicht von Effektunterschieden in einer der aufgeführten Subgruppen auszugehen und der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der IPD Metaanalyse abzuleiten.

**Ergebnisse für die supportiven Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029**

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 4-232: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nutzendimension	Endpunkte	Darstellung im Dossier
DELIGHT	Mortalität <sup>a</sup>	-	nein
	Morbidität	Veränderung der renalen Morbidität	ja
	Nebenwirkungen	Auftreten von UE jeglichen Grades	ja
		Auftreten von nicht-schweren UE	ja
		Auftreten von schweren UE	ja
		Auftreten von SUE	ja
		Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben	ja
		UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE	ja
		Auftreten von UESI	ja
		UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT	ja
	UE nach SOC und PT, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten (deskriptiv)	ja	
DERIVE	Mortalität <sup>a</sup>	-	nein
	Morbidität	Veränderung der renalen Morbidität	ja
	Nebenwirkungen	Auftreten von UE jeglichen Grades	ja
		Auftreten von nicht-schweren UE	ja
		Auftreten von schweren UE	ja
		Auftreten von SUE	ja
		Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben	ja		

Studie	Nutzendimension	Endpunkte	Darstellung im Dossier
		UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE	ja
		Auftreten von UESI	ja
		UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT	ja
		UE nach SOC und PT, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten (deskriptiv)	ja
MB102029	Mortalität <sup>a</sup>	-	nein
	Morbidität	Veränderung der renalen Morbidität	ja
	Nebenwirkungen	Auftreten von UE jeglichen Grades	ja
		Auftreten von nicht-schweren UE	ja
		Auftreten von schweren UE	ja
		Auftreten von SUE	ja
		Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	ja
		Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben	ja
		Auftreten von UESI	ja
		UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE	ja
		Auftreten von UESI	ja
		UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT	ja
		UE nach SOC und PT, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten (deskriptiv)	ja
<p>a: Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und wird unter den Nebenwirkungen dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

#### 4.3.1.3.5 Endpunkte – RCT (DELIGHT, DERIVE und MB102029)

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

Im Folgenden wird die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und werden die Ergebnisse alle Endpunkte der entsprechenden Nutzendimensionen in einem separaten Abschnitt untersucht.

### 4.3.1.3.5.1 Morbidität

#### 4.3.1.3.5.1.1 Veränderung der renalen Morbidität

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

Tabelle 4-233: Operationalisierung von Veränderung der renalen Morbidität

Studie	Operationalisierung
DELIGHT	Veränderung der UACR im Vergleich zu <i>Baseline</i> bis Woche 24 (Komponente des primären Endpunkts, FAS) Anteil der Patienten, die eine $\geq 30\%$ ige Reduktion der UACR bis zum Behandlungsende erreichten (LOCF) (sekundärer Endpunkt, FAS) Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> bis Woche 24 (SAS)
DERIVE	Veränderung der UACR im Vergleich zu <i>Baseline</i> bis Woche 24 (FAS) Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> bis Woche 24 (FAS)
MB102029	Veränderung der UACR im Vergleich zu <i>Baseline</i> bis Woche 24 und bis Woche 104 (SAS) Veränderung der eGFR im Vergleich zu <i>Baseline</i> bis Woche 52 und bis Woche 104 (SAS)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-234: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der renalen 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
DELIGHT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DERIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MB102029	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie DELIGHT war eine doppelblinde RCT mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt renale Morbidität wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Studie DERIVE war eine doppelblinde RCT mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt renale Morbidität wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Studie MB102029 war eine doppelblinde RCT mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt renale Morbidität wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

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

*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.*

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

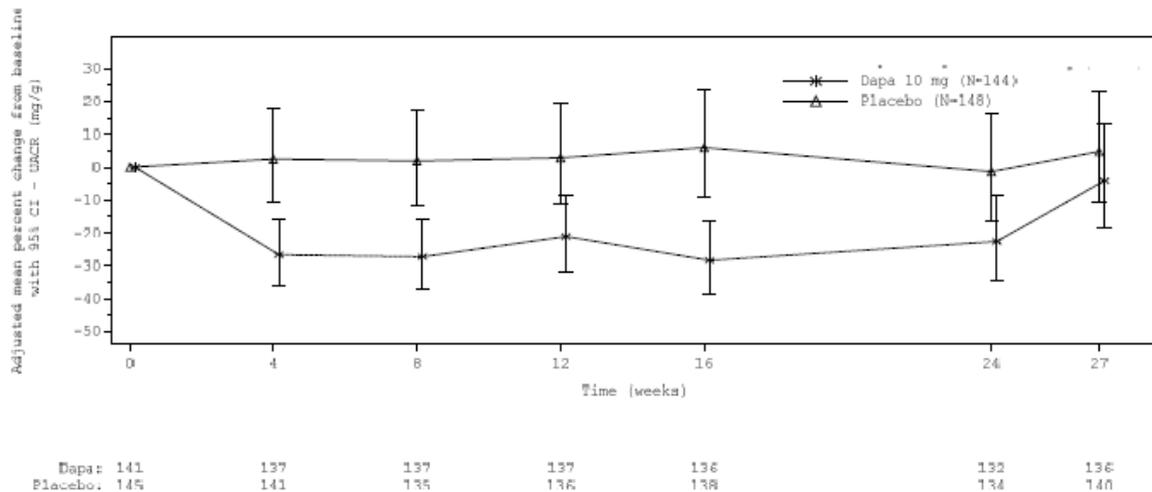
Tabelle 4-235: Veränderung der UACR im Vergleich zu *Baseline* bis Woche 24 bzw. Woche 104 in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	prozentuale Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	prozentuale Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	Adjusted Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	Adjusted Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
<b>Veränderung der UACR in % (DELIGHTT, DERIVE) bzw. absolute Veränderungen (MB102029)</b>								
DELIGHT	<i>Baseline</i>	140/144 (97,2)	594,0 (769,3)	- (-)	144/148 (97,3)	669,7 (842,5)	- (-)	- [-; -]; -
	Woche 24	132/144 (91,7)	-26,9 (64,4)	-22,4 (6,6) [-34,4; -8,2]	134/148 (90,5)	-7,9 (68,9)	-1,8 (8,3) [-16,9; 16,0]	-21,0 (7,3) [-34,1; -5,2] 0,011
DERIVE	<i>Baseline</i>	155/159 (97,5)	225,8 (620,9)	- (-)	157/161 (97,5)	271,7 (861,0)	- (-)	- [-; -]; -
	Woche 24	145/159 (91,2)	1,82 (106,6)	-6,16 (10,7) [-25,0; 17,4]	142/161 (88,2)	-9,5 (98,7)	-13,1 (9,8) [-30,4; 8,4]	8,0 (12,8) [-14,4; 36,3] 0,513
MB102029	<i>Baseline</i>	85/85 (100,0)	401,1 (785,5)	- (-)	84/84 (100,0)	477,9 (1193,2)	- (-)	- [-; -]; -
	Woche 24	66/85 (77,6)	-127,4 <sup>b</sup> (66,8)	- [-; -]; -	62/84 (73,8)	-80,0 <sup>b</sup> (46,6)	- (-)	- [-; -]; -
	Woche 104	48/85 (56,5)	-11,7 <sup>b</sup> (148,6)	- [-; -]; -	42/84 (50,0)	-69,7 <sup>b</sup> (80,1)	- (-)	- [-; -]; -

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

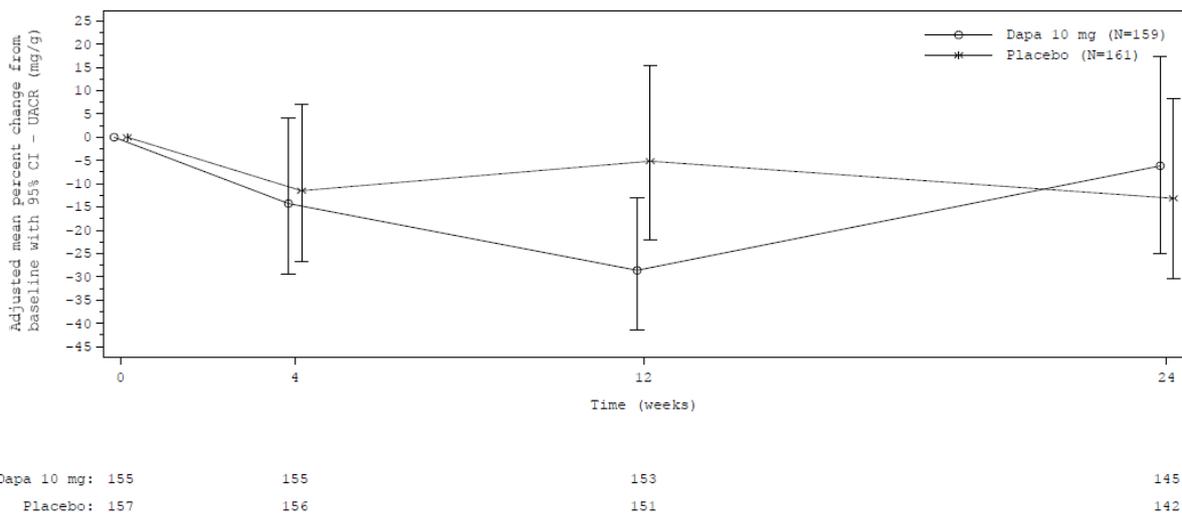
Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	prozentuale Veränderung von <i>Baseline</i>		n/N (%)	prozentuale Veränderung von <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	Adjusted Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	Adjusted Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
Quellen: CSR Studie D1690C00023 (DELIGHT), CSR Studie D1690C00024 (DERIVE), CSR Studie MB102029 (104 Wochen) N: Anzahl an Patienten im FAS/SAS; n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn bzw. vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt. a: Berechnung mittels eines <i>Repeated-Measurements</i> -Modells unter Berücksichtigung von Behandlung, Woche, Randomisierungstratum, <i>Baseline</i> -UACR und der Interaktionen aus Woche und Behandlungsarm sowie aus <i>Baseline</i> -UACR und Woche. b: Absolute Veränderungen in mg/g (nicht adjustiert) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Die Verlaufsanalysen der UACR ergaben in der Studie DELIGHT zwischen *Baseline* und Woche 24 mit Dapagliflozin + SoC einen signifikanten stärkeren Abfall als mit Placebo + SoC (Adjustierte Differenz: -21,0 [95%-KI: -34,1; -5,2], p=0,011). In der Studie DERIVE zeigte sich dagegen kein signifikanter Unterschied. In der Studie MB102029 wurde lediglich eine deskriptive Analyse der UACR durchgeführt.



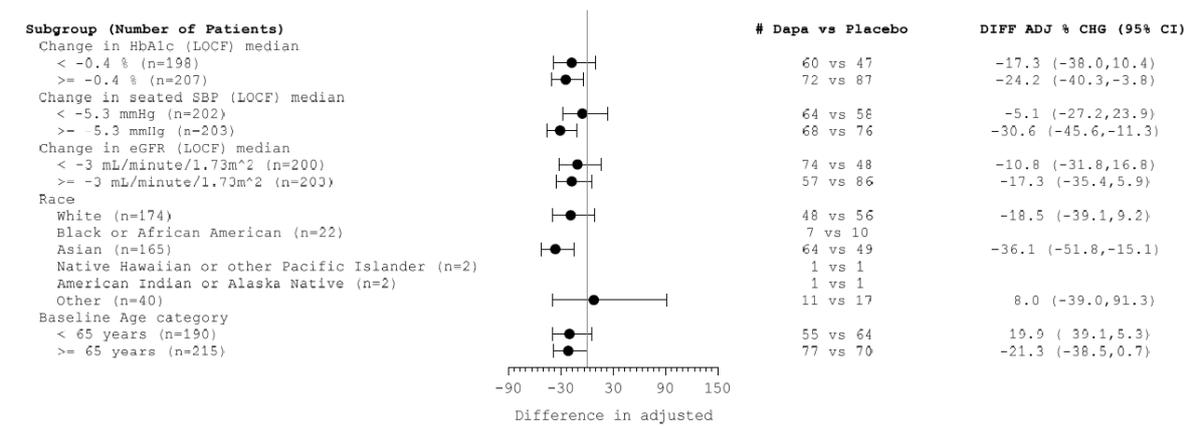
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D1690C00023 (142)

Abbildung 4-312: Stetiger Verlauf der adjustierten UACR-Veränderung während der Studie DELIGHT

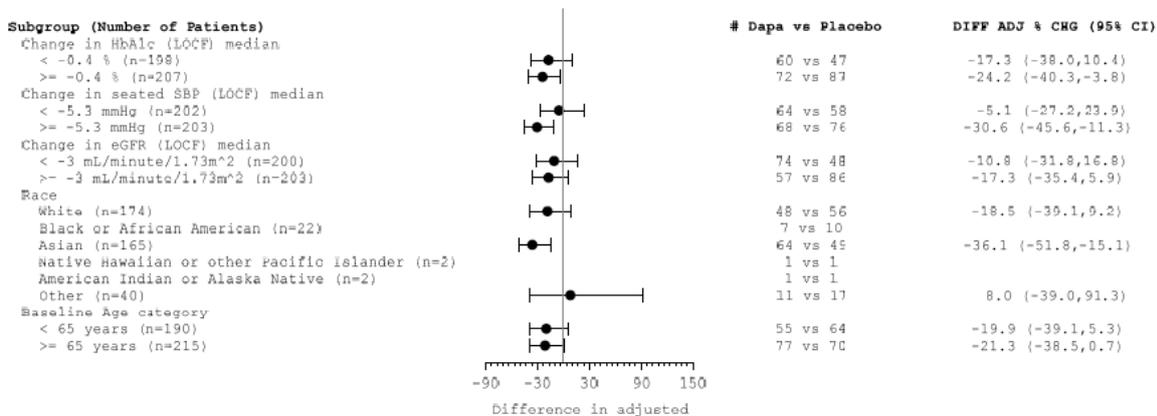


Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - D1690C00024 (143)

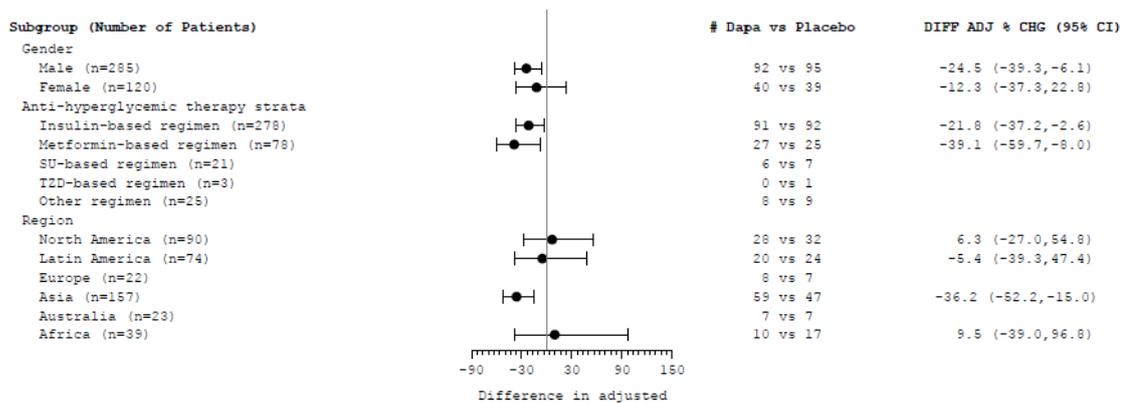
Abbildung 4-313: Stetiger Verlauf der adjustierten UACR-Veränderung während der Studie DERIVE



mean percent change from baseline at Week 24 in Subgroup



mean percent change from baseline at Week 24 in Subgroup



mean percent change from baseline at Week 24 in Subgroup

Dapa dapagliflozin; MMRM mixed model repeated measure; Saxa saxagliptin; UACR Urine Albumin-to-Creatinine Ratio.

Adjusted means re not calculated if there are <10 patients in any treatment group for a subgroup.

Adjusted mean percent values are from the MMRM model:  $\log(\text{Week } t) - \log(\text{Baseline}) = \text{Treatment} + \text{Week} + \text{Randomisation strata} + \log(\text{Baseline}) + \text{subgroup} + \text{Treatment} * \text{subgroup} + \text{subgroup} * \text{Week} + \log(\text{Baseline}) * \text{Week} + \text{Treatment} * \text{subgroup} * \text{Week}$ ; Covariance structure = unstructured.

Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.

Number of subjects represents the number of patients with non-missing baseline and Week 24 value for the particular endpoint.

Excludes data from study Site 7013.

Source: Figure 11.2.11.

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D1690C00023 (142)

Abbildung 4-314: Adjustierte mittlere Veränderungen der UACR gegenüber *Baseline* in ausgewählter Subgruppen der Studie DELIGHT

Tabelle 4-236: Anteil der Patienten mit einer  $\geq 30\%$ igen Reduktion der UACR bei Behandlungsende (LOCF) in der Studie DELIGHT

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>b</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert		
DELIGHT	144	63/140 (45,0)	148	45/144 (31,3)	1,44 [1,063; 1,951]	1,86 [1,1; 1,3]	13,8 [2,6; 24,9]
					0,013		

Quellen: Studienbericht Dapagliflozin – D1690C00023 (142)  
a: Logistisches Regressionsmodell mit Adjustierung für *Baseline*-UACR und gepoolten Strata. Die gepoolten Strata basierten auf den randomisierten Strata und sind durch Insulin und antidiabetische Medikation kategorisiert.  
b: Nicht adjustierte Berechnung mit Vierfeldertafel.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Studie DELIGHT erreichten in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe signifikant mehr Patienten eine  $\geq 30\%$ ige Reduktion der UACR zum Behandlungsende (LOCF) als mit Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 1,44 [1,063; 1,951]; p = 0,013).

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

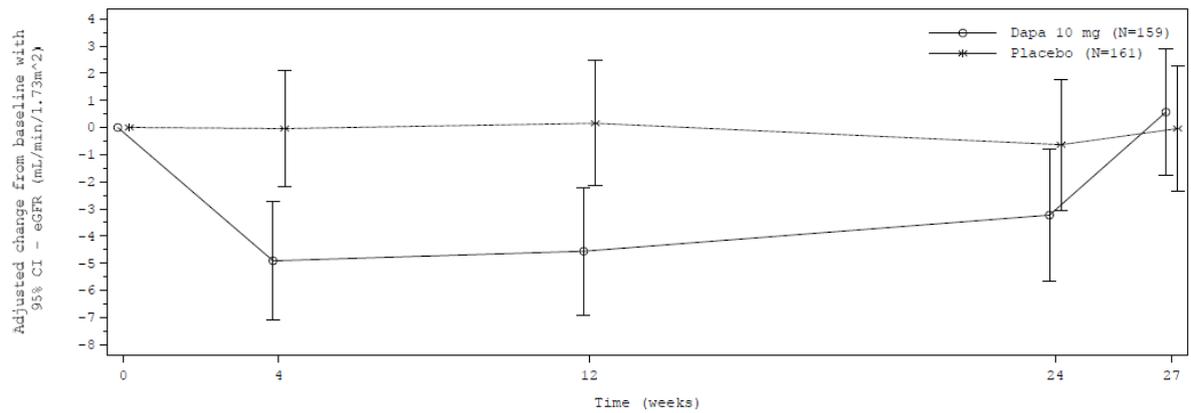
Tabelle 4-237: Veränderung der eGFR (mL/min/1,72 m<sup>2</sup>) im Vergleich zu *Baseline* bis Woche 24 bzw. Woche 52 und 104 in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung zu <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung zu <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	Adjusted Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	Adjusted Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
DELIGHT (SAS)	<i>Baseline</i>	144/145 (99,3)	50,19 (12,99)	- (-)	147/148 (99,3)	47,80 (13,53)	- (-)	- [-; -]; -
	Woche 24	131/145 (90,3)	-4,34 (6,90)	-3,83 (0,87) [-5,53; -2,13]	134/148 (90,5)	-1,16 (8,02)	-1,48 (0,86) [-3,18; 0,21]	-2,35 (0,92) [-4,16; -0,53] 0,011
DERIVE (FAS)	<i>Baseline</i>	155/159 (97,5)	53,48 (8,76)	- (-)	157/161 (97,5)	53,68 (10,67)	- (-)	- [-; -]; -
	Woche 24	142/159 (89,3)	-2,02 (9,58)	-3,39 (1,26) [-5,86; -0,92]	140/161 (87,0)	0,77 (13,13)	-0,90 (1,24) [-3,34; 1,54]	-2,49 (1,25) [-4,96; -0,02] 0,048
MB102029	<i>Baseline</i>	85/85 (100,0)	43,90 (10,61)	- (-)	84/84 (100,0)	45,59 (10,00)	- (-)	- [-; -]; -
	Woche 52	63/85 (74,1)	-4,46 (0,97) <sup>c</sup>	-- [-; -]; -	49/84 (58,3)	-2,58 (1,16) <sup>c</sup>	- (-)	- [-; -]; -
	Woche 104	50/85 (58,8)	-3,50 (1,02) <sup>c</sup>	- [-; -]; -	42/84 (50,0)	-2,38 (1,01) <sup>c</sup>	- (-)	- [-; -]; -

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

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC			Placebo + SoC			Behandlungsunterschied <sup>a</sup>
		n/N (%)	Veränderung zu <i>Baseline</i>		n/N (%)	Veränderung zu <i>Baseline</i>		
			Wert MW (SD)	Adjusted Mean (SE) [95 %-KI]		Wert MW (SD)	Adjusted Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
<p>Quellen: Studienbericht Dapagliflozin - D1690C00023 (DELIGHT) (142), D1690C00024 (DERIVE) (143), MB102029 (104 Wochen) (145)</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn bzw. vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>a: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells unter Berücksichtigung von Behandlung, Woche, Randomisierungsstratum, <i>Baseline</i>-UACR und der Interaktionen aus Woche und Behandlungsarm sowie aus <i>Baseline</i>-UACR und Woche.</p> <p>b: Absolute Veränderungen in mg/g (nicht adjustiert)</p> <p>c: SE</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

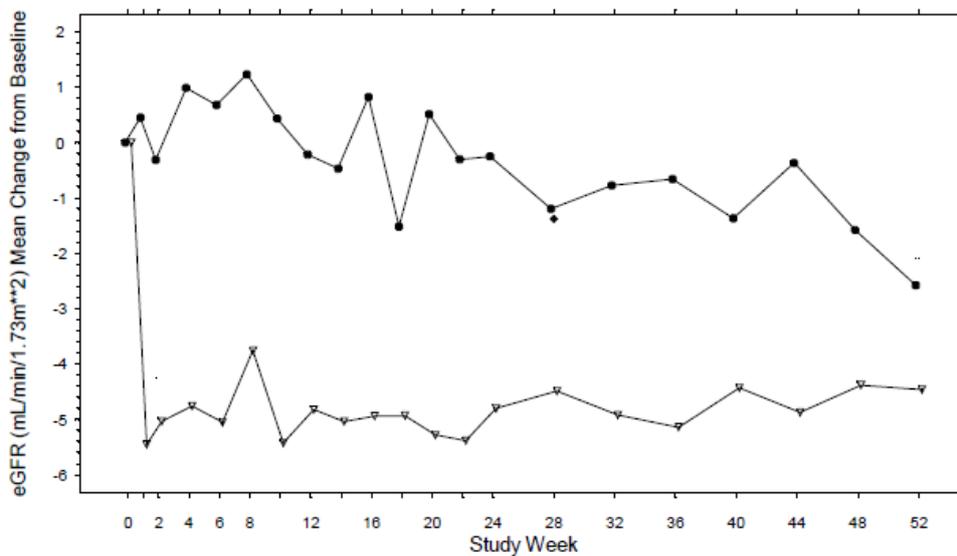
Zwischen *Baseline* und Woche 24 fiel in den Studien DELIGHT und DERIVE die eGFR in den Dapagliflozin + SoC-Behandlungsarmen signifikant stärker ab als in den Placebo + SoC-Gruppen. Die adjustierten Mittelwertdifferenzen [95%-KI] betragen in der Studie DELIGHT -2,35 [4,16; -0,53];  $p = 0,011$  und in der Studie DERIVE -2,49 [-4,96; -0,02];  $p = 0,048$ . In der Studie MB102029 wurde lediglich eine deskriptive Analyse der UACR durchgeführt.



Dapa 10 mg:	156	148	150	142	150
Placebo:	159	152	151	140	145

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - D1690C00024 (143)

Abbildung 4-315: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung während der Studie DERIVE



Sample Size per Time Point

847878	74	71	70	68	70	67	62	61	62	63	62	62	60	55	58	56	55	49
837878	80	79	76	76	77	76	72	75	73	72	70	68	71	68	70	64	63	64
858181	79	75	73	71	72	70	71	69	69	68	69	68	66	66	65	65	64	63

Treatment Group  
 ● (N= 84) PLACEBO  
 ▼ (N= 85) DAPA 10MG

Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - MB102029 (104 Wochen) (145)

Abbildung 4-316: Stetiger Verlauf der adjustierten eGFR-Veränderung während der Studie MB102029

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

#### 4.3.1.3.5.2 Nebenwirkungen

##### 4.3.1.3.5.2.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-238: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
D1690C00023 (DELIGHT)	<p><u>Übersicht Gesamtraten UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil Patienten mit min. einem UE jeglichen Grades</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem nicht-schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem SUE</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten zu UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung der Gesamtraten unter Berücksichtigung der krankheitsbezogenen Ereignisse, die bereits im Rahmen der Wirksamkeit erfasst sein konnten und folglich die Interpretation erschweren würden. Daher wurden renale UE, die <i>a priori</i> als UE von speziellem Interesse definiert und im Studienbericht gelistet waren, als krankheitsbezogene UE bei der Auswertung berücksichtigt.</li> </ul> <p><u>UE von speziellem Interesse (UESI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volumenmangel</li> <li>- Renale Ereignisse</li> <li>- Hypoglykämien</li> <li>- Frakturen</li> <li>- Diabetische Ketoazidosen</li> <li>- Genitalinfektionen</li> <li>- UE, die zu einer Amputation führen</li> <li>- Harnwegsinfektion</li> </ul> <p><u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
D1690C00024 (DERIVE)	<p data-bbox="395 286 695 315"><u>Übersicht Gesamtraten UE:</u></p> <ul data-bbox="395 327 1161 584" style="list-style-type: none"> <li>- Anteil Patienten mit min. einem UE jeglichen Grades</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem nicht-schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem SUE</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben</li> </ul> <p data-bbox="395 633 1393 689"><u>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten zu UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE:</u></p> <ul data-bbox="395 701 1393 853" style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung der Gesamtraten unter Berücksichtigung der krankheitsbezogenen Ereignisse, die bereits im Rahmen der Wirksamkeit erfasst sein konnten und folglich die Interpretation erschweren würden. Daher wurden renale UE, die <i>a priori</i> als UE von speziellem Interesse definiert und im Studienbericht gelistet waren, als krankheitsbezogene UE bei der Auswertung berücksichtigt.</li> </ul> <p data-bbox="395 902 788 931"><u>UE von speziellem Interesse (UESI)</u></p> <ul data-bbox="395 943 831 1234" style="list-style-type: none"> <li>- Volumenmangel</li> <li>- Renale Ereignisse</li> <li>- Hypoglykämien</li> <li>- Frakturen</li> <li>- Diabetische Ketoazidosen</li> <li>- Genitalinfektionen</li> <li>- UE, die zu einer Amputation führen</li> <li>- Harnwegsinfektion</li> </ul> <p data-bbox="395 1283 868 1312"><u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</u></p> <ul data-bbox="395 1323 1342 1592" style="list-style-type: none"> <li>- UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten</li> </ul>
MB102029	<p data-bbox="395 1615 695 1644"><u>Übersicht Gesamtraten UE:</u></p> <ul data-bbox="395 1655 1161 1906" style="list-style-type: none"> <li>- Anteil Patienten mit min. einem UE jeglichen Grades</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem nicht-schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem schweren UE</li> <li>- Anteil Patienten mit min. einem SUE</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- Anteil Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten zu UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung der Gesamtraten unter Berücksichtigung der krankheitsbezogenen Ereignisse, die bereits im Rahmen der Wirksamkeit erfasst sein konnten und folglich die Interpretation erschweren würden. Daher wurden renale UE, die <i>a priori</i> als UE von speziellem Interesse definiert und im Studienbericht gelistet waren, als krankheitsbezogene UE bei der Auswertung berücksichtigt.</li> </ul> <p><u>UE von speziellem Interesse (UESI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volumenmangel</li> <li>- Renale Ereignisse</li> <li>- Hypoglykämien</li> <li>- Frakturen</li> <li>- Diabetische Ketoazidosen</li> <li>- Genitalinfektionen</li> <li>- UE, die zu einer Amputation führen</li> <li>- Harnwegsinfektion</li> </ul> <p><u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>- Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten</li> </ul>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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 4-239: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auftreten von unerwünschten Ereignissen 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
D1690C00023 (DELIGHT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1690C00024 (DERIVE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MB102029	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie DELIGHT war eine doppelblinde RCT mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Studie DERIVE war eine doppelblinde RCT mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Studie MB102029 war eine doppelblinde RCT mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-240: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades</b>							
DELIGHT	145	79 (54,5)	148	81 (54,7)	0,995	0,990	-0,2
					[0,808; 1,227]	[0,625; 1,568]	[-12,3; 11,8]
0,966							
DERIVE	160	67 (41,9)	161	77 (47,8)	0,876	0,786	-6,0
					[0,686; 1,117]	[0,506; 1,221]	[-17,4; 5,5]
0,285							
MB102029, 24 Wochen	85	65 (76,5)	84	67 (79,8)	0,959	0,825	-3,3
					[0,817; 1,125]	[0,397; 1,713]	[-16,9; 10,3]
0,606							
MB102029, 104 Wochen	85	77 (90,6)	84	77 (91,7)	0,988	0,875	-1,1
					[0,899; 1,086]	[0,302; 2,532]	[-10,8; 8,7]
0,806							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE</b>							
DELIGHT	145	78 (53,8)	148	77 (52,0)	1,034	1,073	1,8
					[0,833; 1,283]	[0,678; 1,699]	[-10,3; 13,9]
0,762							
DERIVE	160	63 (39,4)	161	73 (45,3)	0,868	0,783	-6,0
					[0,672; 1,122]	[0,502; 1,220]	[-17,4; 5,4]
0,280							
MB102029, 24 Wochen	85	64 (75,3)	84	67 (79,8)	0,944	0,773	4,5
					[0,802; 1,111]	[0,374; 1,597]	[-18,2; 9,3]
0,488							
MB102029, 104 Wochen	85	76 (89,4)	84	76 (90,5)	0,988	0,889	-1,1
					[0,893; 1,093]	[0,326; 2,426]	[-11,3; 9,2]
0,819							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE</b>							
DELIGHT	145	6 (4,1)	148	11 (7,4)	0,557	0,538	-3,3
					[0,211; 1,466]	[0,193; 1,494]	[-9,3; 2,7]
0,229							
DERIVE	160	5 (3,1)	161	9 (5,6)	0,559	0,545	-2,5
					[0,192; 1,632]	[0,178; 1,663]	[-7,5; 2,6]
0,280							
MB102029, 24 Wochen	85	9 (10,6)	84	7 (8,3)	1,271	1,303	2,3
					[0,496; 3,255]	[0,462; 3,676]	[-7,7; 12,3]
0,618							
MB102029, 104 Wochen	85	19 (22,4)	84	25 (29,8)	0,751	0,679	-7,4
					[0,449; 1,257]	[0,340; 1,358]	[-21,8; 7,0]
0,274							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE</b>							
DELIGHT	145	12 (8,3)	148	16 (10,8)	0,766	0,744	-2,5
					[0,375; 1,561]	[0,339; 1,634]	[-9,9; 4,9]
0,461							
DERIVE	160	9 (5,6)	161	14 (8,7)	0,647	0,626	-3,1
					[0,288; 1,452]	[0,263; 1,490]	[-9,3; 3,2]
0,287							
MB102029, 24 Wochen	85	10 (11,8)	84	8 (9,5)	1,235	1,267	2,2
					[0,513; 2,976]	[0,474; 3,385]	[-8,2; 12,7]
0,638							
MB102029, 104 Wochen	85	28 (32,9)	84	26 (31,0)	1,064	1,096	2,0
					[0,685; 1,653]	[0,574; 2,093]	[-1,3; 17,2]
0,782							
<b>Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</b>							
DELIGHT	145	4 (2,8)	148	8 (5,4)	0,510	0,496	-2,6
					[0,157; 1,658]	[0,146; 1,686]	[-7,8; 2,6]
0,254							
DERIVE	160	3 (1,9)	161	3 (1,9)	1,006	1,006	0,0
					[0,206; 4,911]	[0,200; 5,062]	[-3,6; 3,6]
1,000 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	5 (5,9)	84	13 (15,5)	0,380	0,341	-9,6
					[0,142; 1,019]	[0,116; 1,005]	[-20,0; 0,8]
0,044							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	11 (12,9)	84	22 (26,2)	0,494 [0,256; 0,954]	0,419 [0,189; 0,931]	-13,2 [-26,2; -0,3]
					0,030		
<b>Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	148	6 (4,1)	0,170 [0,021; 1,396]	0,164 [0,020; 1,383]	-3,4 [-7,5; 0,8]
					0,121 <sup>d</sup>		
DERIVE	160	2 (1,3)	161	2 (1,2)	1,006 [0,143; 7,056]	1,006 [0,140; 7,233]	0,0 [-3,0; 3,1]
					1,000 <sup>d</sup>		
MB102029, 24 Wochen	85	1 (1,2)	84	3 (3,6)	0,329 [0,035; 3,104]	0,321 [0,033; 3,154]	-2,4 [-8,2; 3,4]
					0,368 <sup>d</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	4 (4,7)	84	6 (7,1)	0,659 [0,193; 2,251]	0,642 [0,174; 2,362]	-2,4 [-10,7; 5,9]
					0,535 <sup>d</sup>		
<b>Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	148	0	3,062 <sup>e</sup> [0,126; 74,546]	3,083 <sup>e</sup> [0,125; 76,303]	0,7 [-1,3; 2,7]
					0,495 <sup>d</sup>		
DERIVE	160	0	161	0	-	-	-
					-		
MB102029, 24 Wochen	85	0	84	1 (1,2)	0,329 <sup>e</sup> [0,014; 7,974]	0,326 <sup>e</sup> [0,013; 8,105]	-1,2 [-4,7; 2,3]
					0,497 <sup>d</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	3 (3,5)	84	5 (6,0)	0,593 [0,146; 2,403]	0,578 [0,134; 2,500]	-2,4 [-10,0; 5,2]
					0,496 <sup>d</sup>		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163), DERIVE (164), MB102029 (165) Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige <i>Wald</i> -KI berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. d: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt. e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Analysen der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergaben in keiner der analysierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie DELIGHT betrug das RR 0,995 ([95 %-KI: 0,808; 1,227];  $p = 0,966$ ), in der Studie DERIVE lag das RR bei 0,876 ([95 %-KI: 0,686; 1,117];  $p = 0,285$ ) und in der Studie MB102029 nach 24 Wochen bei 0,959 ([95 %-KI: 0,817; 1,125];  $p = 0,606$ ) und nach 104 Wochen bei 0,988 ([95 %-KI: 0,899; 1,086];  $p = 0,806$ ).

Die Analysen der Gesamtraten nicht-schwerer unerwünschter Ereignisse ergaben ebenfalls in keiner der analysierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie DELIGHT betrug das RR 1,034 ([95 %-KI: 0,833; 1,283];  $p = 0,766$ ), in der Studie DERIVE lag das RR bei 0,868 ([95 %-KI: 0,672; 1,122];  $p = 0,280$ ) und in der Studie MB102029 nach 24 Wochen bei 0,944 ([95 %-KI: 0,802; 1,111];  $p = 0,488$ ) und nach 104 Wochen bei 0,988 ([95 %-KI: 0,893; 1,093];  $p = 0,819$ ).

Die Analysen der Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse zeigten in keiner der analysierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie DELIGHT betrug das RR 0,557 ([95 %-KI: 0,211; 1,466];  $p = 0,229$ ), in der Studie DERIVE lag das RR bei 0,559 ([95 %-KI: 0,192; 1,632];  $p = 0,280$ ) und in der Studie MB102029 nach 24 Wochen bei 1,271 ([95 %-KI: 0,496; 3,255];  $p = 0,618$ ) und nach 104 Wochen bei 0,751 ([95 %-KI: 0,449; 1,257];  $p = 0,274$ ).

Die Analysen der SUE-Gesamtraten ergaben in keiner der analysierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie DELIGHT betrug das RR 0,766 ([95 %-KI: 0,375; 1,561];  $p = 0,461$ ), in der Studie DERIVE lag das RR bei 0,647 ([95 %-KI: 0,288; 1,452];  $p = 0,287$ ) und in der Studie MB102029 nach 24 Wochen bei 1,235 ([95 %-KI: 0,513; 2,976];  $p = 0,638$ ) und nach 104 Wochen bei 1,064 ([95 %-KI: 0,685; 1,653];  $p = 0,782$ ).

Die Analysen der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, ergaben in der Studie DELIGHT (RR: 0,510 ([95 %-KI: 0,157; 1,658];  $p = 0,254$ ) und in der Studie DERIVE (RR: 1,006 ([95 %-KI: 0,206; 4,911];  $p = 1,000$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie MB102029 brachen dagegen zu beiden untersuchten Zeitpunkten mit Dapagliflozin + SoC statistisch signifikant weniger Patienten die Studienbehandlung ab als mit Placebo + SoC (24 Wochen, 5 vs. 13 Patienten, RR: 0,380 ([95 %-KI: 0,142; 1,019];  $p = 0,044$ ; 104 Wochen, 11 vs. 22 Patienten, RR: 0,494 ([95 %-KI: 0,256; 0,954];  $p = 0,030$ ).

Die Analysen der SUE, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, ergaben in keiner der analysierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie DELIGHT betrug das RR 0,170 ([95 %-KI: 0,021; 1,396];  $p = 0,121$ ), in der Studie DERIVE lag das RR bei 1,006 ([95 %-KI: 0,143; 7,056];  $p = 1,000$ ) und in der Studie MB102029 nach 24 Wochen bei 0,329 ([95 %-KI: 0,035; 3,104];  $p = 0,368$ ) und nach 104 Wochen bei 0,659 ([95 %-KI: 0,193; 2,251];  $p = 0,535$ ).

Die Analysen der UE, die zum Tod geführt haben, ergaben in keiner der analysierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie DELIGHT gab es ein Ereignis in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe, das RR betrug 3,062 ([95 %-KI: 0,126; 74,546];  $p = 0,495$ ), in der Studie DERIVE gab es keine Ereignisse und in der Studie MB102029 betrug das relative Risiko nach 24 Wochen 0,329 ([95 %-KI: 0,014; 7,974];  $p = 0,497$ ) (ein Ereignis in der Placebo + SoC-Gruppe) und lag nach 104 Wochen bei 0,593 ([95 %-KI: 0,146; 2,403];  $p = 0,496$ ) (3 Ereignisse mit Dapagliflozin + SoC vs. 5 Ereignisse mit Placebo + SoC).

Tabelle 4-241: Zusätzliche Analysen – Gesamtraten UE, schwere UE und SUE renale UE der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE</b>							
DELIGHT	145	79 (54,5)	148	81 (54,7)	0,995	0,990	-0,2
					[0,808; 1,227]	[0,625; 1,568]	[-12,3; 11,8]
0,966							
DERIVE	160	67 (41,9)	161	76 (47,2)	0,887	0,806	-5,3
					[0,694; 1,133]	[0,518; 1,252]	[-16,8; 6,2]
0,337							
MB102029, 24 Wochen	85	64 (75,3)	84	67 (79,8)	0,944	0,773	-4,5
					[0,802; 1,111]	[0,374; 1,597]	[-18,2; 9,3]
0,488							
MB102029, 104 Wochen	85	77 (90,6)	84	77 (91,7)	0,988	0,875	-1,1
					[0,899; 1,086]	[0,302; 2,532]	[-10,8; 8,7]
0,806							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE</b>							
DELIGHT	145	6 (4,1)	148	10 (6,8)	0,612	0,596	-2,6
					[0,229; 1,641]	[0,211; 1,684]	[-8,5; 3,2]
0,325							
DERIVE	160	5 (3,1)	161	9 (5,6)	0,559	0,545	-2,5
					[0,192; 1,632]	[0,178; 1,663]	[-7,5; 2,6]
0,280							
MB 102029, 24 Wochen	85	9 (10,6)	84	7 (8,3)	1,271	1,303	2,3
					[0,496; 3,255]	[0,462; 3,676]	[-7,7; 12,3]
0,618							
MB102029, 104 Wochen	85	17 (20,0)	84	25 (29,8)	0,672	0,590	-9,8
					[0,393; 1,150]	[0,291; 1,198]	[-23,9; 4,4]
0,143							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>							
DELIGHT	145	12 (8,3)	148	14 (9,5)	0,875	0,864	-1,2
					[0,419; 1,827]	[0,385; 1,936]	[-8,4; 6,0]
0,722							
DERIVE	160	9 (5,6)	161	14 (8,7)	0,647	0,626	-3,1
					[0,288; 1,452]	[0,263; 1,490]	[-9,3; 3,2]
0,287							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
MB102029, 24 Wochen	85	10 (11,8)	84	8 (9,5)	1,235 [0,513; 2,976]	1,267 [0,474; 3,385]	2,2 [-8,2; 12,7]
					0,638		
MB102029, 104 Wochen	85	27 (31,8)	84	26 (31,0)	1,026 [0,657; 1,603]	1,038 [0,542; 1,989]	0,8 [-14,4; 16,0]
					0,910		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163), DERIVE (164), MB102029 (165)  
Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der  
Behandlungsgruppe und der entsprechenden Baseline-Werte.  
a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige *Wald*-KI berechnet.  
b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.  
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Chi*<sup>2</sup>-Tests ermittelt.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die zusätzlichen Analysen der UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE ergaben in keiner der analysierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie DELIGHT betrug das RR 0,995 ([95 %-KI: 0,808; 1,227]; p = 0,966), in der Studie DERIVE lag das RR bei 0,887 ([95 %-KI: 0,694; 1,133]; p = 0,337) und in der Studie MB102029 nach 24 Wochen bei 0,944 ([95 %-KI: 0,802; 1,111]; p = 0,488) und nach 104 Wochen bei 0,988 ([95 %-KI: 0,899; 1,086]; p = 0,806).

Die zusätzlichen Analysen der Gesamtraten schwerer UE ohne krankheitsbezogene UE ergaben in keiner der analysierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie DELIGHT betrug das RR 0,612 ([95 %-KI: 0,229; 1,641]; p = 0,325), in der Studie DERIVE lag das RR bei 0,559 ([95 %-KI: 0,192; 1,632]; p = 0,280) und in der Studie MB102029 nach 24 Wochen bei 1,271 ([95 %-KI: 0,496; 3,255]; p = 0,618) und nach 104 Wochen bei 0,672 ([95 %-KI: 0,393; 1,150]; p = 0,143).

Die zusätzlichen Analysen der SUE-Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE ergaben in keiner der analysierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC. In der Studie DELIGHT betrug das RR 0,875 ([95 %-KI: 0,419; 1,827]; p = 0,722), in der Studie DERIVE lag das RR bei 0,647 ([95 %-KI: 0,288; 1,452]; p = 0,287) und in der Studie MB102029 nach 24 Wochen bei 1,235 ([95 %-KI: 0,513; 2,976]; p = 0,638) und nach 104 Wochen bei 1,026 ([95 %-KI: 0,657; 1,603]; p = 0,910).

## Detaildarstellung der UESI aus den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Auftreten von UESI in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>e</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“</b>							
DELIGHT	145	4 (2,8)	148	4 (2,7)	1,021	1,021	0,1
					[0,260; 4,004]	[0,251; 4,163]	[-4,4; 4,5]
1,000 <sup>d</sup>							
DERIVE	160	3 (1,9)	161	0	7,043	7,178	1,9
					[0,367; 135,267]	[0,368; 140,091]	[-0,8; 4,6]
0,123 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	8 (9,4)	84	3 (3,6)	2,635	2,805	5,8
					[0,724; 9,594]	[0,718; 10,963]	[-2,7; 14,4]
0,125							
MB102029, 104 Wochen	85	12 (14,1)	84	5 (6,0)	2,372	2,597	8,2
					[0,874; 6,439]	[0,873; 7,730]	[-2,0; 18,3]
0,079							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Volumenmangel“</b>							
DELIGHT	145	3 (2,1)	148	4 (2,7)	0,766	0,761	-0,6
					[0,174; 3,361]	[0,167; 3,459]	[-4,8; 3,5]
1,000 <sup>d</sup>							
DERIVE	160	2 (1,3)	161	0	5,031	5,095	1,3
					[0,243; 103,975]	[0,243; 106,959]	[-1,1; 3,6]
0,248 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	6 (7,1)	84	2 (2,4)	2,965	3,144	4,7
					[0,616; 14,274]	[0,610; 15,891]	[-2,9; 12,2]
0,277 <sup>d</sup>							
MB102029, 104 Wochen	85	11 (12,9)	84	3 (3,6)	3,624	4,014	9,4
					[1,048; 12,527]	[1,078; 14,948]	[0,0; 18,7]
0,028							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Volumenmangel“</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	148	0	3,062 <sup>e</sup>	3,083 <sup>e</sup>	0,7
					[0,126; 74,546]	[0,125; 76,303]	[-1,3; 2,7]
0,495 <sup>d</sup>							
DERIVE	160	1 (0,6)	161	0	3,109	3,038	0,6
					[0,124; 73,550]	[0,123; 75,125]	[-1,2; 2,5]
0,498 <sup>d</sup>							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>c</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
MB102029, 24 Wochen	85	2 (2,4)	84	1 (1,2)	1,976 [0,183; 21,386]	2,000 [0,178; 22,484]	1,2 [-4,0; 6,3]
					1,000 <sup>d</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	2 (2,4)	84	2 (2,4)	0,988 [0,142; 6,854]	0,988 [0,136; 7,181]	-0,0 [-5,8; 5,7]
					1,000 <sup>d</sup>		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Volumenmangel“</b>							
DELIGHT	145	2 (1,4)	148	0	5,103 [0,247; 105,378]	5,174 [0,246; 108,712]	1,4 [-1,2; 4,0]
					0,244 <sup>d</sup>		
DERIVE	160	1 (0,6)	161	0	3,109 [0,124; 73,550]	3,038 [0,123; 75,125]	0,6 [-1,2; 2,5]
					0,498 <sup>d</sup>		
MB102029, 24 Wochen	85	2 (2,4)	84	0	4,942 [0,241; 101,420]	5,060 [0,239; 106,989]	2,4 [-2,1; 6,8]
					0,497 <sup>d</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	2 (2,4)	84	1 (1,2)	1,976 [0,183; 21,386]	2,000 [0,178; 22,484]	1,2 [-4,0; 6,3]
					1,000 <sup>d</sup>		
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“</b>							
DELIGHT	145	4 (2,8)	148	6 (4,1)	0,680 [0,196; 2,361]	0,671 [0,185; 2,430]	-1,3 [-6,1; 3,5]
					0,750 <sup>d</sup>		
DERIVE	160	1 (0,6)	161	2 (1,2)	0,503 [0,046; 5,493]	0,500 [0,045; 5,570]	-0,6 [-3,3; 2,1]
					1,000 <sup>d</sup>		
MB102029, 24 Wochen	85	4 (4,7)	84	1 (1,2)	3,953 [0,451; 34,637]	4,099 [0,448; 37,460]	3,5 [-2,7; 9,8]
					0,368 <sup>d</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	9 (10,6)	84	6 (7,1)	1,482 [0,552; 3,981]	1,539 [0,523; 4,534]	3,4 [-6,3; 13,2]
					0,432		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>c</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Renale Ereignisse“</b>							
DELIGHT	145	4 (2,8)	148	6 (4,1)	0,680	0,671	-1,3
					[0,196; 2,361]	[0,185; 2,430]	[-6,1; 3,5]
0,750 <sup>d</sup>							
DERIVE	160	1 (0,6)	161	2 (1,2)	0,503	0,500	-0,6
					[0,046; 5,493]	[0,045; 5,570]	[-3,3; 2,1]
1,000 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	4 (4,7)	84	1 (1,2)	3,953	4,099	3,5
					[0,451; 34,637]	[0,448; 37,460]	[-2,7; 9,8]
0,368 <sup>d</sup>							
MB102029, 104 Wochen	85	7 (8,2)	84	4 (4,8)	1,729	1,795	3,5
					[0,526; 5,690]	[0,505; 6,375]	[-5,1; 12,1]
0,362							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Renale Ereignisse“</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	2 (2,4)	84	2 (2,4)	0,988	0,988	-0,0
					[0,142; 6,854]	[0,136; 7,181]	[-5,8; 5,7]
1,000 <sup>d</sup>							
Es traten keine schweren UESI „Renale Ereignisse“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029, 24 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Renale Ereignisse“</b>							
DELIGHT	145	0	148	2 (1,4)	0,204	0,201	-1,4
					[0,010; 4,215]	[0,010; 4,231]	[-3,9; 1,2]
0,498 <sup>d</sup>							
MB102029, 104 Wochen	85	1 (1,2)	84	2 (2,4)	0,494	0,488	-1,2
					[0,046; 5,347]	[0,043; 5,487]	[-6,4; 4,0]
0,621 <sup>d</sup>							
Es traten keine SUESI „Renale Ereignisse“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE und MB102029, 24 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Hypoglykämien“</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	145	1 (0,7)	1,021	1,021	0,0
					[0,064; 16,164]	[0,063; 16,477]	[-2,6; 2,6]
1,000 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	3 (3,5)	84	2 (2,4)	1,482	1,500	1,1
					[0,254; 8,647]	[0,244; 9,213]	[-5,1; 7,4]
1,000 <sup>d</sup>							

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>c</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
MB102029, 104 Wochen	85	5 (5,9)	84	4 (4,8)	1,235 [0,344; 4,442]	1,250 [0,324; 4,826]	1,1 [-6,8; 9,1]
					1,000 <sup>d</sup>		
Es traten keine UESI „Hypoglykämien“ in beiden Behandlungsarmen in der Studie DERIVE auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Hypoglykämien“</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	145	1 (0,7)	1,021 [0,064; 16,164]	1,021 [0,063; 16,477]	0,0 [-2,6; 2,6]
					1,000 <sup>d</sup>		
MB102029, 24 Wochen	85	1 (1,2)	84	2 (2,4)	0,494 [0,046; 5,347]	0,488 [0,043; 5,487]	-1,2 [-6,4; 4,0]
					0,612 <sup>d</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	2 (2,4)	84	2 (2,4)	0,988 [0,142; 6,854]	0,988 [0,136; 7,181]	0,0 [-5,8; 5,7]
					1,000 <sup>d</sup>		
Es traten keine nicht-schweren UESI „Hypoglykämien“ in beiden Behandlungsarmen in der Studie DERIVE auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Hypoglykämien“</b>							
MB102029, 24 Wochen	85	2 (2,4)	84	0	4,942 [0,241; 101,420]	5,060 [0,239; 106,989]	2,4 [-2,1; 6,8]
					0,497 <sup>d</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	3 (3,5)	84	2 (2,4)	1,482 [0,254; 8,647]	1,500 [0,244; 9,213]	1,1 [-5,1; 7,4]
					1,000 <sup>d</sup>		
Es traten keine schweren UESI „Hypoglykämien“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DELIGHT und DERIVE auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Hypoglykämien“</b>							
DELIGHT	145	0	148	1 (0,7)	0,340 [0,014; 8,283]	0,338 [0,014; 8,363]	-0,7 [-2,7; 1,3]
					1,000 <sup>d</sup>		
MB102029, 24 Wochen	85	2 (2,4)	84	0	4,942 [0,241; 101,420]	5,060 [0,239; 106,989]	2,4 [-2,1; 6,8]
					0,497 <sup>d</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	3 (3,5)	84	2 (2,4)	1,482 [0,254; 8,647]	1,500 [0,244; 9,213]	1,1 [-5,1; 7,4]
					1,000 <sup>d</sup>		
Es traten keine SUESI „Hypoglykämien“ in beiden Behandlungsarmen in der Studie DERIVE auf.							

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>c</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	148	2 (1,4)	0,510	0,507	-0,7
					[0,047; 5,567]	[0,045; 5,653]	[-3,6; 2,3]
1,000 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	2 (2,4)	84	0	4,942	5,060	2,4
					[0,241; 101,420]	[0,239; 106,989]	[-2,1; 6,8]
0,497 <sup>d</sup>							
MB102029, 104 Wochen	85	8 (9,4)	84	1 (1,2)	7,906	8,623	8,2
					[1,011; 61,835]	[1,054; 70,551]	[0,4; 16,0]
0,034 <sup>d</sup>							
Es traten keine UESI „Frakturen“ in beiden Behandlungsarmen in der Studie DERIVE auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Frakturen“</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	148	0	3,062	3,083	0,7
					[0,126; 74,546]	[0,125; 76,303]	[-1,3; 2,7]
0,495 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	2 (2,4)	84	0	4,942	5,060	2,4
					[0,241; 101,420]	[0,239; 106,989]	[-2,1; 6,8]
0,497 <sup>d</sup>							
MB102029, 104 Wochen	85	8 (9,4)	84	1 (1,2)	7,906	8,623	8,2
					[1,011; 61,835]	[1,054; 70,551]	[0,4; 16,0]
0,034 <sup>d</sup>							
Es traten keine nicht-schweren UESI „Frakturen“ in beiden Behandlungsarmen in der Studie DERIVE auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Frakturen“</b>							
DELIGHT	145	0 (0)	148	2 (1,4)	0,204	0,201	-1,4
					[0,010; 4,215]	[0,010; 4,231]	[-3,9; 1,2]
0,498 <sup>d</sup>							
Es traten keine schweren UESI „Frakturen“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Frakturen“</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	148	2 (1,4)	0,510	0,507	-0,7
					[0,047; 5,567]	[0,045; 5,653]	[-3,6; 2,3]
1,000 <sup>d</sup>							
MB102029, 104 Wochen	85	2 (2,4)	84	0	4,942	5,060	2,4
					[0,241; 101,420]	[0,239; 106,989]	[-2,1; 6,8]
0,497 <sup>d</sup>							
Es traten keine SUESI „Frakturen“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE und MB102029, 24 Wochen auf.							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>c</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	148	0	3,062	3,083	0,7
					[0,126; 74,546]	[0,125; 76,303]	[-1,3; 2,7]
0,495 <sup>d</sup>							
Es traten keine UESI „Diabetische Ketoazidose“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Diabetische Ketoazidosen“</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	148	0	3,062	3,083	0,7
					[0,126; 74,546]	[0,125; 76,303]	[-1,3; 2,7]
0,495 <sup>d</sup>							
Es traten keine nicht-schweren UESI „Diabetische Ketoazidose“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Diabetische Ketoazidosen“</b>							
Es traten keine schweren UESI „Diabetische Ketoazidose“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DELIGHT, DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Diabetische Ketoazidosen“</b>							
Es traten keine SUESI „Diabetische Ketoazidose“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DELIGHT, DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Genitalinfektionen“</b>							
DELIGHT	145	4 (2,8)	148	0	9,185	9,445	2,8
					[0,499; 169,081]	[0,504; 177,028]	[-0,6; 6,1]
0,059 <sup>d</sup>							
DERIVE	160	3 (1,9)	161	2 (1,2)	1,509	1,519	0,6
					[0,256; 8,913]	[0,250; 9,215]	[-2,7; 4,0]
0,685 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	4 (4,7)	84	2 (2,4)	1,976	2,025	2,3
					[0,372; 10,503]	[0,361; 11,363]	[-4,4; 9,1]
0,682 <sup>d</sup>							
MB102029, 104 Wochen	85	7 (8,2)	84	3 (3,6)	2,306	2,423	4,7
					[0,617; 8,619]	[0,605; 9,707]	[-3,6; 12,9]
0,329 <sup>d</sup>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Genitalinfektionen“</b>							
DELIGHT	145	4 (2,8)	148	0	9,185	9,445	2,8
					[0,499; 169,081]	[0,504; 177,028]	[-0,6; 6,1]
0,059 <sup>d</sup>							
DERIVE	160	3 (1,9)	161	2 (1,2)	1,509	1,519	0,6
					[0,256; 8,913]	[0,250; 9,215]	[-2,7; 4,0]

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>c</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
	p-Wert <sup>c</sup>						
0,685 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	4 (4,7)	84	2 (2,4)	1,976	2,025	2,3
					[0,372; 10,503]	[0,361; 11,363]	[-4,4; 9,1]
0,682 <sup>d</sup>							
MB102029, 104 Wochen	85	7 (8,2)	84	3 (3,6)	2,306	2,423	4,7
					[0,617; 8,619]	[0,605; 9,707]	[-3,6; 12,9]
0,329 <sup>d</sup>							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Genitalinfektionen“</b>							
Es traten keine schweren UESI „Genitalinfektionen“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DELIGHT, DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Genitalinfektionen“</b>							
DELIGHT	145	1 (0,7)	148	0	3,062	3,083	0,7
					[0,126; 74,546]	[0,125; 76,303]	[-1,3; 2,7]
0,495 <sup>d</sup>							
Es traten keine SUESI „Genitalinfektionen“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führten“</b>							
DELIGHT	145	3 (2,1)	148	5 (3,4)	0,612	0,604	-1,3
					[0,149; 2,516]	[0,142; 2,576]	[-5,7; 3,1]
0,723 <sup>d</sup>							
Es traten keine UESI „UE, die zu einer Amputation führten“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führten“</b>							
DELIGHT	145	3 (2,1)	148	4 (2,7)	0,766	0,761	-0,6
					[0,174; 3,361]	[0,167; 3,459]	[-4,8; 3,5]
1,000 <sup>d</sup>							
Es traten keine nicht-schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führten“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führten“</b>							
DELIGHT	145	0	148	1 (0,7)	0,340	0,338	-0,7
					[0,014; 8,283]	[0,014; 8,363]	[-2,7; 1,3]
1,000 <sup>d</sup>							
Es traten keine schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führten“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>c</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „UE, die zu einer Amputation führten“</b>							
DELIGHT	145	0	148	1 (0,7)	0,340	0,338	-0,7
					[0,014; 8,283]	[0,014; 8,363]	[-2,7; 1,3]
1,000 <sup>d</sup>							
Es traten keine SUESI „UE, die zu einer Amputation führten“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“</b>							
DELIGHT	145	5 (3,4)	148	4 (2,7)	1,276	1,286	0,7
					[0,350; 4,657]	[0,338; 4,887]	[-3,9; 5,4]
0,748 <sup>d</sup>							
DERIVE	160	4 (2,5)	161	6 (3,7)	0,671	0,662	-1,2
					[0,193; 2,332]	[0,183; 2,393]	[-5,6; 3,2]
0,750 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	5 (5,9)	84	7 (8,3)	0,706	0,688	-2,5
					[0,233; 2,136]	[0,209; 2,259]	[-11,4; 6,5]
0,536							
MB102029, 104 Wochen	85	14 (16,5)	84	13 (15,5)	1,064	1,077	1,0
					[0,533; 2,126]	[0,473; 2,454]	[-11,2; 13,2]
0,860							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Harnwegsinfektionen“</b>							
DELIGHT	145	5 (3,4)	148	3 (2,0)	1,701	1,726	1,4
					[0,414; 6,988]	[0,405; 7,359]	[-3,0; 5,8]
0,498 <sup>d</sup>							
DERIVE	160	4 (2,5)	161	6 (3,7)	0,671	0,662	-1,2
					[0,193; 2,332]	[0,183; 2,393]	[-5,6; 3,2]
0,750 <sup>d</sup>							
MB102029, 24 Wochen	85	5 (5,9)	84	7 (8,3)	0,706	0,688	-2,5
					[0,233; 2,136]	[0,209; 2,259]	[-11,4; 6,5]
0,536							
MB102029, 104 Wochen	85	14 (16,5)	84	13 (15,5)	1,064	1,077	1,0
					[0,533; 2,126]	[0,473; 2,454]	[-11,2; 13,2]
0,860							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Harnwegsinfektionen“</b>							
DELIGHT	145	0	148	1 (0,7)	0,340	0,338	-0,7
					[0,014; 8,283]	[0,014; 8,363]	[-2,7; 1,3]
1,000 <sup>d</sup>							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt <sup>c</sup>		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
Es traten keine schweren UESI „Harnwegsinfektionen“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE, MB102029, 24 Wochen und MB102029, 104 Wochen auf.							
<b>Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI „Harnwegsinfektionen“</b>							
DELIGHT	145	0	148	1 (0,7)	0,340 [0,014; 8,283]	0,338 [0,014; 8,363]	-0,7 [-2,7; 1,3]
1,000 <sup>d</sup>							
MB102029, 104 Wochen	85	1 (1,2)	84	0	2,965 [0,123; 71,769]	3,000 [0,120; 74,693]	1,2 [-2,3; 4,7]
1,000 <sup>d</sup>							
Es traten keine SUESI „Harnwegsinfektionen“ in beiden Behandlungsarmen in den Studien DERIVE und MB102029, 104 Wochen auf.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163), DERIVE (164), MB102029 (165) Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Sofern keine Ereignisse für das entsprechende UESI in beiden Behandlungsarmen aufgetreten sind, wird auf die tabellarische Darstellung in dieser Tabelle verzichtet a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige <i>Wald</i> -KI berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. d: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ unterschied sich in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 nicht statistisch signifikant. Bei nicht-schwerem UESI „Volumenmangel“ gab es in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zum Zeitpunkt 24 Wochen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nach 104 Wochen hatten in der Studie MB102029 jedoch statistisch signifikant mehr Patienten in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe als in der Placebo + SoC-Gruppe ein nicht-schweres UESI Volumenmangel (11 vs. 3 Patienten; RR: 3,624 ([95 %-KI: 1,048; 12,527]; p = 0,028)). Die Raten schwerer und schwerwiegender UESI „Volumenmangel“ waren in allen drei Studien niedrig und unterschieden sich nicht statistisch signifikant.

Bei den UESI „Renale Ereignisse“ gab es in allen drei Studien weder für UESI unabhängig vom Schweregrad, noch für nicht-schwere UESI oder SUESI statistisch signifikante Unterschiede. Schwere UESI und SUESI „Renale Ereignisse“ wurden in den Studien DELIGHT und DERIVE gar nicht berichtet und in der Studie MB101029 ausschließlich nach 104 Wochen (schwere UESI: 2 Patienten mit Dapagliflozin + SoC vs. 2 Patienten mit Placebo + SoC; SUESI: 1 Patient mit Dapagliflozin + SoC vs. 2 Patienten mit Placebo + SoC).

Bei den UESI „Hypoglykämien“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029. Das galt sowohl für UESI „Hypoglykämien“ unabhängig vom Schweregrad als auch für nicht-schwere und schwere UESI „Hypoglykämien“ und für SUESI „Hypoglykämien“.

Bei den UESI „Frakturen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 nach 24 Wochen. Das galt sowohl für UESI „Frakturen“ unabhängig vom Schweregrad als auch für nicht-schwere und schwere UESI „Frakturen“ und für SUESI „Frakturen“. Nach 104 Wochen gab es in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe der Studie MB102029 statistisch signifikant mehr Patienten mit UESI „Frakturen“ (alle Schweregrade) als in der Placebo + SOC-Gruppe (8 vs. 1 Patient, RR: 7,906 [95 %-KI: 1,011; 61,835];  $p = 0,034$ ) sowie nicht-schwere UESI „Frakturen“ (8 vs. 1 Patient, RR: 7,906 [95 %-KI: 1,011; 61,835];  $p = 0,034$ ). Bei den schweren UESI „Frakturen“ und den SUESI „Frakturen“ gab es in der Studie MB102029 keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei den UESI „Diabetische Ketoazidosen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029. Das galt sowohl für UESI „Diabetische Ketoazidosen“ unabhängig vom Schweregrad als auch für nicht-schwere und schwere UESI „Diabetische Ketoazidosen“ und für SUESI diabetische Ketoazidosen. Insgesamt wurde nur bei einem Patienten eine „Diabetische Ketoazidosen“ (in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe der Studie DELIGHT, Schweregrad: nicht-schwer) berichtet.

Bei den UESI „Genitalinfektionen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029. Das galt sowohl für UESI „Genitalinfektionen“ unabhängig vom Schweregrad als auch für nicht-schwere und schwere UESI „Genitalinfektionen“ und für SUESI „Genitalinfektionen“.

Bei den UESI „UE, die zu einer Amputation führten“, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029. Das galt sowohl für UESI „UE, die zu einer Amputation führten“, unabhängig vom Schweregrad als auch für nicht-schwere und schwere UESI „UE, die zu einer Amputation führten“, und für SUESI „UE, die zu einer Amputation führten“.

Bei den UESI „Harnwegsinfektionen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029. Das galt sowohl für UESI „Harnwegsinfektionen“ unabhängig vom Schweregrad als auch für nicht-schwere und schwere UESI „Harnwegsinfektionen“ und für SUESI „Harnwegsinfektionen“.

Detaildarstellung der UE aus den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029

Tabelle 4-243: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus den Studien aus den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
DERIVE	160	3 (1,9)	161	13 (8,1)	0,232 [0,067; 0,799]	0,218 [0,067; 0,799]	-6,2 [-11,5; -0,9]
					0,011		
MB102029, 104 Wochen	85	10 (11,8)	84	16 (19,0)	0,618 [0,298; 1,282]	0,567 [0,241; 1,333]	-7,3 [-19,3; 4,7]
					0,191		
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	10 (11,8)	84	12 (14,3)	0,824 [0,376; 1,802]	0,800 [0,325; 1,966]	-2,5 [-13,8; 8,8]
					0,627		
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
DELIGHT	145	14 (9,7)	148	15 (10,1)	0,953 [0,477; 1,902]	0,948 [0,440; 2,041]	-0,5 [-8,0; 7,0]
					0,891		
DERIVE	160	11 (6,9)	161	7 (4,3)	1,581 [0,629; 3,976]	1,624 [0,613; 4,302]	2,5 [-3,1; 8,2]
					0,326		
MB102029, 24 Wochen	85	21 (24,7)	84	17 (20,2)	1,221 [0,695; 2,145]	1,293 [0,626; 2,671]	4,5 [-9,3; 18,2]
					0,488		
MB102029, 104 Wochen	85	28 (32,9)	84	28 (33,3)	0,988 [0,644; 1,517]	0,982 [0,518; 1,864]	-0,4 [-15,8; 15,0]
					0,957		
<b>PT Diarrhö</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	12 (14,1)	84	5 (6,0)	2,372 [0,874; 6,439]	2,597 [0,873; 7,730]	8,2 [-2,0; 18,3]
					0,079		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<b>PT Übelkeit</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	9 (10,6)	84	2 (2,4)	4,447	4,855	8,2
					[0,990; 19,974]	[1,017; 23,189]	[-0,3; 16,7]
0,031							
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
DELIGHT	145	5 (3,4)	148	12 (8,1)	0,425	0,405	-4,7
					[0,154; 1,177]	[0,139; 1,180]	[-10,6; 1,3]
0,089							
MB102029, 24 Wochen	85	13 (15,3)	84	12 (14,3)	1,071	1,083	1,0
					[0,519; 2,209]	[0,463; 2,534]	[-10,9; 12,9]
0,854							
MB102029, 104 Wochen	85	26 (30,6)	84	22 (26,2)	1,168	1,242	4,4
					[0,722; 1,889]	[0,635; 2,428]	[-10,4; 19,2]
0,527							
<b>PT Peripheres Ödem</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	14 (16,5)	84	9 (10,7)	1,537	1,643	5,8
					[0,704; 3,358]	[0,669; 4,034]	[-5,7; 17,2]
0,277							
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
DELIGHT	145	36 (24,8)	148	29 (19,6)	1,267	1,355	5,2
					[0,822; 1,952]	[0,779; 2,358]	[-5,0; 15,4]
0,282							
DERIVE	160	18 (11,3)	161	32 (19,9)	0,566	0,511	-8,6
					[0,332; 0,966]	[0,274; 0,954]	[-17,1; -0,1]
0,033							
MB102029, 24 Wochen	85	26 (30,6)	84	31 (36,9)	0,829	0,753	-6,3
					[0,542; 1,268]	[0,397; 1,428]	[-21,7; 9,1]
0,387							
MB102029, 104 Wochen	85	51 (60,0)	84	44 (52,4)	1,145	1,364	7,6
					[0,876; 1,497]	[0,741; 2,509]	[-8,5; 23,7]
0,320							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<b>PT Gastroenteritis</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	4 (4,7)	84	9 (10,7)	0,459	0,412	-6,0
					[0,141; 1,371]	[0,122; 1,392]	[-15,2; 3,2]
0,144							
<b>PT Nasopharyngitis</b>							
DELIGHT	145	10 (6,9)	148	6 (4,1)	1,701	1,753	2,8
					[0,635; 4,559]	[0,620; 4,956]	[-3,0; 8,7]
0,498							
MB102029, 104 Wochen	85	13 (15,3)	84	12 (14,3)	1,071	1,083	1,0
					[0,519; 2,209]	[0,463; 2,534]	[-10,9; 12,9]
0,854							
<b>PT Infektionen der oberen Atemwege</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	11 (12,9)	84	7 (8,3)	1,553	1,635	4,6
					[0,632; 3,813]	[0,602; 4,444]	[-5,8; 15,3]
0,333							
<b>PT Harnwegsinfektionen</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	9 (10,6)	84	8 (9,5)	1,112	1,125	1,1
					[0,450; 2,744]	[0,412; 3,070]	[-9,2; 11,3]
0,819							
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029 24 Wochen	85	8 (9,4)	84	11 (13,1)	0,719	0,689	-3,7
					[0,304; 1,697]	[0,263; 1,810]	[-14,4; 7,0]
0,450							
MB102029 104 Wochen	85	21 (24,7)	84	17 (20,2)	1,221	1,293	4,5
					[0,695; 2,145]	[0,626; 2,671]	[-9,3; 18,2]
0,488							
<b>SOC: Untersuchungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
DELIGHT	145	5 (3,4)	148	10 (6,8)	0,510	0,493	-3,3
					[0,179; 1,457]	[0,164; 1,479]	[-9,0; 2,4]
0,200							
MB102029 24 Wochen	85	14 (16,5)	84	13 (15,5)	1,064	1,077	1,0
					[0,533; 2,126]	[0,473; 2,454]	[-11,2; 13,2]
0,860							

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

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
MB102029 104 Wochen	85	22 (25,9)	84	27 (32,1)	0,805 [0,501; 1,295]	0,737 [0,378; 1,437]	-6,3 [-21,2; 8,6]
					0,371		
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
DELIGHT	145	12 (8,3)	148	18 (12,2)	0,680 [0,340; 1,362]	0,652 [0,302; 1,407]	-3,9 [-11,5; 3,7]
					0,273		
DERIVE	160	15 (9,4)	161	12 (7,5)	1,258 [0,608; 2,602]	1,284 [0,581; 2,838]	1,9 [-4,8; 8,6]
					0,536		
MB102029 24 Wochen	85	13 (15,3)	84	18 (21,4)	0,714 [0,374; 1,697]	0,662 [0,301; 1,455]	-6,1 [-19,0; 6,7]
					0,304		
MB102029 104 Wochen	85	25 (29,4)	84	29 (34,5)	0,852 [0,548; 1,325]	0,790 [0,413; 1,511]	-5,1 [-20,3; 10,1]
					0,477		
<b>PT Hyperkaliämie</b>							
MB102029 24 Wochen	85	6 (7,1)	84	10 (11,9)	0,593 [0,226; 1,558]	0,562 [0,195; 1,623]	-4,8 [-14,8; 5,1]
					0,283		
MB102029 104 Wochen	85	8 (9,4)	84	13 (15,5)	0,608 [0,266; 1,391]	0,567 [0,222; 1,450]	-6,1 [-17,2; 5,0]
					0,234		
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
DELIGHT	145	13 (9,0)	148	10 (6,8)	1,327 [0,601; 2,929]	1,359 [0,576; 3,206]	2,2 [-4,6; 9,1]
					0,483		
DERIVE	160	10 (6,3)	161	13 (8,1)	0,774 [0,350; 1,714]	0,759 [0,323; 1,785]	-1,8 [-8,1; 4,4]
					0,527		
MB102029, 24 Wochen	85	15 (17,6)	84	21 (25,0)	0,706 [0,391; 1,273]	0,643 [0,305; 1,354]	-7,4 [-20,8; 6,1]
					0,244		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
MB102029, 104 Wochen	85	27 (31,8)	84	30 (35,7)	0,889 [0,582; 1,358]	0,838 [0,442; 1,587]	-3,9 [-19,4; 11,5]
					0,588		
<b>PT Arthralgie</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	5 (5,9)	84	11 (13,1)	0,449 [0,163; 1,237]	0,415 [0,138; 1,251]	-7,2 [-17,2; 2,7]
					0,110		
<b>PT Rückenschmerz</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	7 (8,2)	84	11 (13,1)	0,629 [0,256; 1,544]	0,596 [0,219; 1,619]	-4,9 [-15,3; 5,6]
					0,307		
<b>PT Extremitätenschmerz</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	9 (10,6)	84	6 (7,1)	1,482 [0,552; 3,981]	1,539 [0,523; 4,534]	3,4 [-6,3; 13,2]
					0,432		
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
DELIGHT	145	12 (8,3)	148	12 (8,1)	1,021 [0,474; 2,197]	1,023 [0,444; 2,357]	0,2 [-6,8; 7,1]
					0,958		
MB102029, 24 Wochen	85	11 (12,9)	84	9 (10,7)	1,208 [0,528; 2,764]	1,239 [0,485; 3,164]	2,2 [-8,7; 13,1]
					0,655		
MB102029, 104 Wochen	85	21 (24,7)	84	20 (23,8)	1,038 [0,609; 1,768]	1,050 [0,520; 2,122]	0,9 [-13,2; 15,0]
					0,892		
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
DELIGHT	145	13 (9,0)	148	13 (8,8)	1,021 [0,490; 2,126]	1,023 [0,457; 2,288]	0,2 [-7,0; 7,4]
					0,956		
MB102029, 24 Wochen	85	16 (18,8)	84	15 (17,9)	1,054 [0,558; 1,992]	1,067 [0,489; 2,326]	1,0 [-11,9; 13,8]
					0,871		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert <sup>c</sup>		
MB102029 104 Wochen	85	24 (28,2)	84	25 (29,8)	0,949 [0,592; 1,521]	0,929 [0,478; 1,805]	-1,5 [-16,4; 13,3]
					0,827		
<b>PT Pollakisurie</b>							
MB102029 24 Wochen	85	10 (11,8)	84	3 (3,6)	3,294 [0,940; 11,549]	3,600 [0,954; 13,583]	8,2 [-0,9; 17,3]
					0,046		
MB102029 104 Wochen	85	11 (12,9)	84	4 (4,8)	2,718 [0,901; 8,196]	2,973 [0,907; 9,745]	8,2 [-1,5; 17,8]
					0,062		
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029, 24 Wochen	85	10 (11,8)	84	7 (8,3)	1,412 [0,564; 3,534]	1,467 [0,531; 4,055]	3,4 [-6,8; 13,7]
					0,460		
MB102029, 104 Wochen	85	18 (21,2)	84	19 (22,6)	0,936 [0,530; 1,655]	0,919 [0,443; 1,906]	-1,4 [-15,1; 12,2]
					0,821		
<b>PT Husten</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	9 (10,6)	84	7 (8,3)	1,271 [0,496; 3,255]	1,303 [0,462; 3,676]	2,3 [-7,7; 12,3]
					0,618		
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	18 (21,2)	84	16 (19,0)	1,122 [0,609; 2,030]	1,142 [0,538; 2,425]	2,1 [-11,1; 15,4]
					0,731		
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>							
MB102029, 24 Wochen	85	10 (11,8)	84	7 (8,3)	1,412 [0,564; 3,534]	1,467 [0,531; 4,055]	3,4 [-6,8; 13,7]
					0,460		
MB102029, 104 Wochen	85	18 (21,2)	84	14 (16,7)	1,271 [0,677; 2,386]	1,343 [0,619; 2,915]	4,5 [-8,5; 17,5]
					0,456		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163), DERIVE (164), MB102029 (165)            Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte.            Aufgrund der kleinen Stichproben der Studien DELIGHT (N = 160), DERIVE (N = 321) und MB102029 (N = 169) werden gemäß Vorgabe der VerFO die UE nach SOC und PT, die bei 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt.            a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige <i>Wald</i>-KI berechnet.            b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.            c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.            d: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt.            e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.            Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Analyse der UE nach SOC und PT ergab nur sehr wenige statistisch signifikante Unterschiede.

In der Studie DERIVE wurden in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe signifikant weniger UE nach SOC „Herzerkrankungen“ berichtet als in der Placebo + SoC-Gruppe (3 vs. 13 Ereignisse, RR: 0,232 ([95 %-KI: 0,067; 0,799]; p = 0,011)).

In der Studie MB102029 wurden nach 104 Wochen in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe signifikant häufiger UE nach PT „Übelkeit“ berichtet als in der Placebo + SoC-Gruppe (9 vs. 2 Ereignisse, RR: 4,447 ([95 %-KI: 0,990; 19,974]; p = 0,031)).

In der Studie DERIVE wurden in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe signifikant weniger UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichtet als in der Placebo + SoC-Gruppe (18 vs. 32 Ereignisse, RR: 0,566 ([95 %-KI: 0,332; 0,966]; p = 0,033)).

In der Studie MB102029 wurden nach 24 Wochen in der Dapagliflozin + SoC-Gruppe signifikant häufiger UE nach PT „Pollakisurie“ berichtet als in der Placebo + SoC-Gruppe (10 vs. 3 Ereignisse, RR: 3,294 ([95 %-KI: 0,940; 11,549]; p = 0,046)).

Detaildarstellung der schweren UE den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029

Tabelle 4-244: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	3 (3,5)	84	8 (9,5)	0,371	0,348	-6,0
					[0,102; 1,349]	[0,089; 1,358]	[-14,6; 2,6]
0,115							
<b>PT akuter Myokardinfarkt</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	0	84	6 (7,1)	0,076 <sup>e</sup>	0,071 <sup>e</sup>	-7,1
					[0,004; 1,329]	[0,004; 1,274]	[-13,8; -0,5]
0,014 <sup>d</sup>							
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	5 (5,9)	84	1 (1,2)	4,491	5,188	4,7
					[0,590; 41,403]	[0,593; 45,383]	[-2,0; 11,4]
0,210							
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029 104 Wochen	85	5 (5,9)	84	3 (3,6)	1,647	1,688	2,3
					[0,406; 6,674]	[0,390; 7,298]	[-5,3; 9,9]
0,720							
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	2 (2,4)	84	5 (6,0)	0,395	0,381	-3,6
					[0,079; 1,981]	[0,072; 2,019]	[-10,8; 3,6]
0,277							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163), DERIVE (164), MB102029 (165)            Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte.            Aufgrund der kleinen Stichproben der Studien DELIGHT (N = 160), DERIVE (N = 321) und MB102029 (N = 169) werden gemäß Vorgabe der VerFO die schweren UE nach SOC und PT, die mit einer Inzidenz <math>\geq 5</math> % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt.            a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige <i>Wald</i>-KI berechnet.            b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.            c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.            d: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt.            e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.            Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Analyse der schweren UE nach SoC und PT ergab einen signifikanten Vorteil von Dapagliflozin + SoC für die PT akuter Myokardinfarkt. Mit Dapagliflozin + SoC wurde bei keinem Patienten ein akuter Myokardinfarkt berichtet im Vergleich zu 6 Patienten mit Placebo + SoC. Das RR betrug 0,076 ([95 %-KI: 0,004, 1,329]; p = 0,014).

#### Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT aus den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029

Tabelle 4-245: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert <sup>c</sup>							
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	6 (7,1)	84	7 (8,3)	0,847	0,835	-1,3
					[0,297; 2,416]	[0,269; 2,598]	[-10,5; 7,9]
0,757							
<b>PT: akuter Myokardinfarkt</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	0	84	6 (7,1)	0,076 <sup>e</sup>	0,071 <sup>e</sup>	-7,1
					[0,004; 1,329]	[0,004; 1,274]	[-13,8; -0,5]
0,014 <sup>d</sup>							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
<b>Jegliche PT</b>							
MB102029, 104 Wochen	85	5 (5,9)	84	3 (3,6)	1,647	1,688	2,3
					[0,406; 6,674]	[0,390; 7,298]	[-5,3; 9,9]
0,720 <sup>d</sup>							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163), DERIVE (164), MB102029 (165)          Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der          Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte.          Aufgrund der kleinen Stichproben der Studien DELIGHT (N = 160), DERIVE (N = 321) und MB102029          (N = 169) werden gemäß Vorgabe der VerFO die SUE nach SOC und PT, die mit einer Inzidenz <math>\geq 5\%</math> in          mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt.          a: Für das RR und das OR wurden zweiseitige <i>Wald</i>-KI berechnet.          b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.          c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt.          d: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt.          e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.          Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Analyse der SUE nach SoC und PT ergab einen signifikanten Vorteil von Dapagliflozin + SoC für die PT akuter Myokardinfarkt. Mit Dapagliflozin + SoC wurde bei keinem Patienten ein akuter Myokardinfarkt berichtet im Vergleich zu 6 Patienten mit Placebo + SoC. Das RR betrug 0,076 ([95 %-KI: 0,004, 1,329]; p = 0,014).

Tabelle 4-246: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC/PT	Dapagliflozin + SoC N=145 n (%)	Placebo + SoC N=148 n (%)
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	4 (2,8)	8 (5,4)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	2 (1,4)
PT Polyurie	0	1 (0,7)
PT Rapid progressive Glomerulonephritis	0	1 (0,7)
SOC Herzerkrankungen	0	1 (0,7)
PT Palpitationen	0	1 (0,7)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (0,7)
PT Schmerzen im oberen Abdomen	0	1 (0,7)
PT Nausea	0	1 (0,7)

<b>SOC/PT</b>	<b>Dapagliflozin + SoC N=145 n (%)</b>	<b>Placebo + SoC N=148 n (%)</b>
PT Erbrechen	0	1 (0,7)
SOC Untersuchungen	0	1 (0,7)
PT Gewichtsabnahme	0	1 (0,7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	3 (2,0)
PT Polydipsie	0	1 (0,7)
PT Hyperglykämie	0	1 (0,7)
PT Hyperphagie	0	1 (0,7)
PT Hypoglykämie	0	1 (0,7)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	1 (0,7)
PT Zerebrovaskuläres Ereignis	0	1 (0,7)
PT Kopfschmerzen	1 (0,7)	0
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,7)	1 (0,7)
PT Hyperhidrose	0	1 (0,7)
PT Ausschlag	1 (0,7)	0
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,7)	0
PT Vertigo	1 (0,7)	0
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,4)	1 (0,7)
PT Genitalinfektionen	1 (0,7)	0
PT Influenza	1 (0,7)	0
PT Harnwegsinfektionen	0	1 (0,7)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (0,7)
PT Gelenkfraktur	0	1 (0,7)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (0,7)
PT Leistenschmerz	0	1 (0,7)
SOC Gefäßerkrankungen	0	1 (0,7)
PT Periphere Ischämie	0	1 (0,7)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D1690C00023 (142)		

Tabelle 4-247: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>SOC/PT</b>	<b>Dapagliflozin + SoC N=160 n (%)</b>	<b>Placebo + SoC N=161 n (%)</b>
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	3 (1,9)	3 (1,9)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,3)	1 (0,6)
PT Ischämischer Schlaganfall	1 (0,6)	1 (0,6)
PT Synkope	1 (0,6)	0
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	0
PT Akutes Nierenschädigung	1 (0,6)	0
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (0,6)
PT Fatigue	0	1 (0,6)
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	1 (0,6)
PT Kleinzelliges Lungenkarzinom	0	1 (0,6)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - D1690C00024 (143)		

Tabelle 4-248: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie MB102029 nach 24 Wochen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>SOC/PT</b>	<b>Dapagliflozin + SoC N=85 n (%)</b>	<b>Placebo + SoC N=84 n (%)</b>
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte*	6 (7,1)	13 (15,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (4,7)	7 (8,3)
PT Hyperkaliämie	4 (4,7)	7 (8,3)
PT Hyperglykämie	1 (1,2)	0
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,2)	0
PT Asthenie	1 (1,2)	0
PT Schmerz	1 (1,2)	0
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,2)	0
PT Septischer Schock	1 (1,2)	0
SOC Herzerkrankungen	0	1 (1,2)
PT akuter Myokardinfarkt	0	1 (1,2)
SOC Augenerkrankungen	0	1 (1,2)
PT Augenreizung	0	1 (1,2)

<b>SOC/PT</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b> N=85 n (%)	<b>Placebo + SoC</b> N=84 n (%)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (1,2)
PT Hypersensitivität	0	1 (1,2)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (1,2)
PT Traumatische Gehirnverletzung	0	1 (1,2)
SOC Untersuchungen	0	3 (3,6)
PT Kaliumanstieg	0	3 (3,6)
* Diese Zahlen unterscheiden sich von den Zahlen in Tabelle 4-240, da die hier präsentierte CSR-Analyse auch Nachmeldungen nach dem Datenschnitt zu Woche 24 berücksichtigte, während in Tabelle 4-240 die Ergebnisse zum Datenschnitt Woche 24 berichtet werden. Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - MB102029 (54 Wochen) (146)		

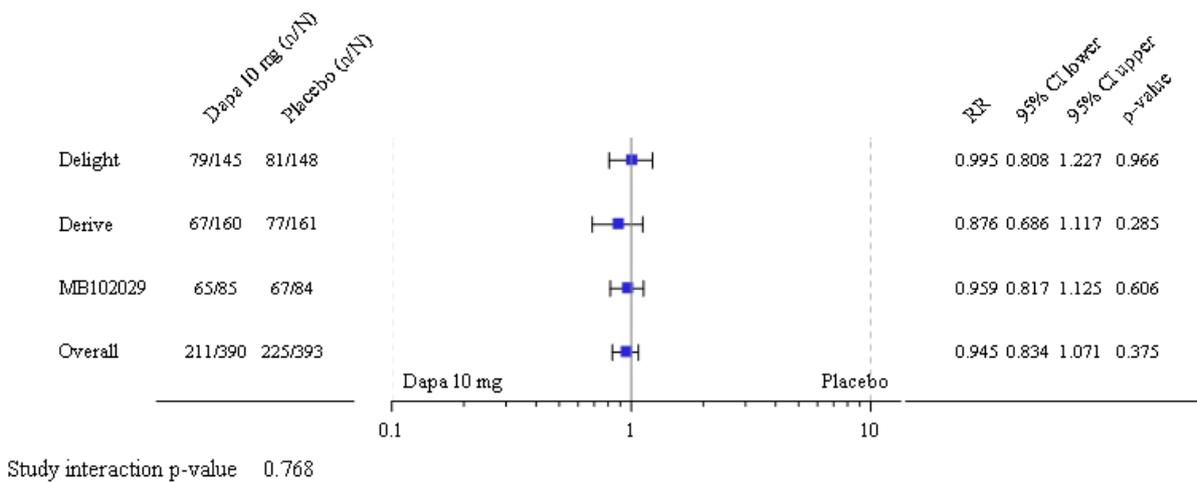
Tabelle 4-249: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus der Studie MB102029 nach 104 Wochen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>SOC/PT</b>	<b>Dapagliflozin + SoC</b> N=85 n (%)	<b>Placebo + SoC</b> N=84 n (%)
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	11 (12,9)	22 (26,2)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (5,9)	8 (9,5)
PT Hyperkaliämie	5 (5,9)	8 (9,5)
PT Hyperglykämie	1 (1,2)	0
SOC Untersuchungen	4 (4,7)	8 (9,5)
PT Kreatininanstieg	1 (1,2)	1 (1,2)
PT Kaliumanstieg	1 (1,2)	7 (8,3)
PT Anstieg der Leberenzyme	1 (1,2)	0
PT Gewichtsabnahme	1 (1,2)	0
PT Bikarbonatabnahme	0	1 (1,2)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,2)	0
PT Asthenie	1 (1,2)	0
PT Schmerz	1 (1,2)	0
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,2)	0
PT Septischer Schock	1 (1,2)	0
SOC Herzerkrankungen	0	3 (3,6)
PT akuter Myokardinfarkt	0	3 (3,6)
PT Herzinsuffizienz	0	1 (1,2)

SOC/PT	Dapagliflozin + SoC N=85 n (%)	Placebo + SoC N=84 n (%)
SOC Augenerkrankungen	0	1 (1,2)
PT Augenreizung	0	1 (1,2)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (1,2)
PT Hypersensitivität	0	1 (1,2)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (1,2)
PT Traumatische Gehirnverletzung	0	1 (1,2)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (1,2)
PT Hypoglykämisches Koma	0	1 (1,2)
SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege	0	1 (1,2)
PT Niereninsuffizienz	0	1 (1,2)
Quelle: Studienbericht Dapagliflozin - MB102029 (104 Wochen) (145)		

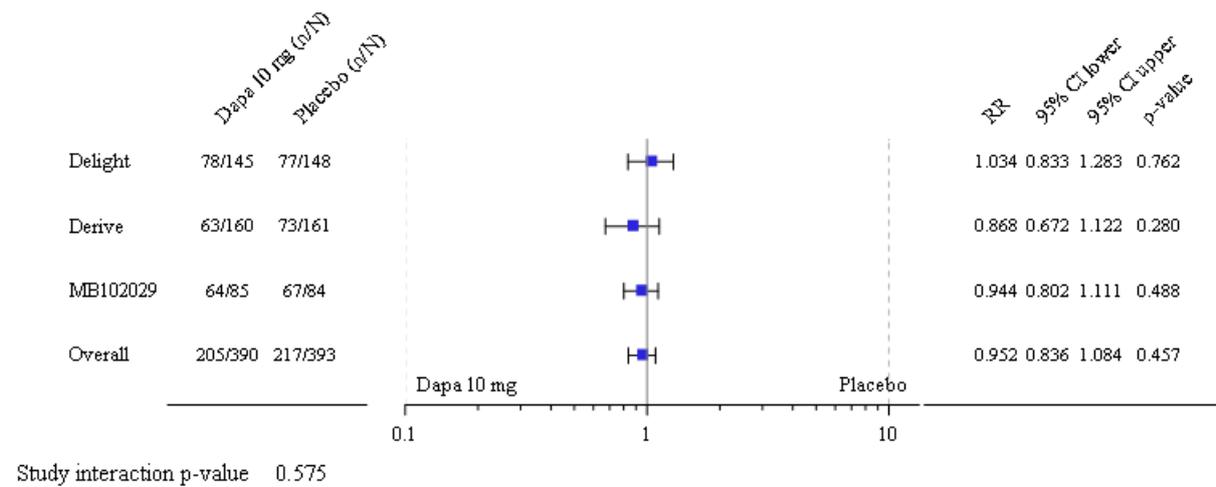
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

Auftreten unerwünschter Ereignisse



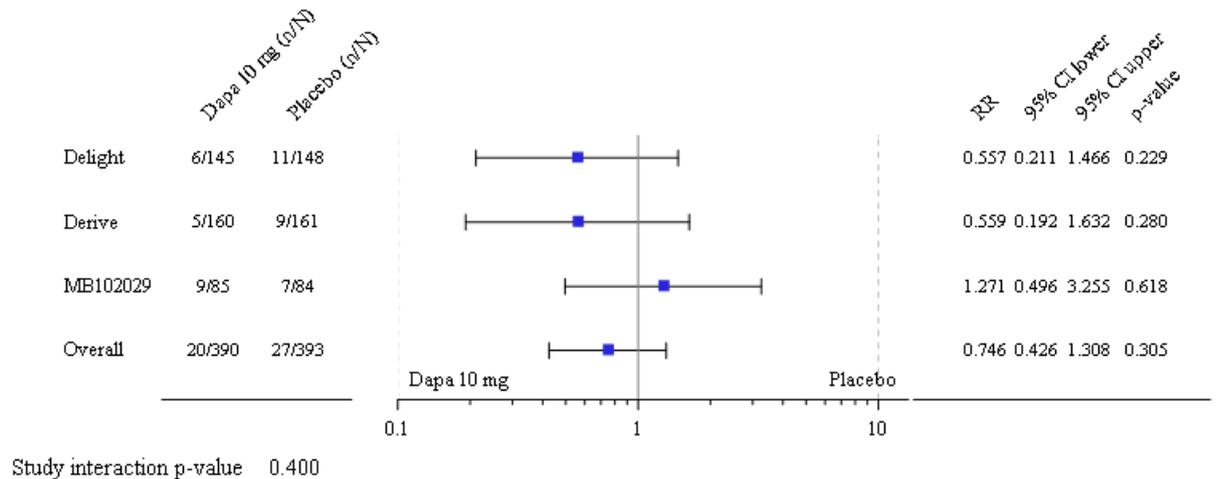
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-317: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades aus der supportiven IPD Metaanalyse



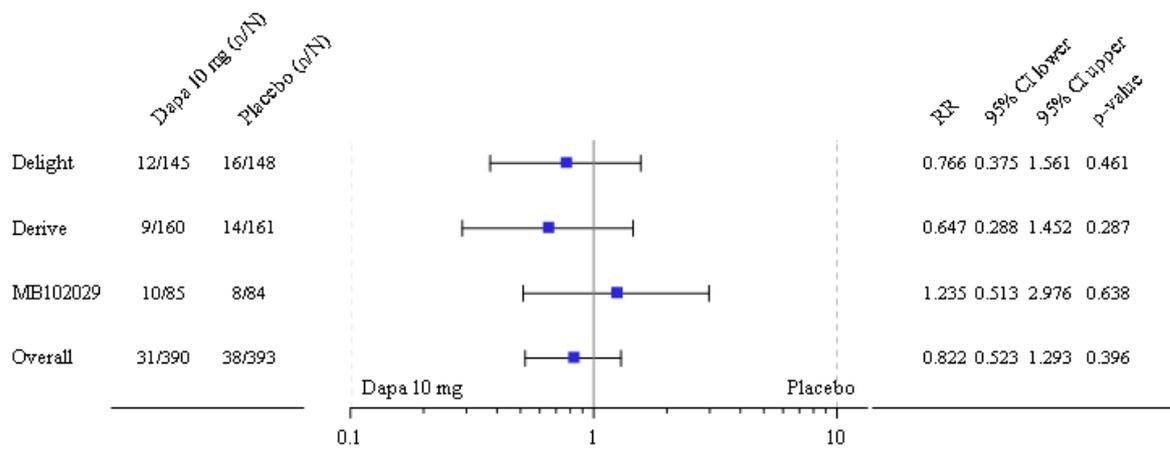
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-318: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

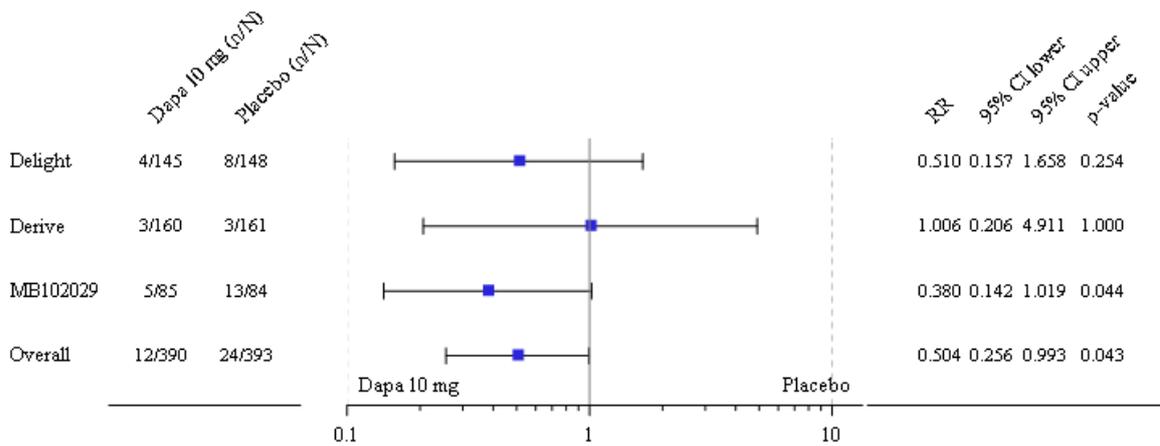
Abbildung 4-319: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.552

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

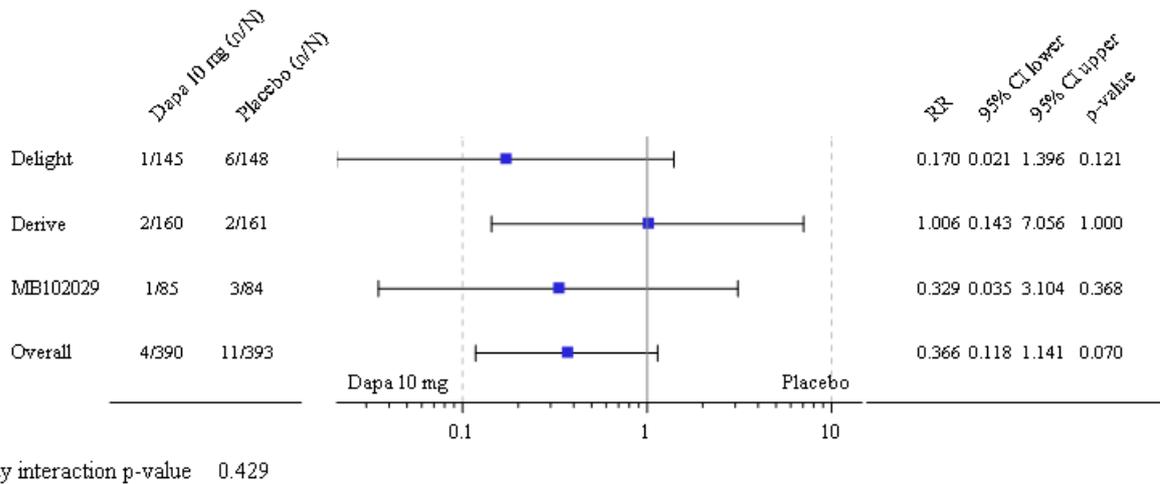
Abbildung 4-320: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.540

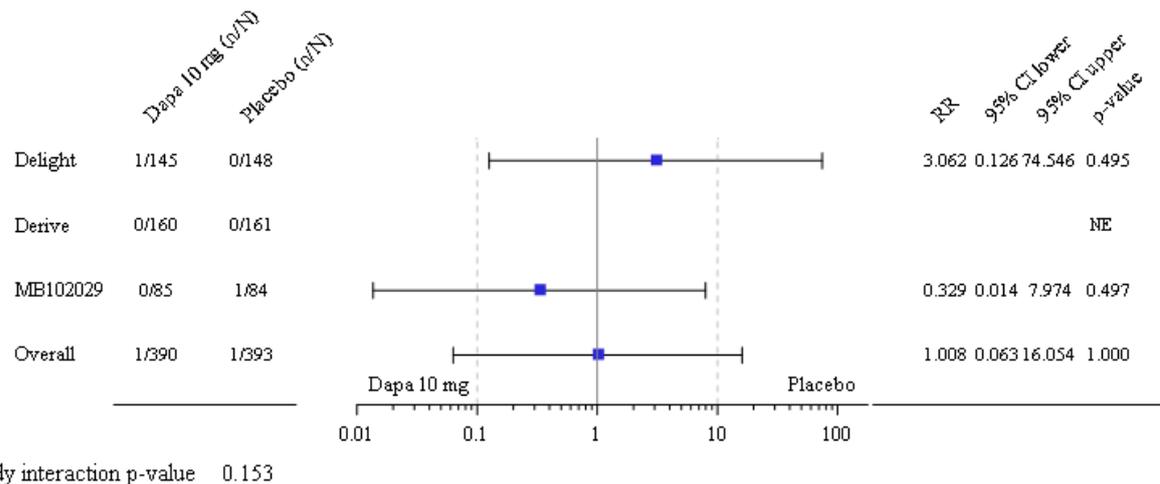
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-321: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat aus der supportiven IPD Metaanalyse



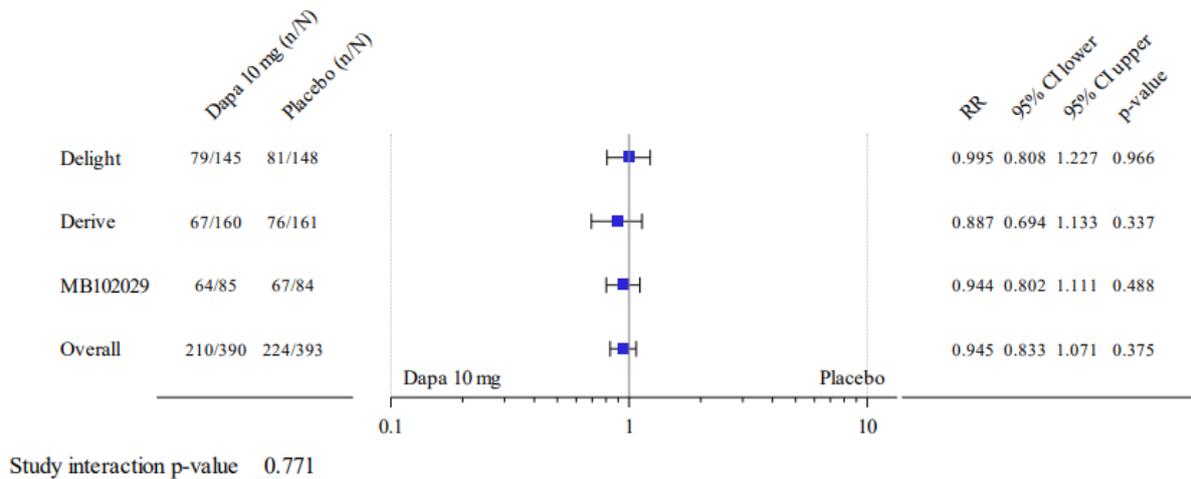
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-322: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat aus der supportiven IPD Metaanalyse



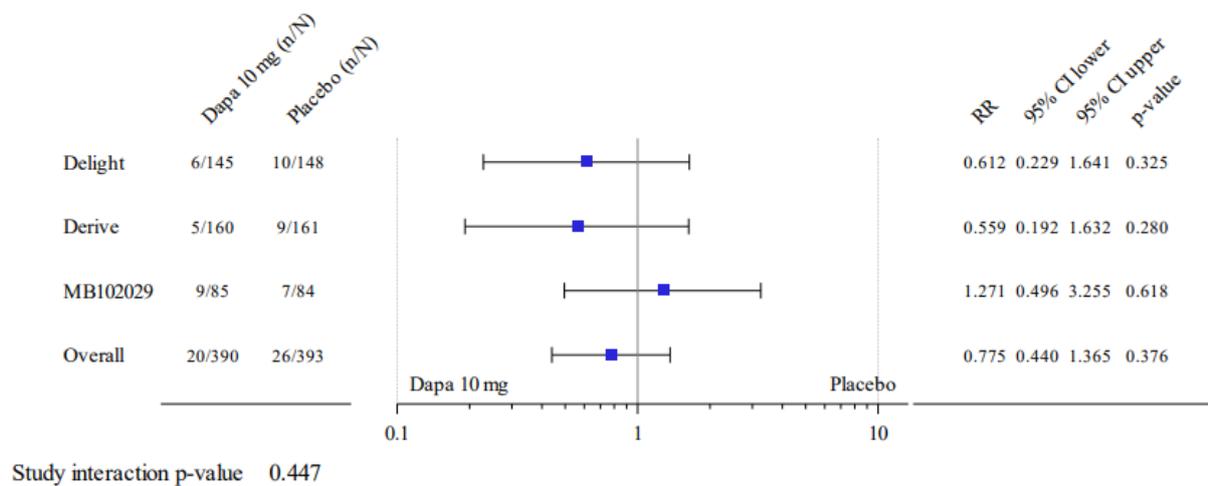
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-323: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat aus der supportiven IPD Metaanalyse



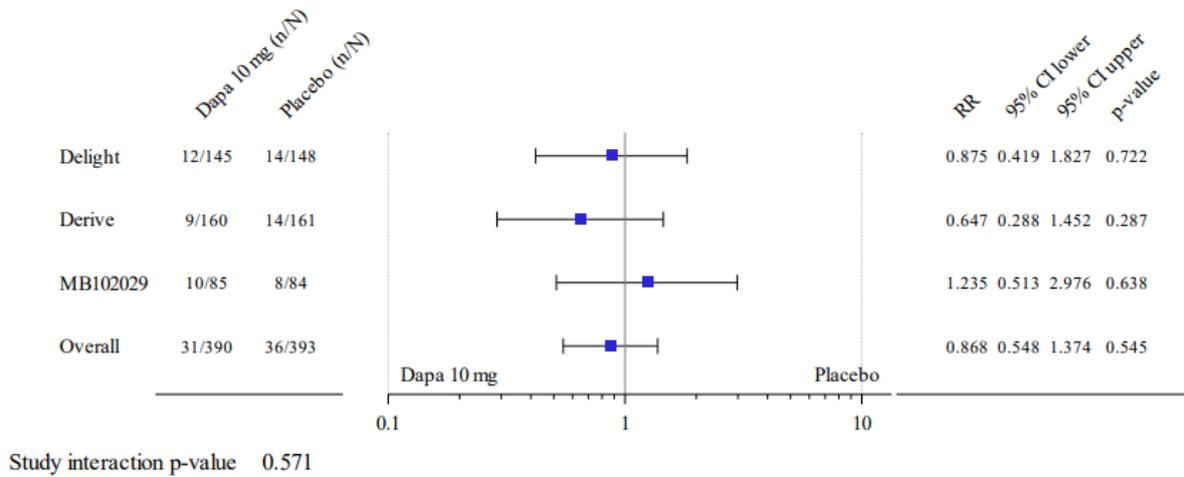
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-324: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

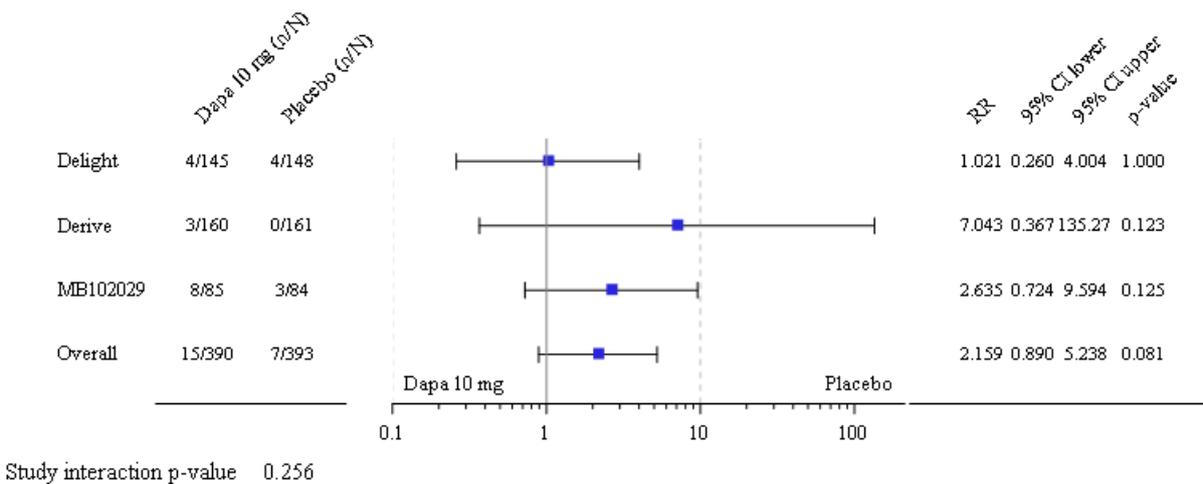
Abbildung 4-325: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

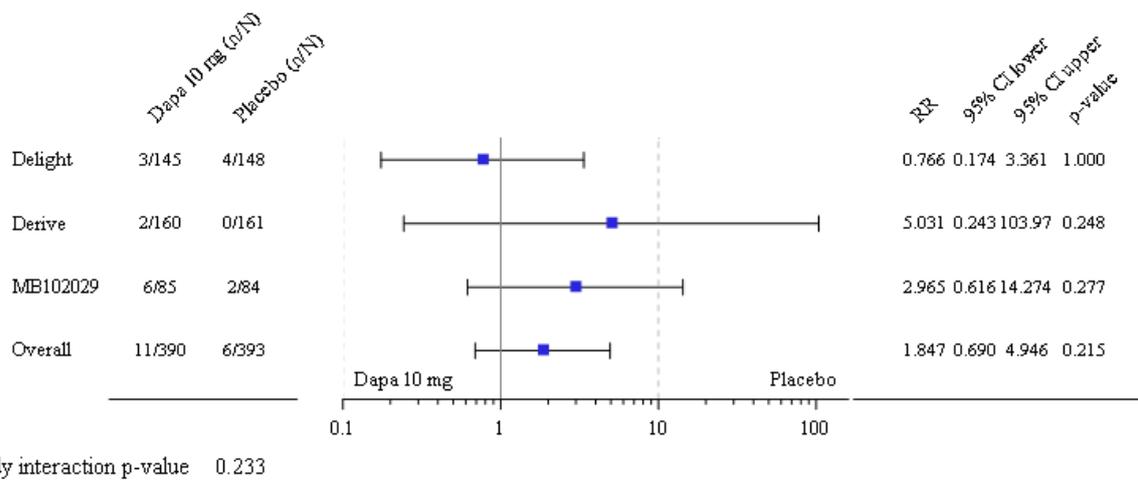
Abbildung 4-326: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse

UESI



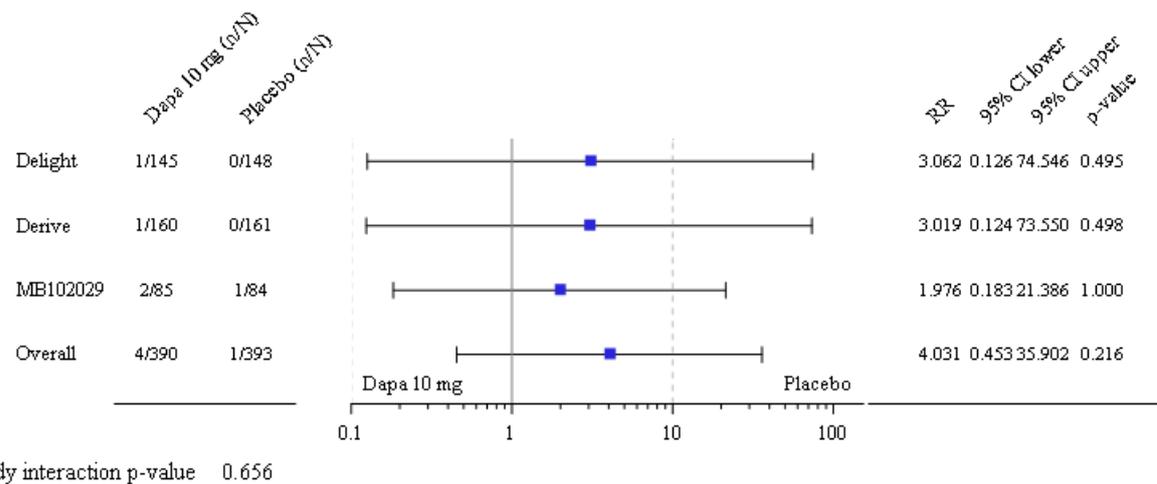
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-327: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



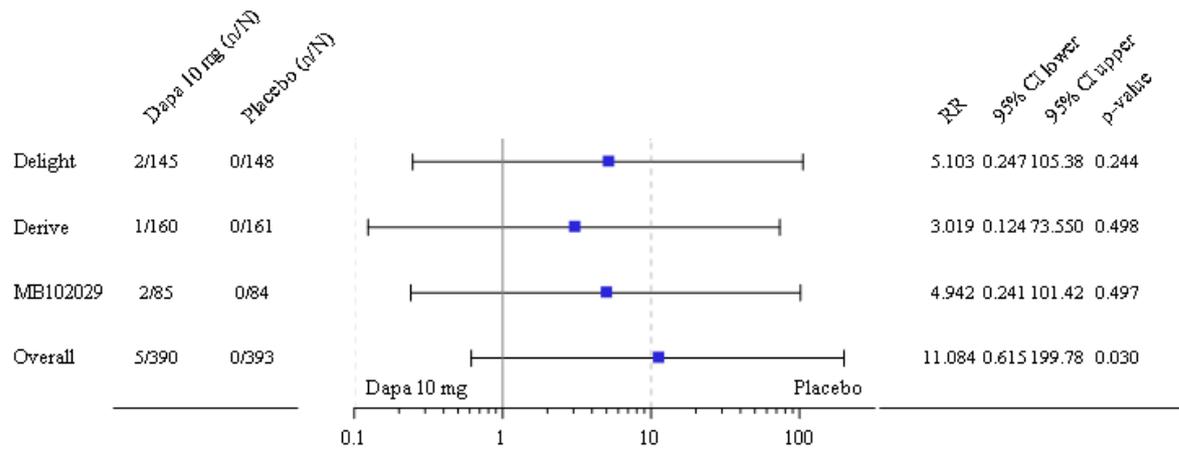
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-328: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

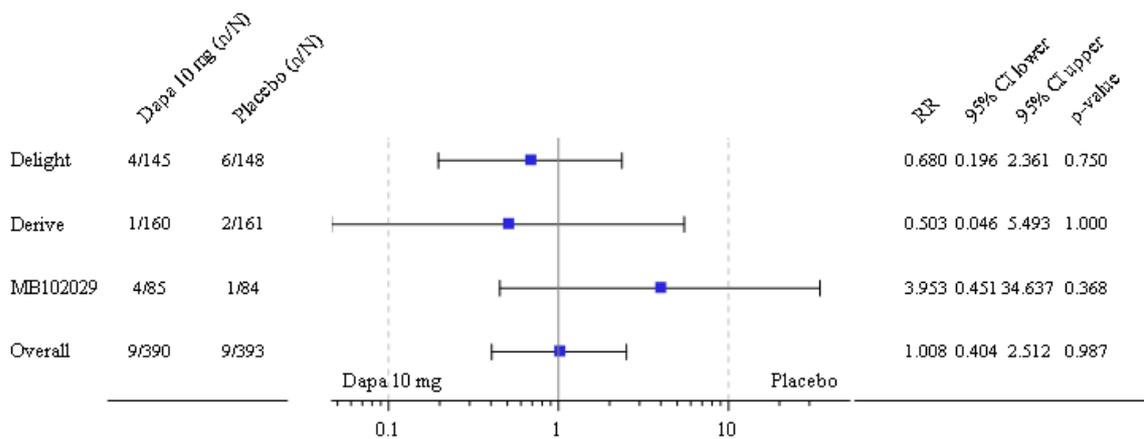
Abbildung 4-329: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

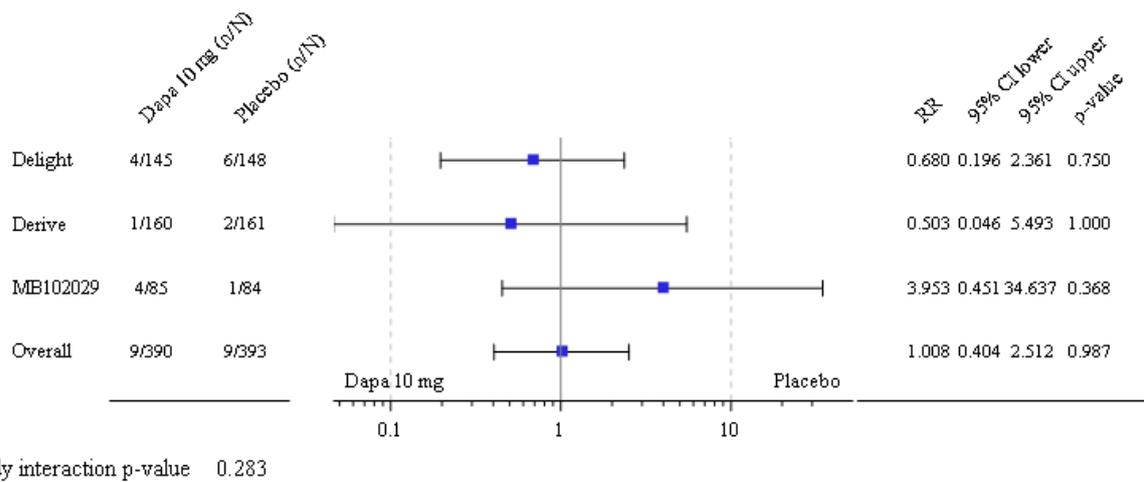
Abbildung 4-330: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.283

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

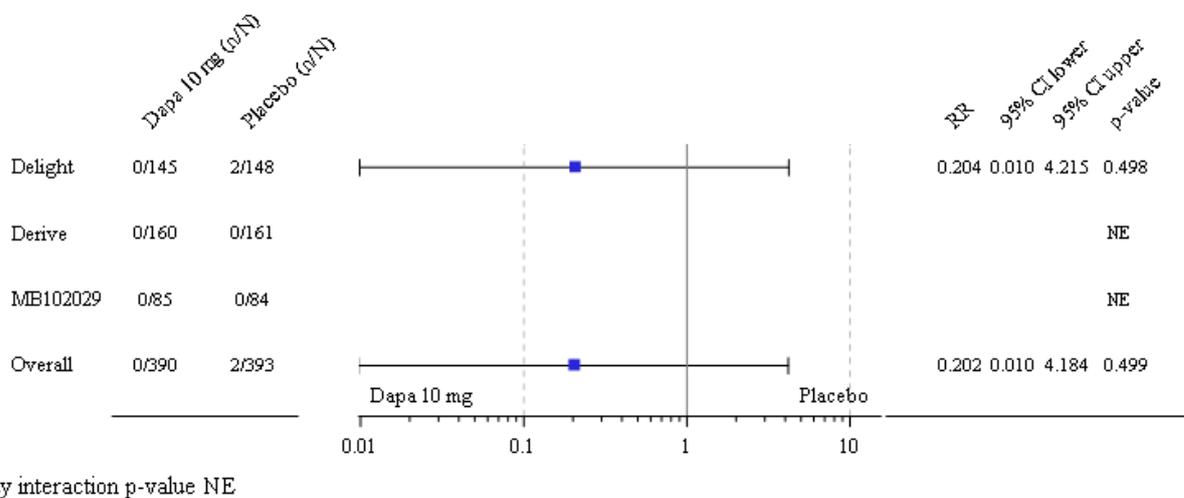
Abbildung 4-331: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

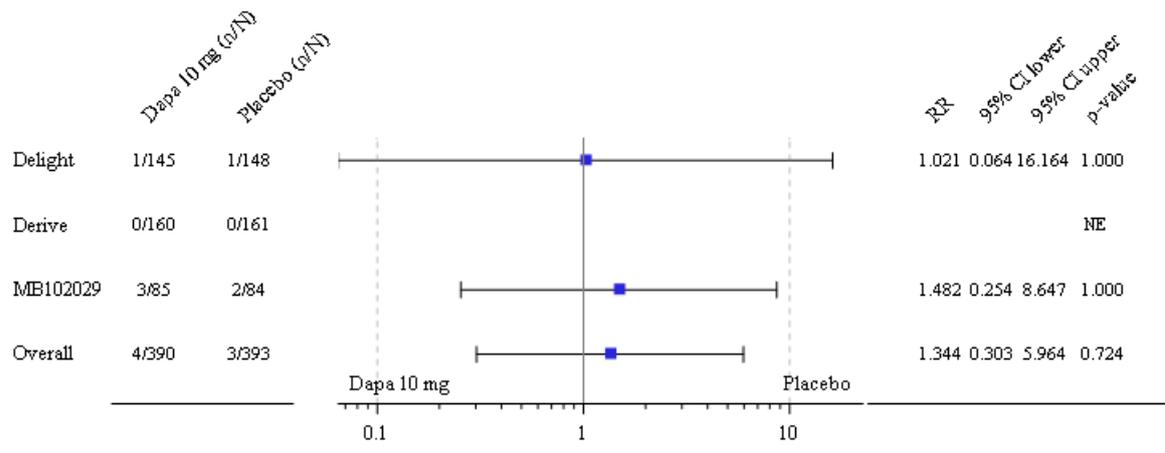
Abbildung 4-332: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Renale Ereignisse“ aus der supportiven IPD Metaanalyse

Ein Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Renale Ereignisse“ aus der supportiven IPD Metaanalyse wird nicht dargestellt, da in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zu Woche 24 jeweils in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

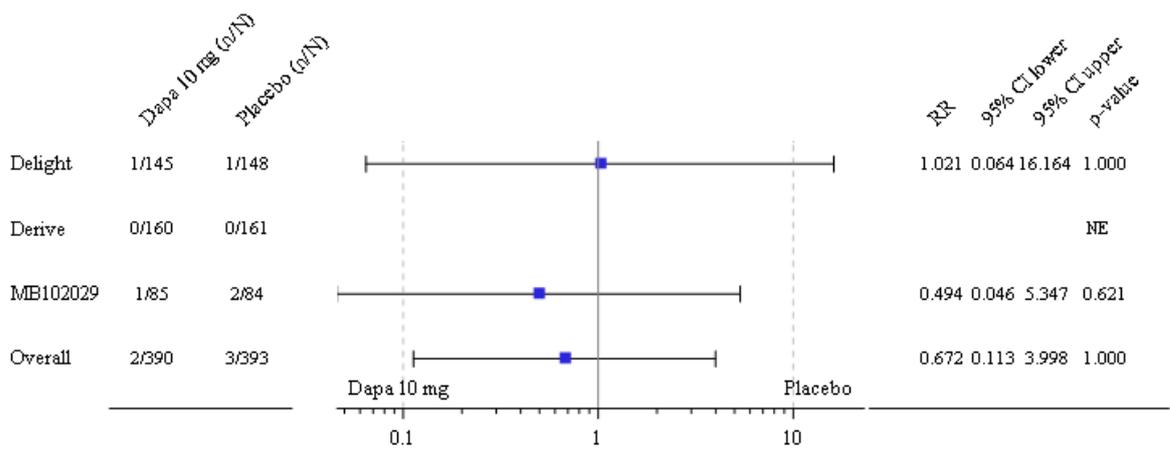
Abbildung 4-333: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Renale Ereignisse“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.820

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

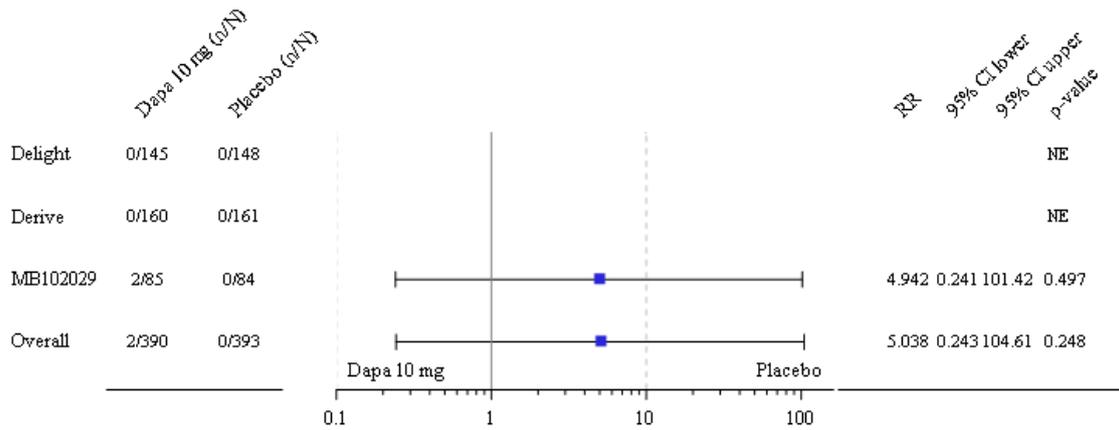
Abbildung 4-334: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.693

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

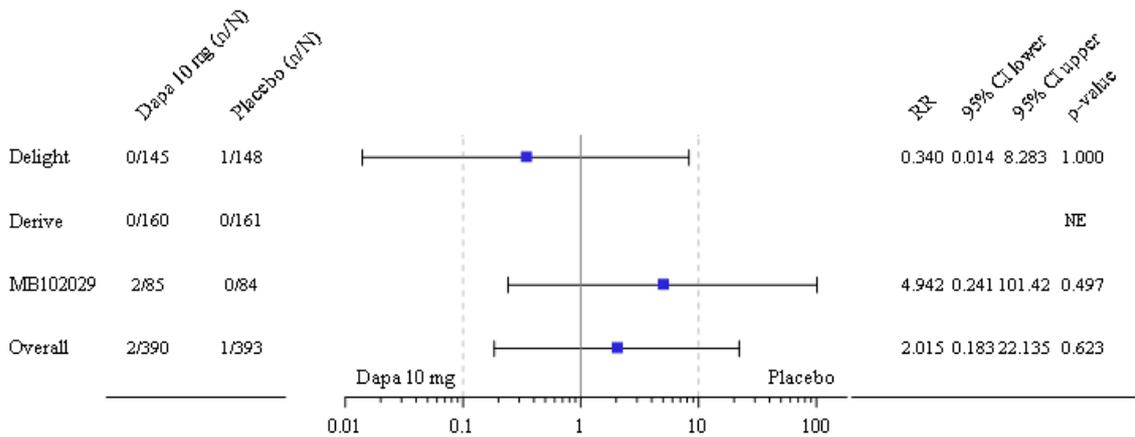
Abbildung 4-335: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

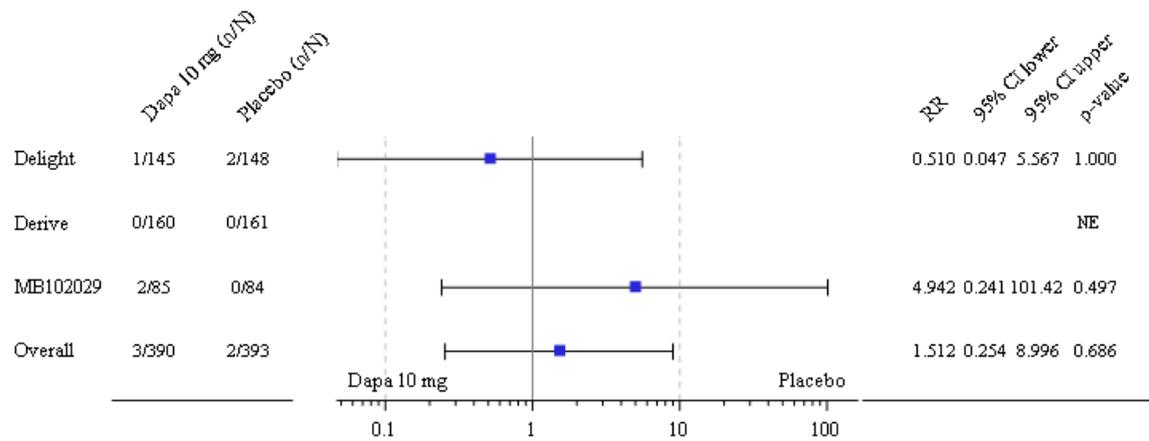
Abbildung 4-336: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „schwere Hypoglykämien“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.085

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

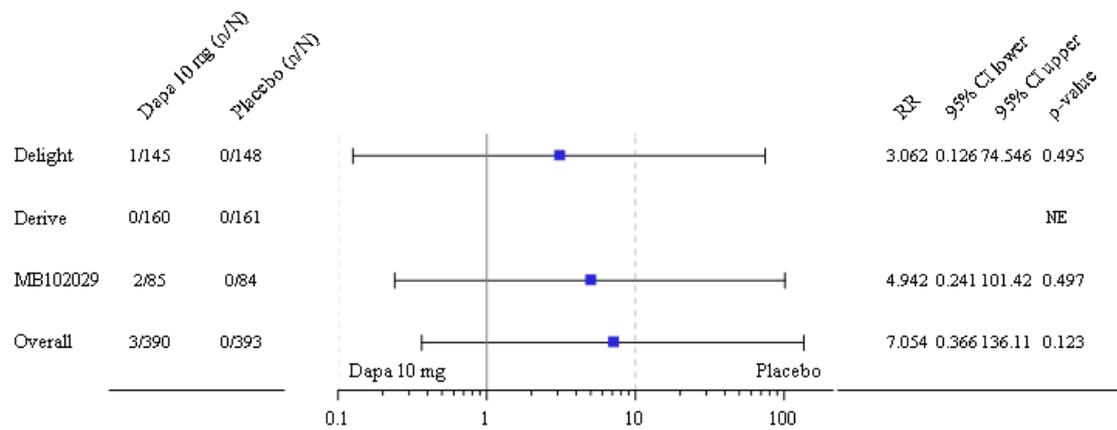
Abbildung 4-337: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „schwere Hypoglykämien“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.138

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

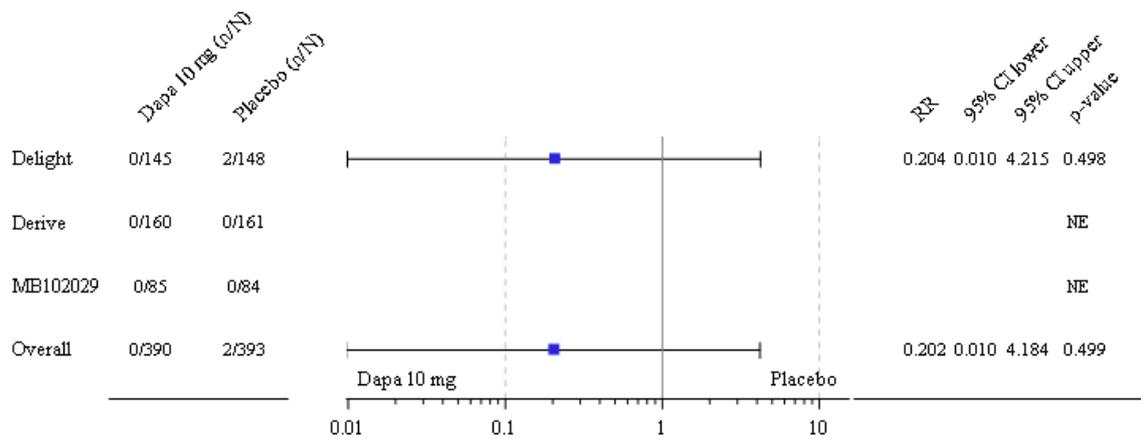
Abbildung 4-338: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

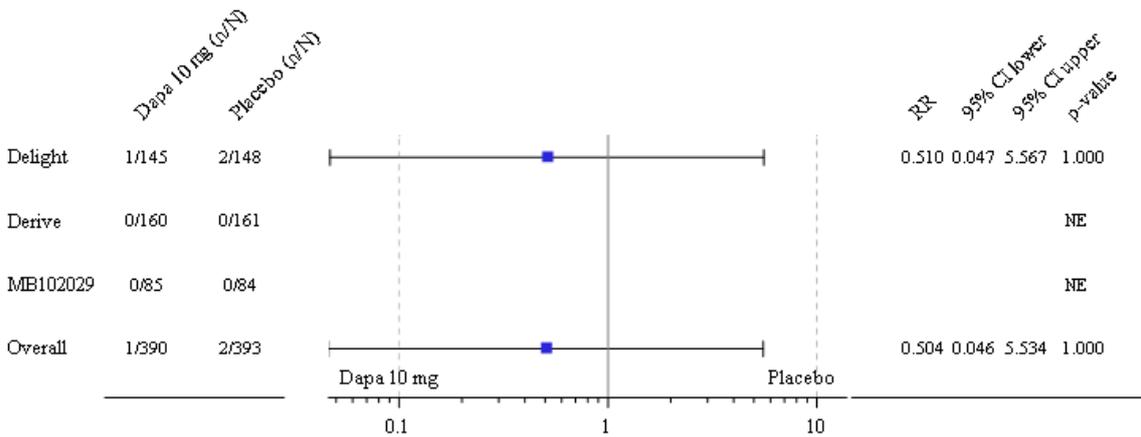
Abbildung 4-339: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Frakturen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

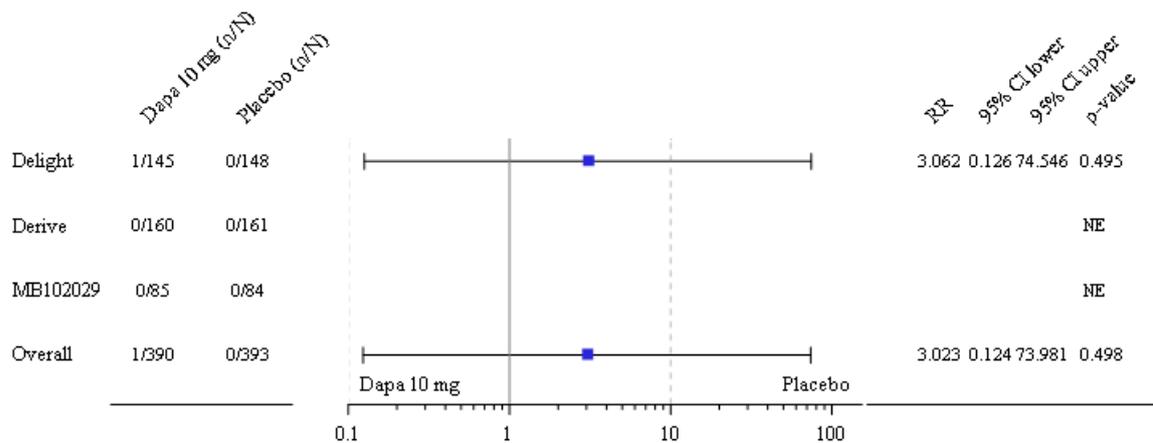
Abbildung 4-340: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Frakturen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

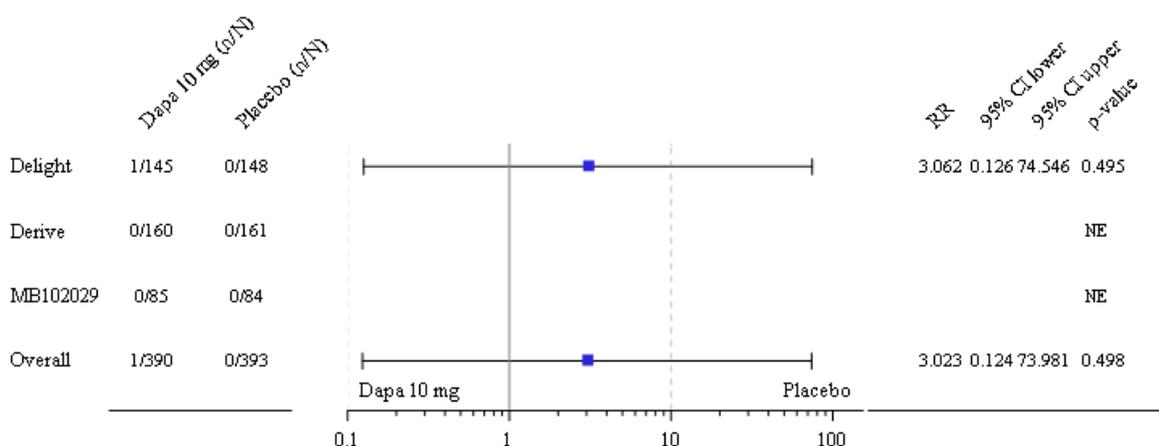
Abbildung 4-341: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Frakturen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-342: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



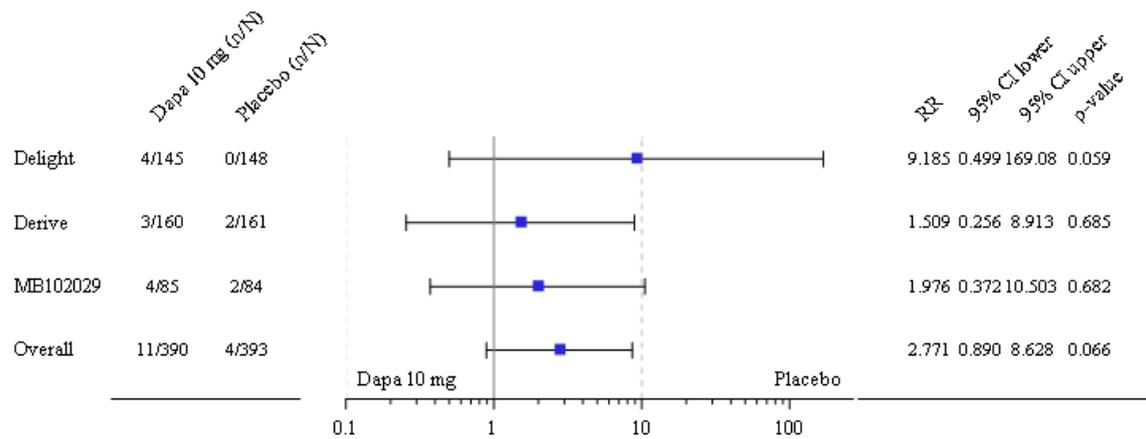
Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-343: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse

Ein Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse wird nicht dargestellt, da in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zu Woche 24 jeweils in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten.

Ein Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Diabetische Ketoazidosen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse wird nicht dargestellt, da in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zu Woche 24 jeweils in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten.



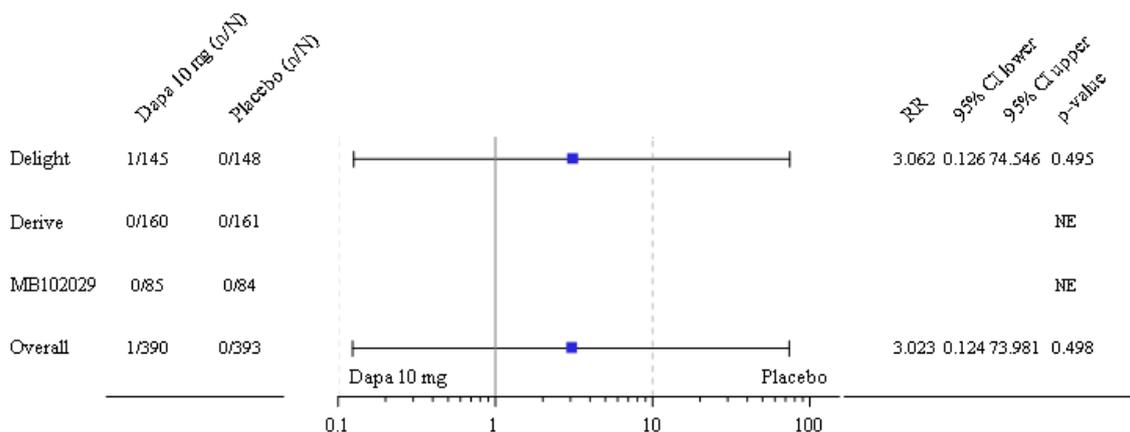
Study interaction p-value 0.352

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-344: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Genitalinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse

Für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Genitalinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse ist in allen Studien und allen Studienarmen die gleiche Anzahl an nicht-schweren UESI aufgetreten, wie für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Genitalinfektionen“ (Abbildung 4-344). Daher wurde auf die Erstellung und Darstellung eines Forest Plots verzichtet.

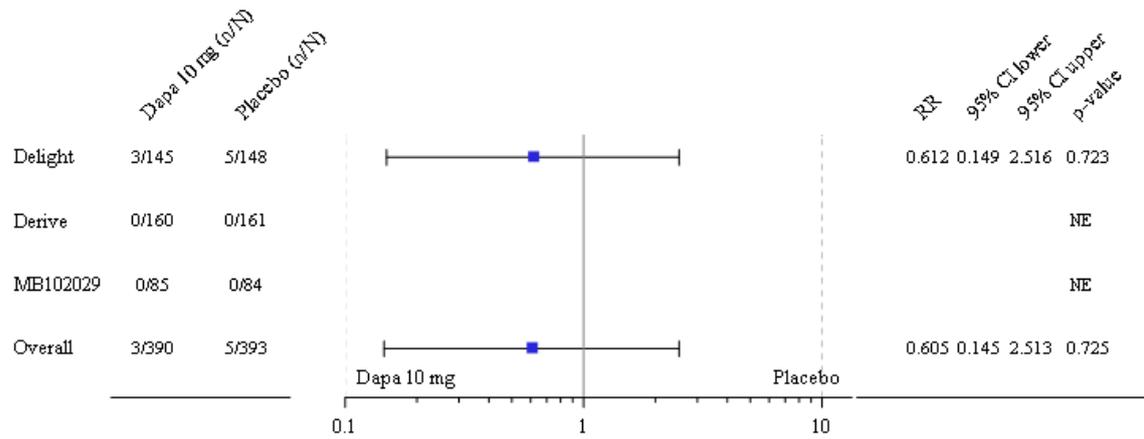
Ein Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Genitalinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse wird nicht dargestellt, da in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zu Woche 24 jeweils in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftraten.



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

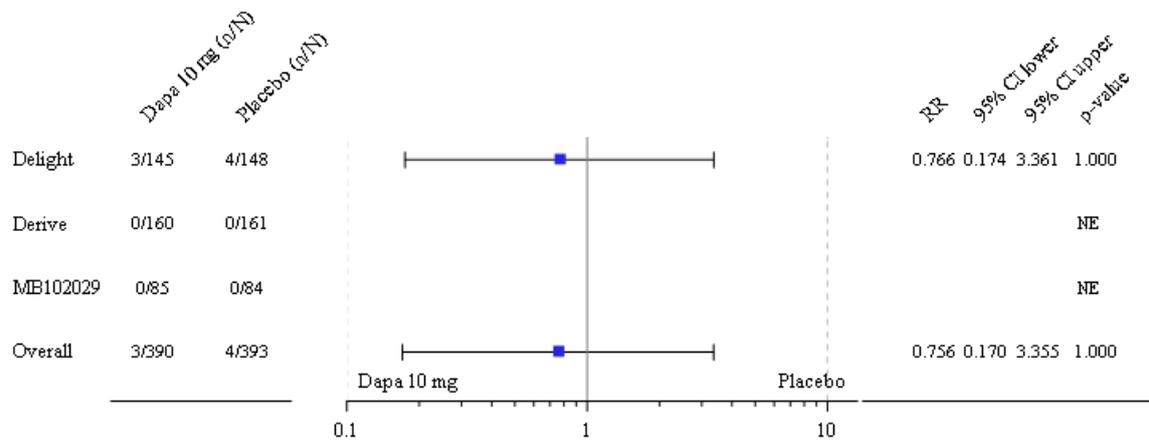
Abbildung 4-345: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Genitalinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

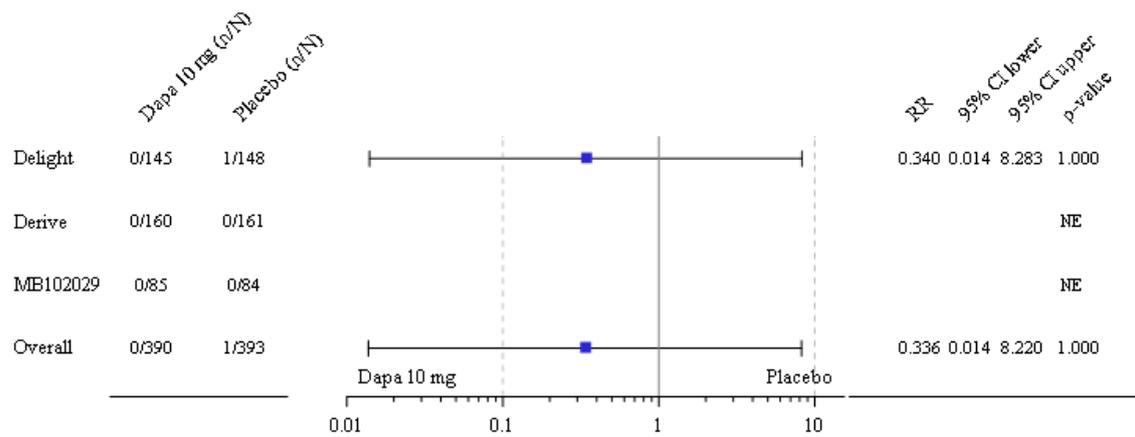
Abbildung 4-346: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

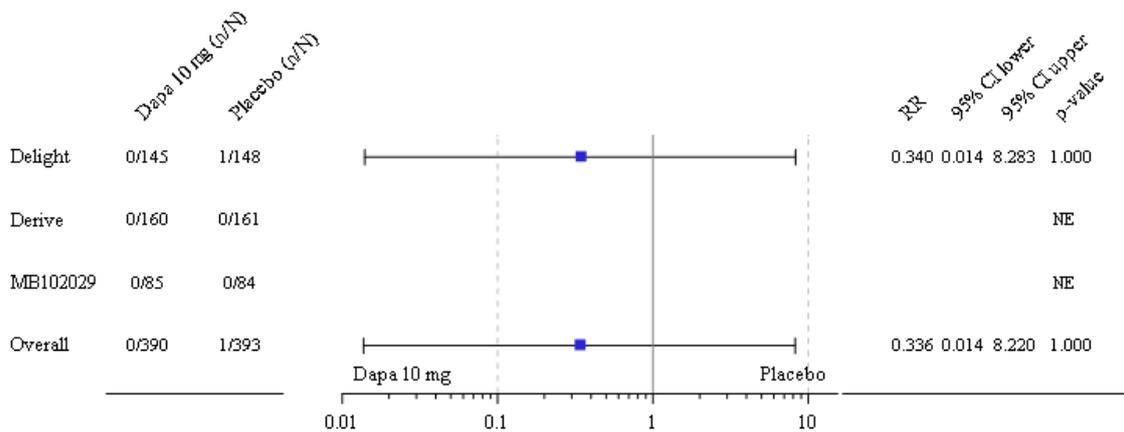
Abbildung 4-347: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

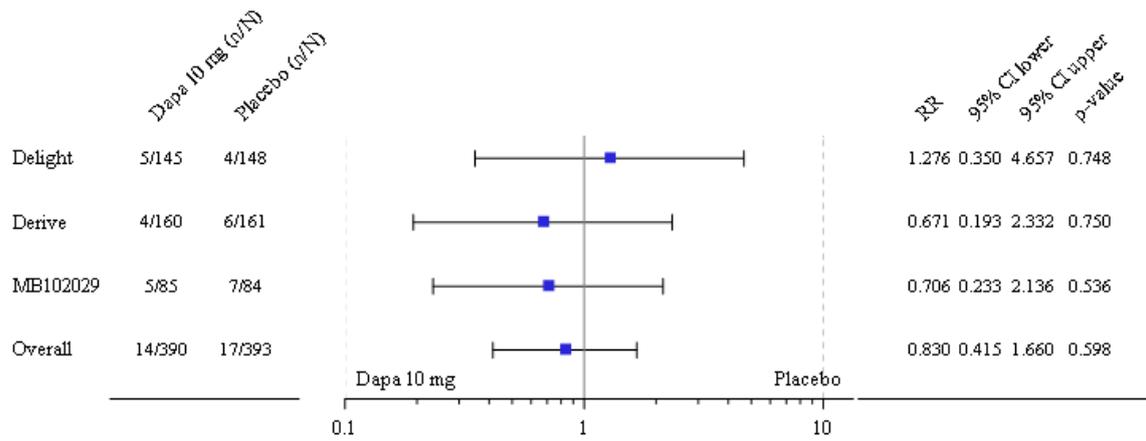
Abbildung 4-348: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

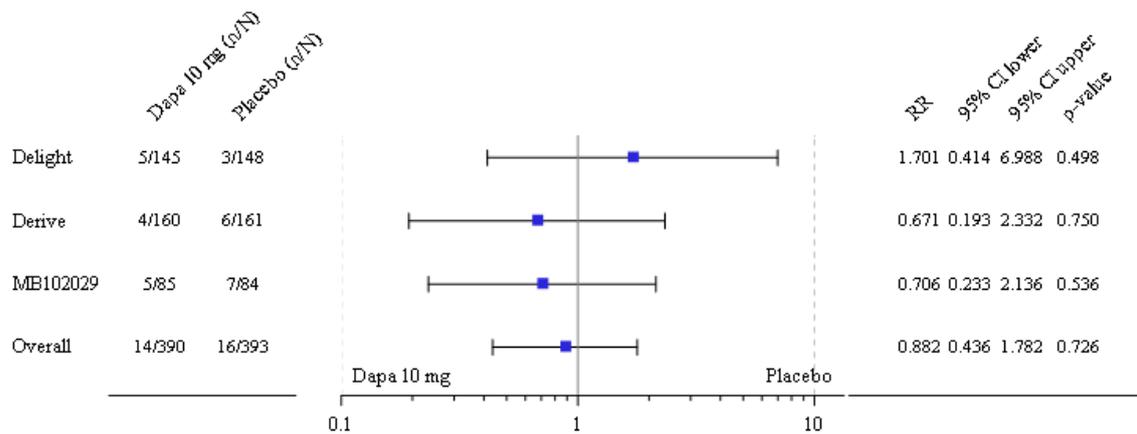
Abbildung 4-349: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „UE, die zu einer Amputation führen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.728

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

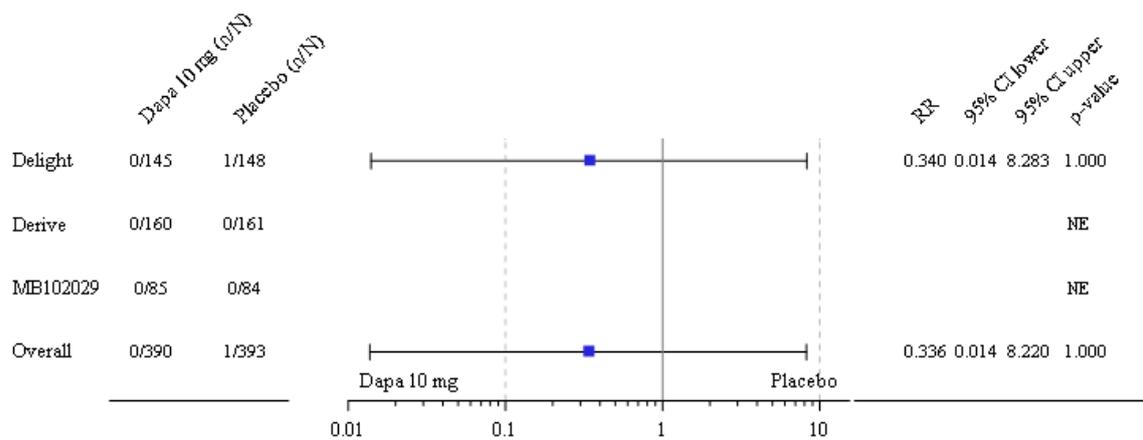
Abbildung 4-350: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.545

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

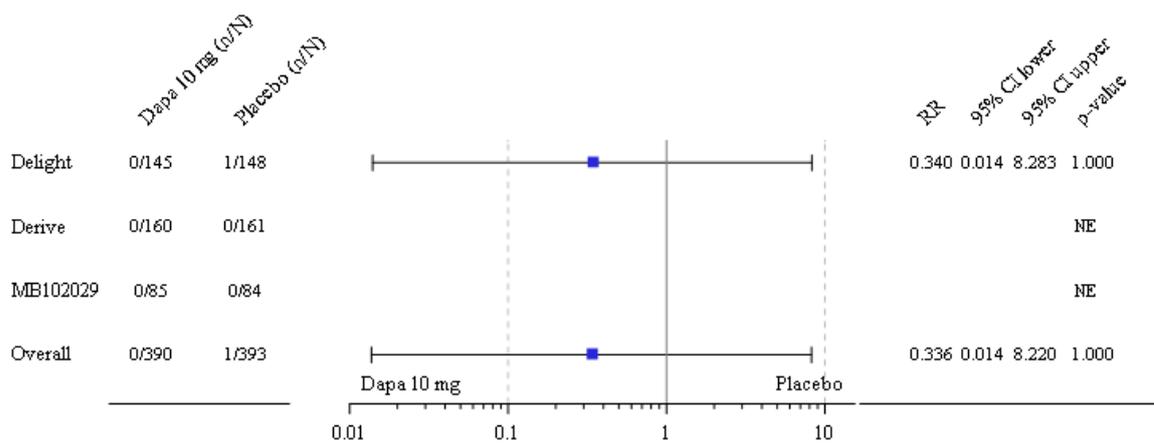
Abbildung 4-351: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-352: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse

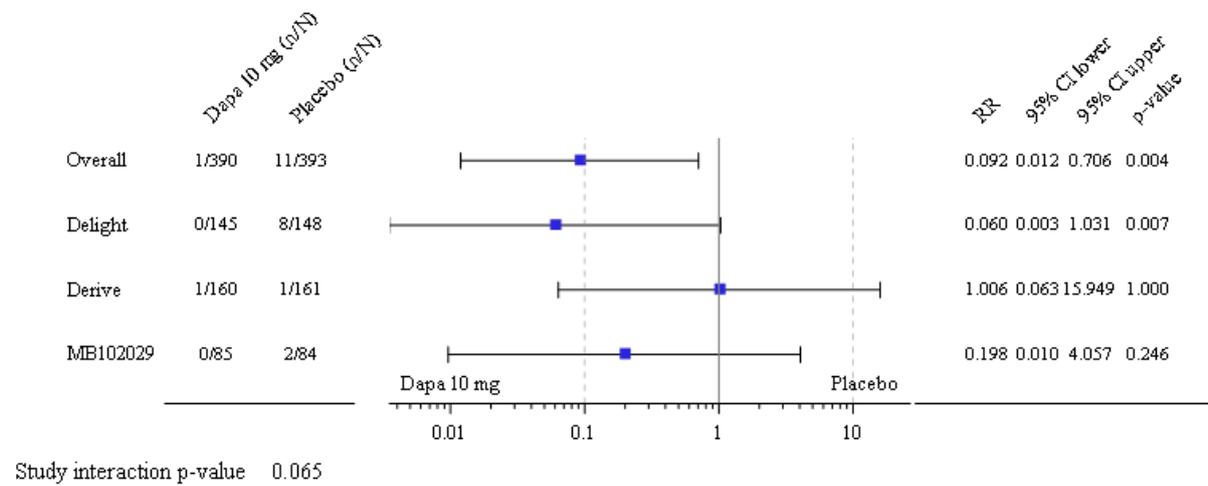


Study interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

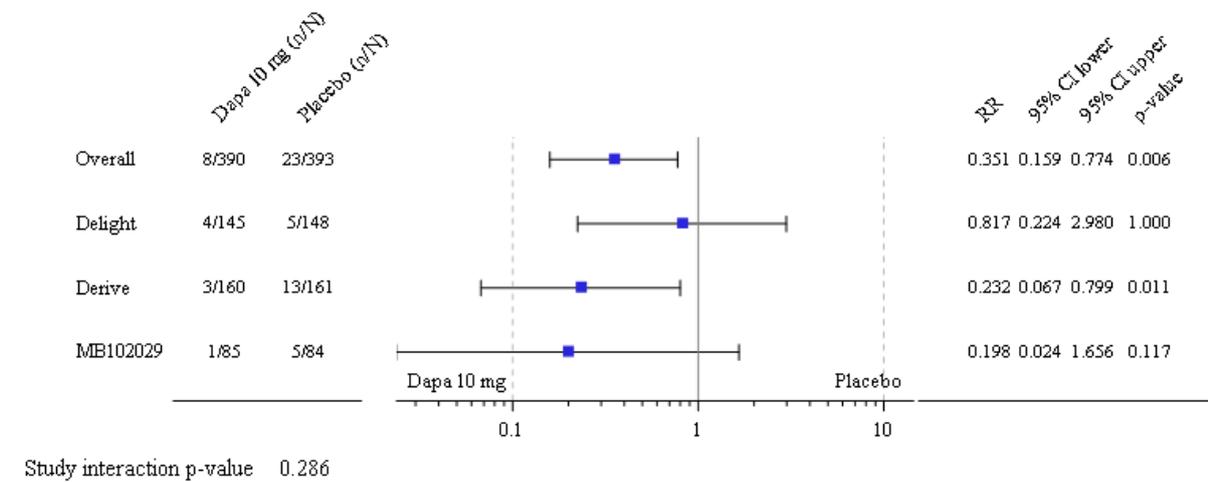
Abbildung 4-353: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse

UE nach SOC und PT bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm



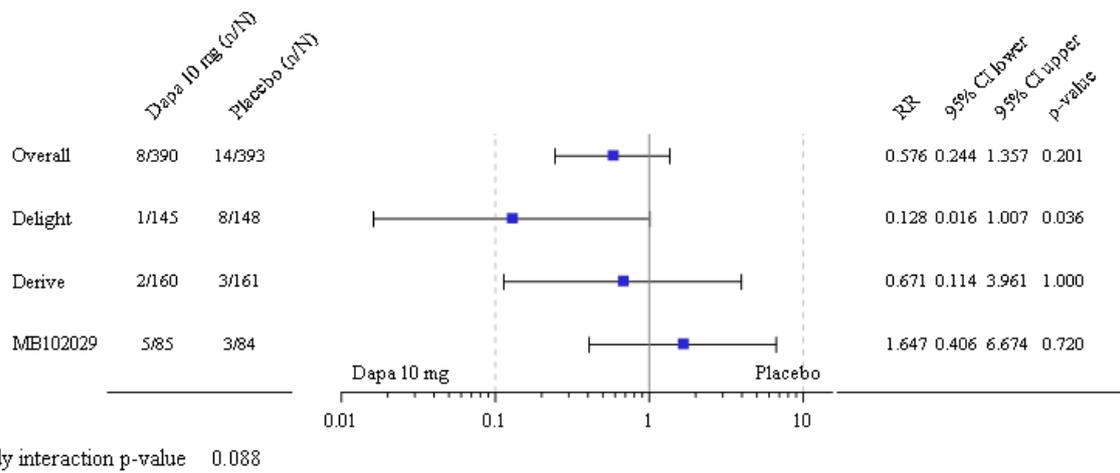
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-354: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus der supportiven IPD Metaanalyse



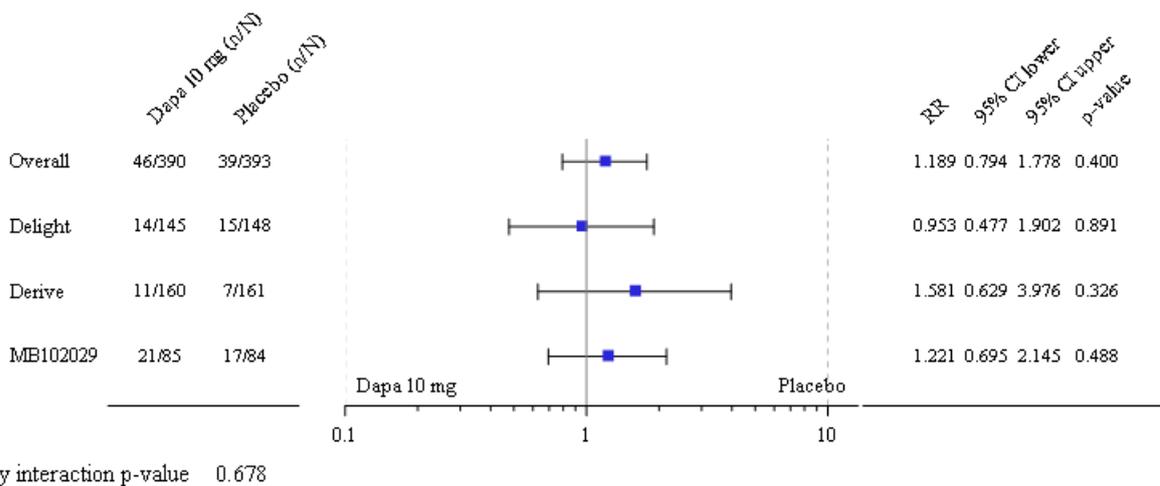
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-355: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus der supportiven IPD Metaanalyse



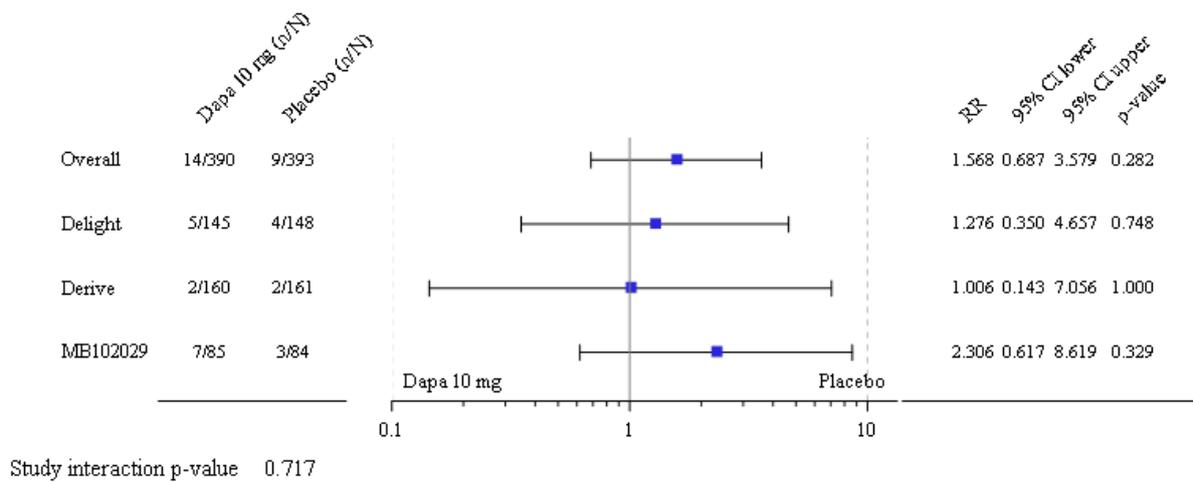
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-356: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Augenerkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus der supportiven IPD Metaanalyse



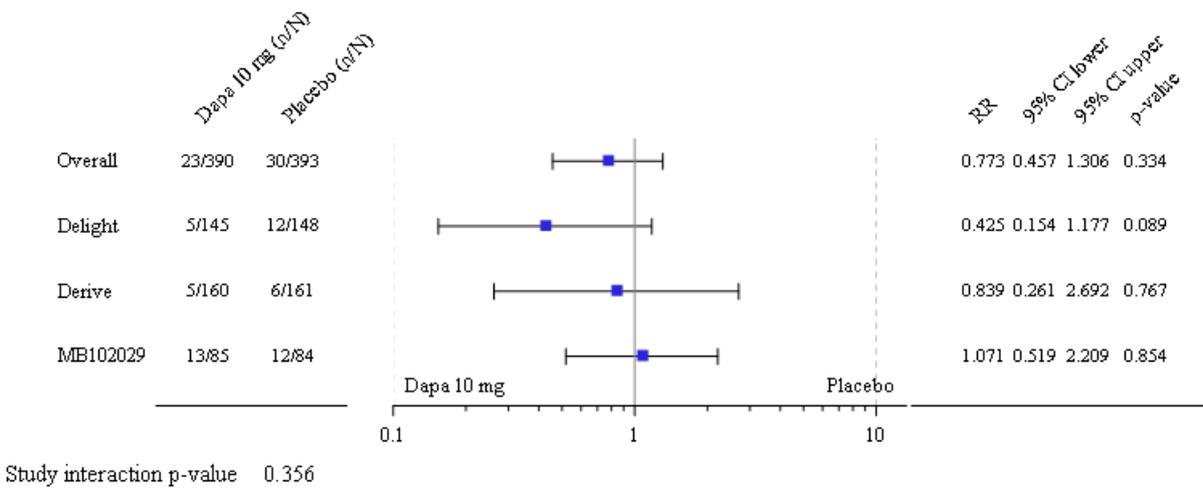
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-357: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



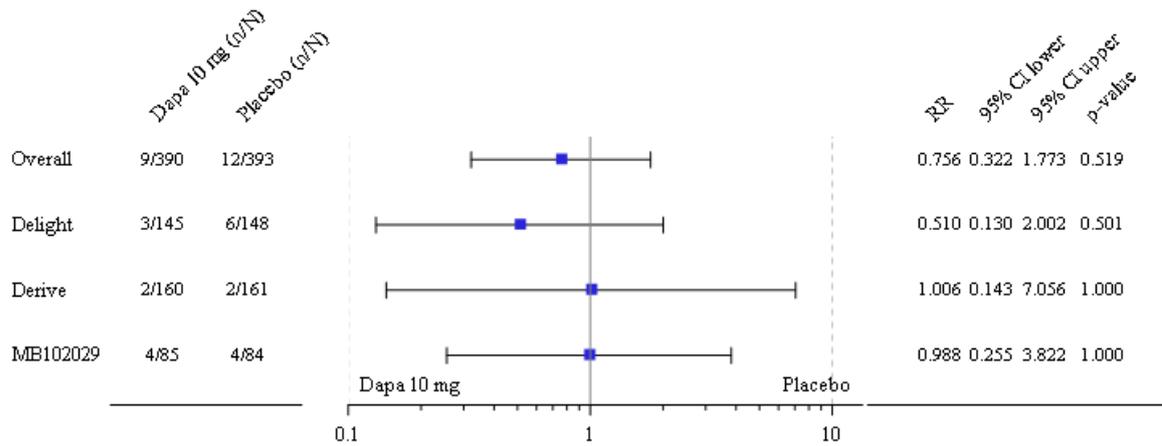
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-358: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Diarrhöe“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus der supportiven IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

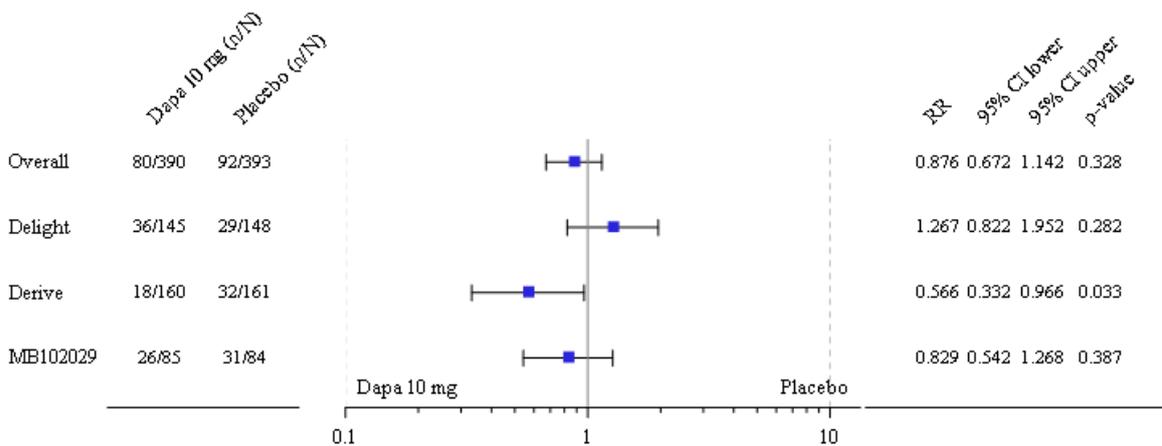
Abbildung 4-359: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.758

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

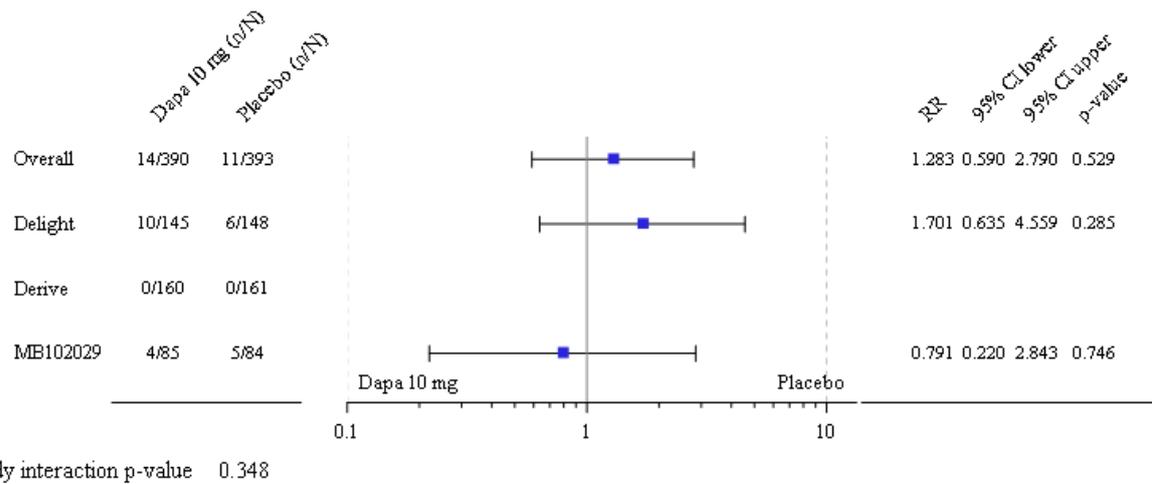
Abbildung 4-360: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Ödem peripher“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.065

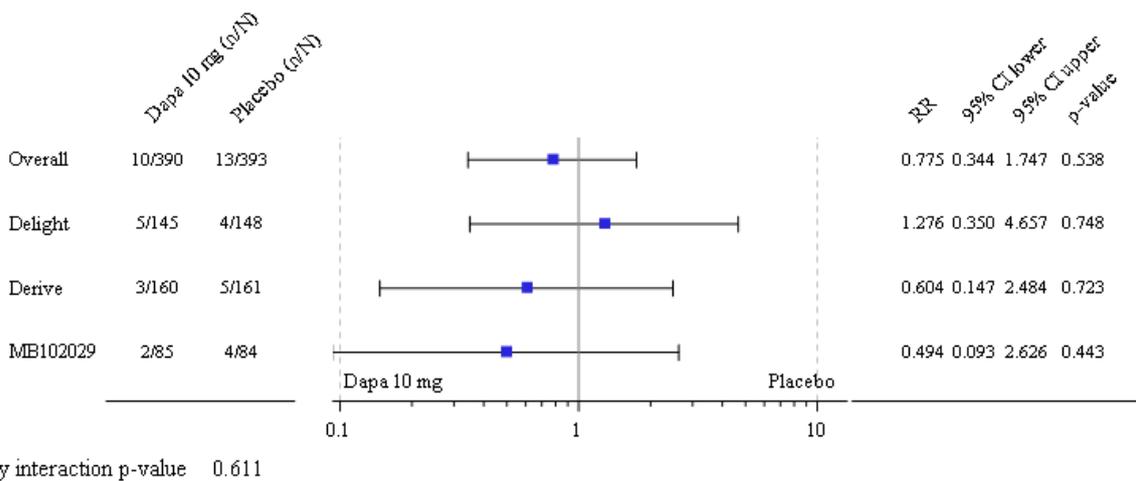
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-361: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



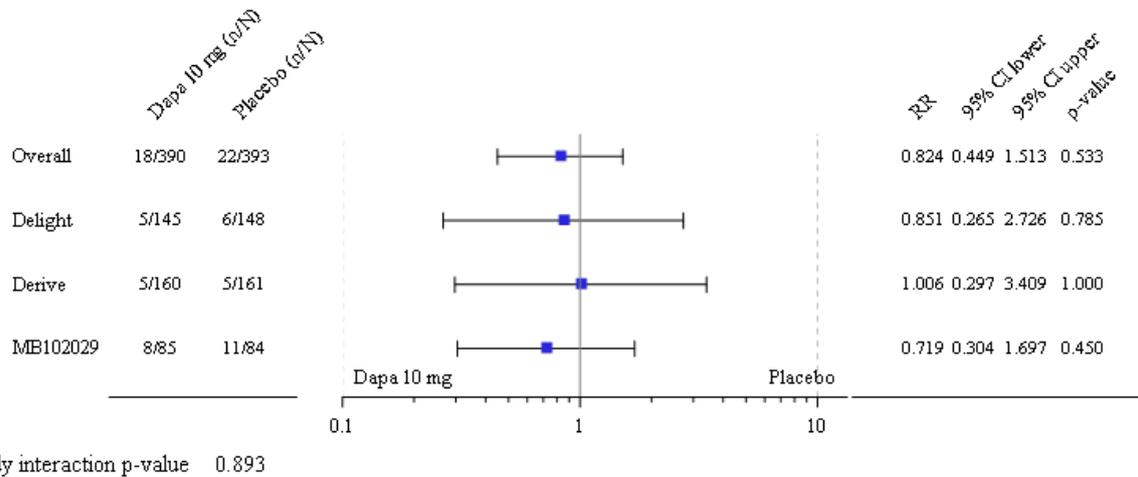
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-362: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Nasopharyngitis“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



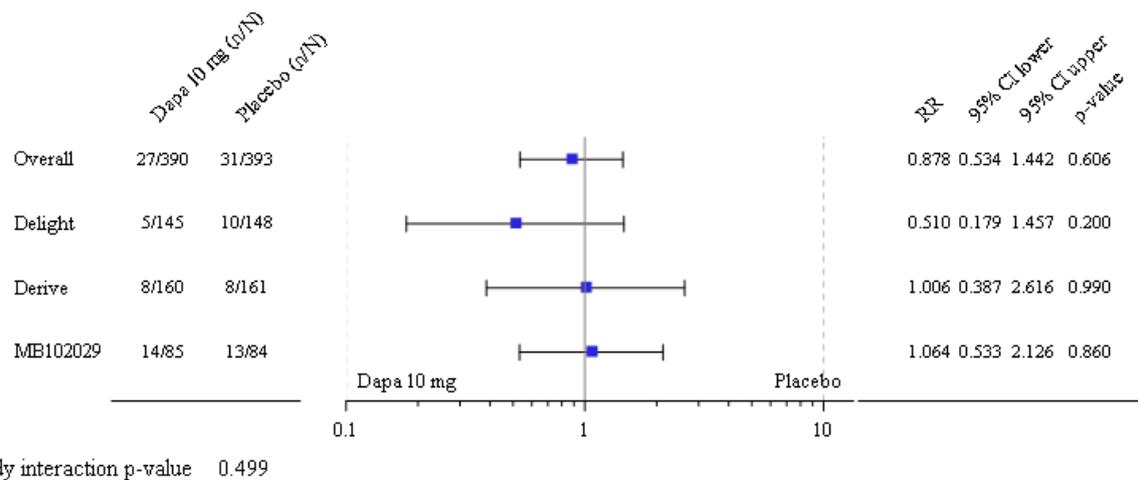
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-363: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Harnwegsinfektion“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



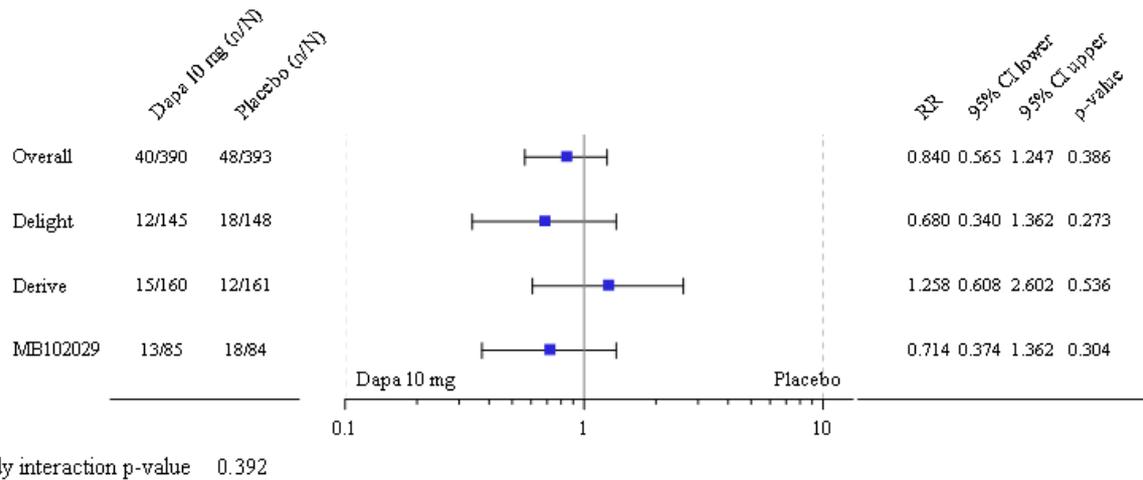
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-364: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



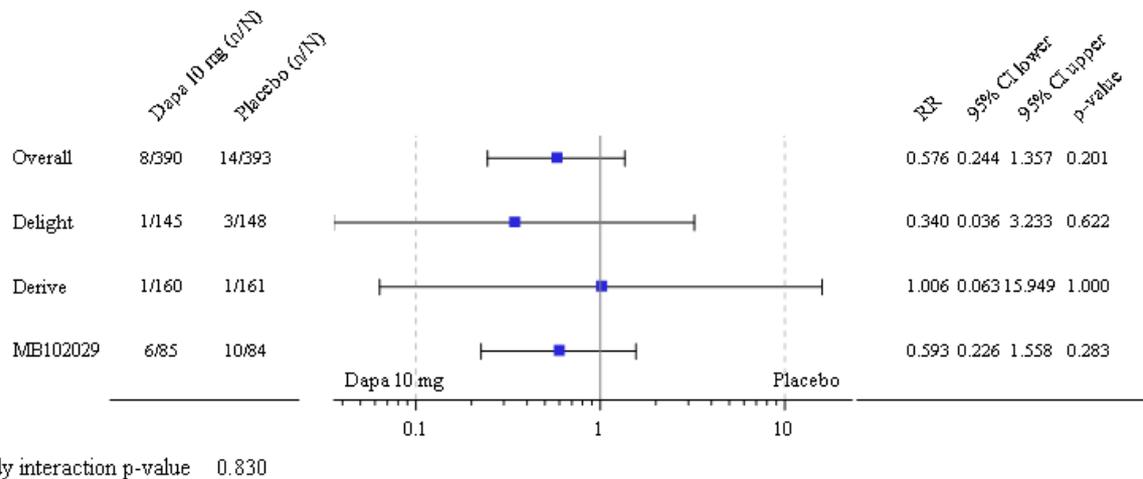
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-365: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Untersuchungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



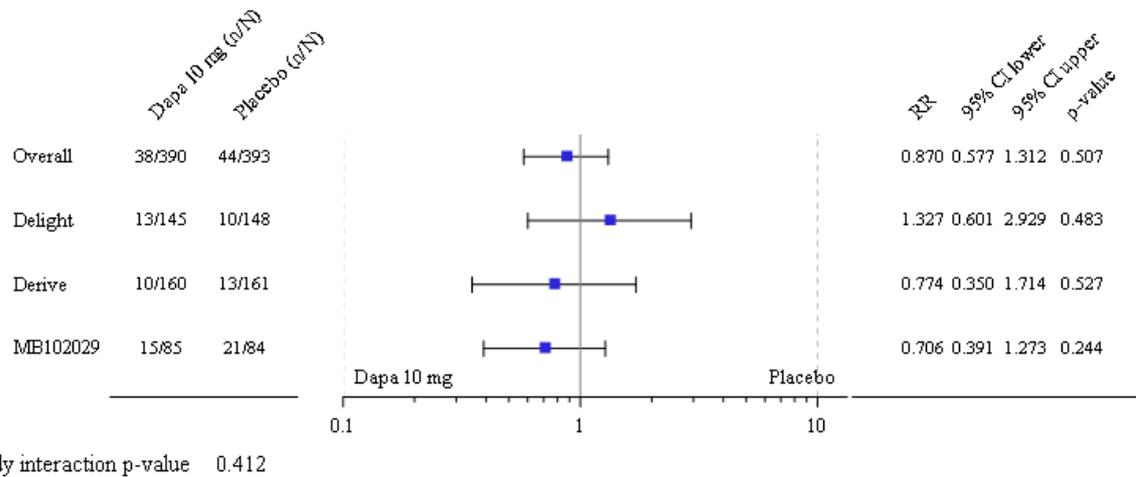
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-366: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



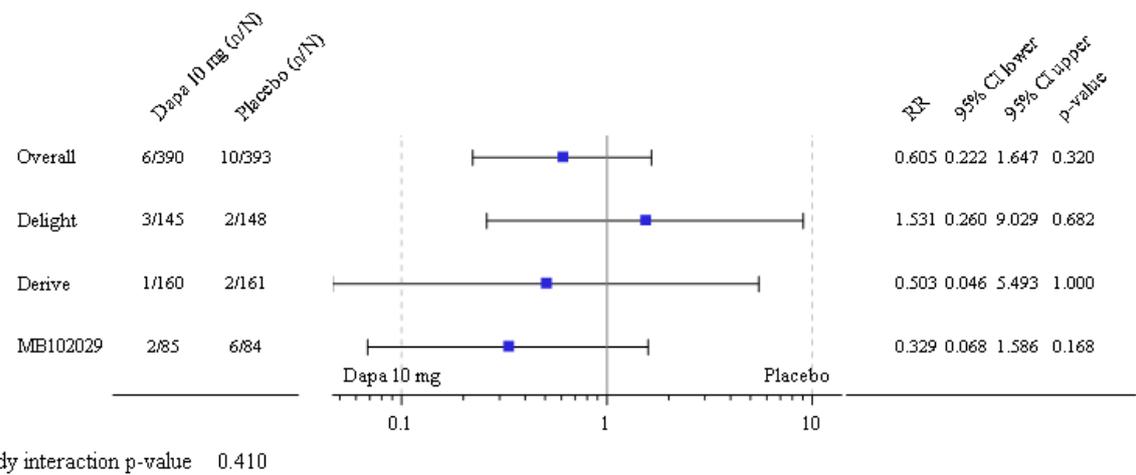
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-367: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Hyperkaliämie“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



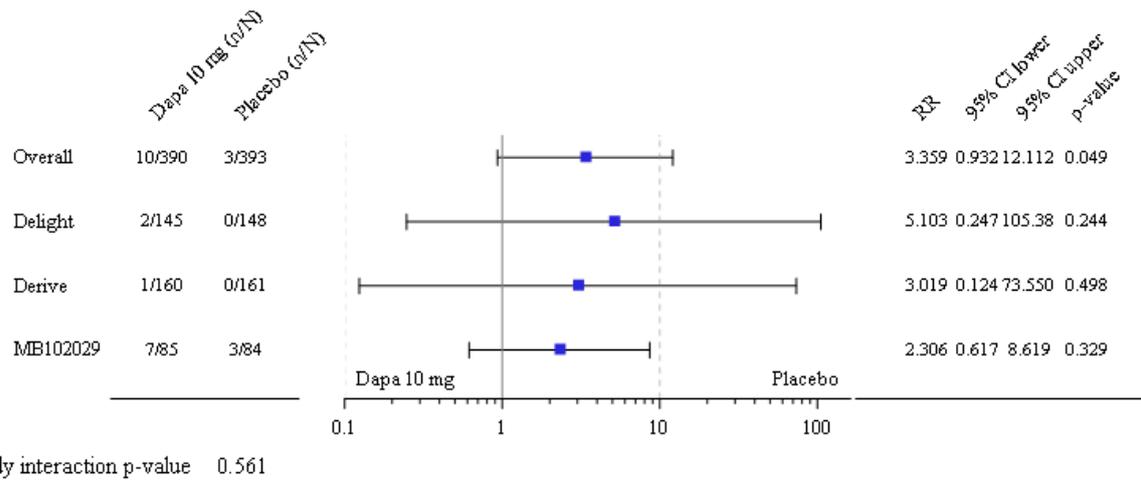
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-368: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



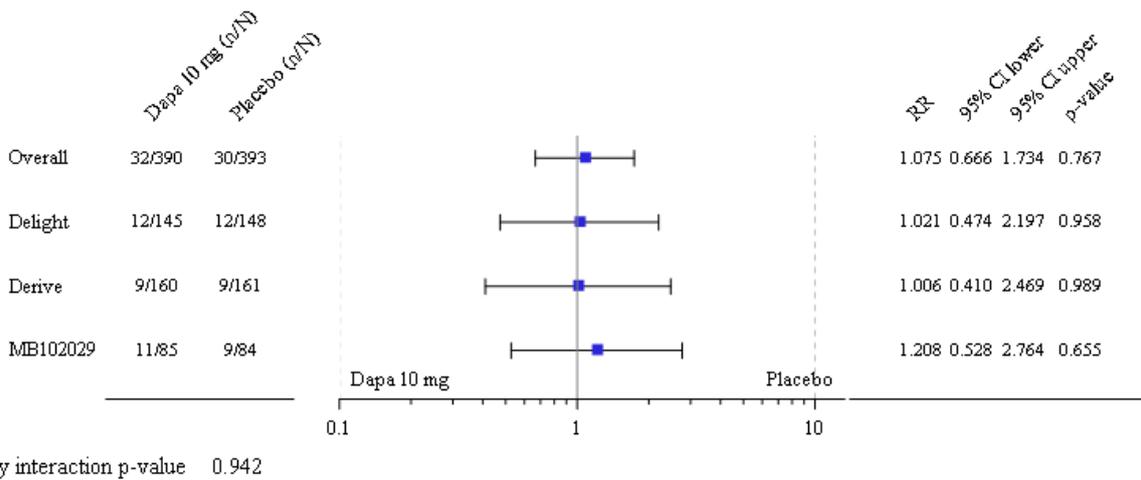
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-369: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Rückenschmerzen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



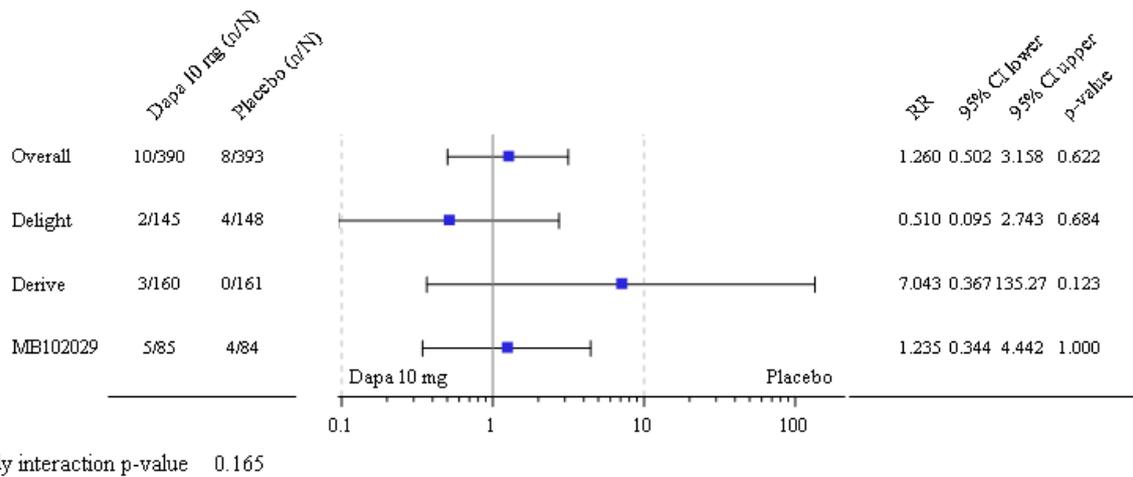
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-370: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



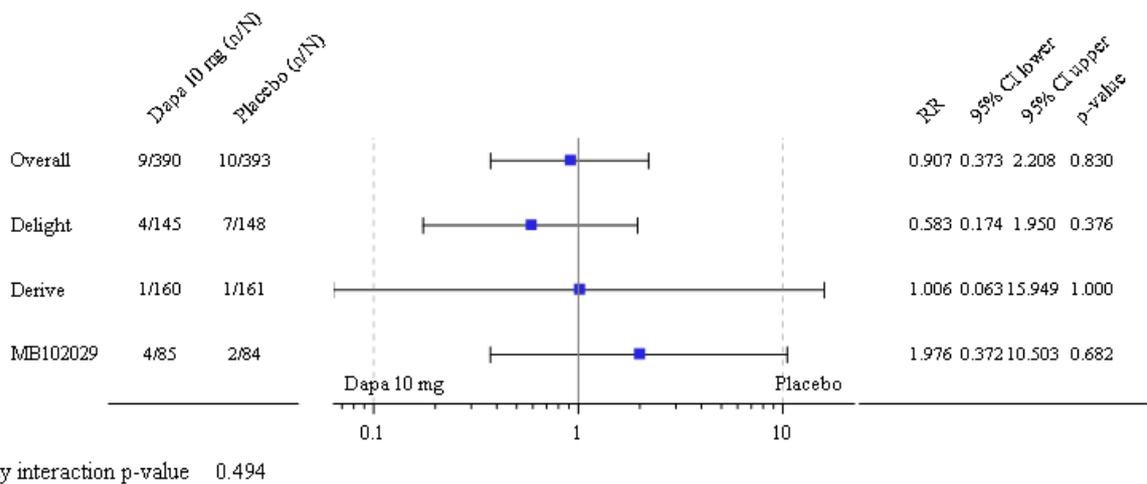
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-371: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



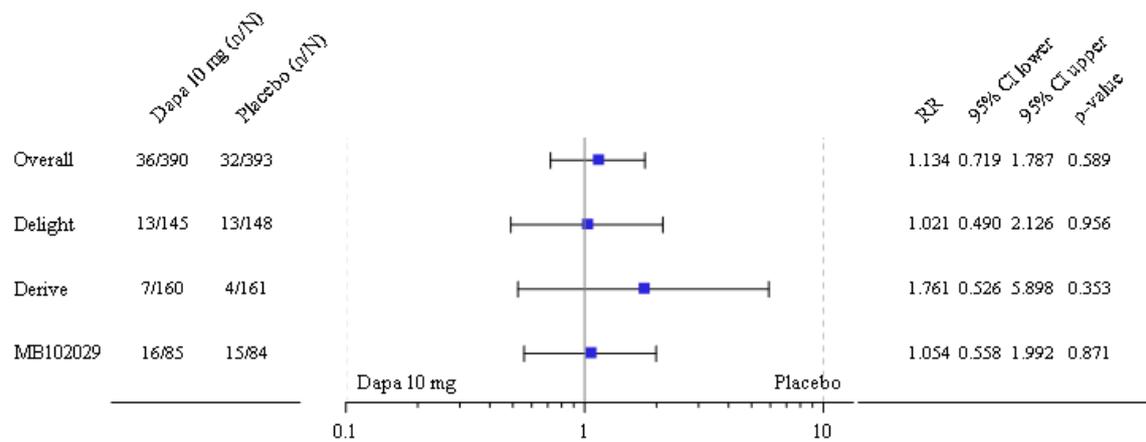
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-372: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Schwindelgefühl“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

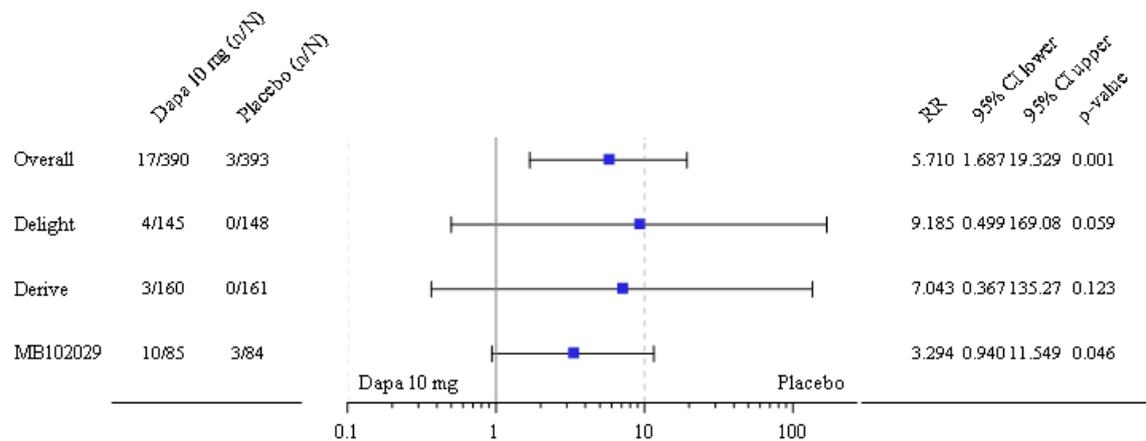
Abbildung 4-373: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Kopfschmerz“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.736

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

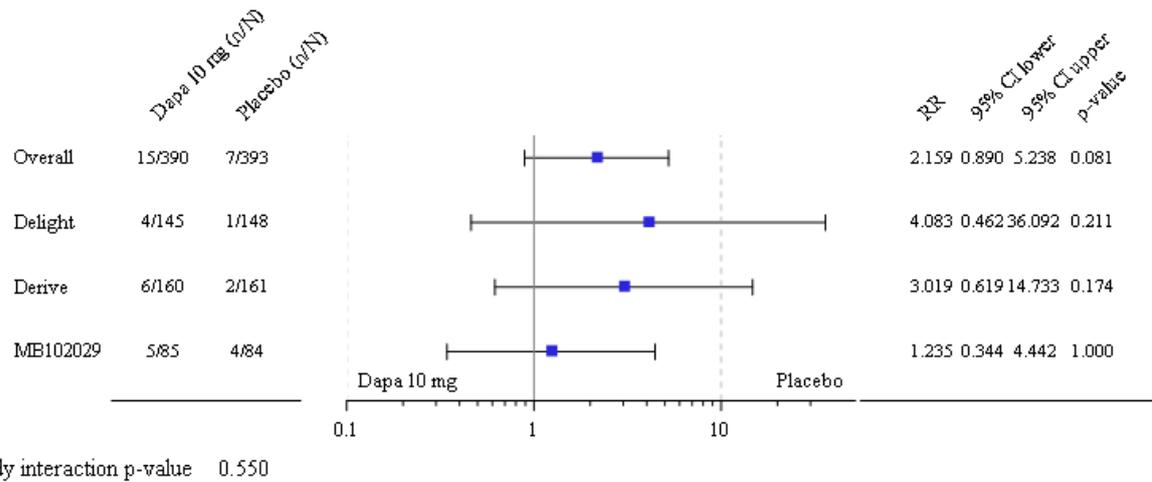
Abbildung 4-374: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.399

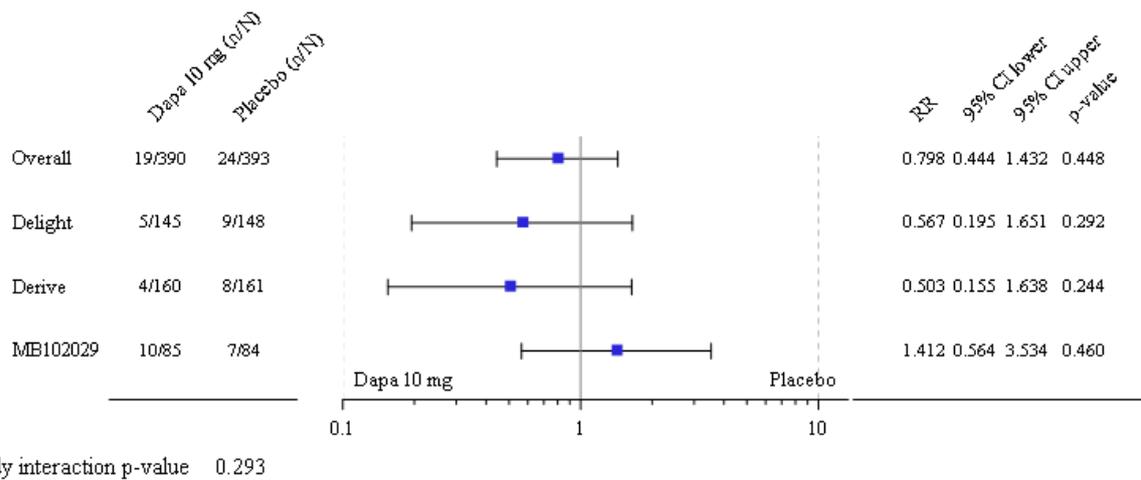
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-375: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Pollakisurie“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



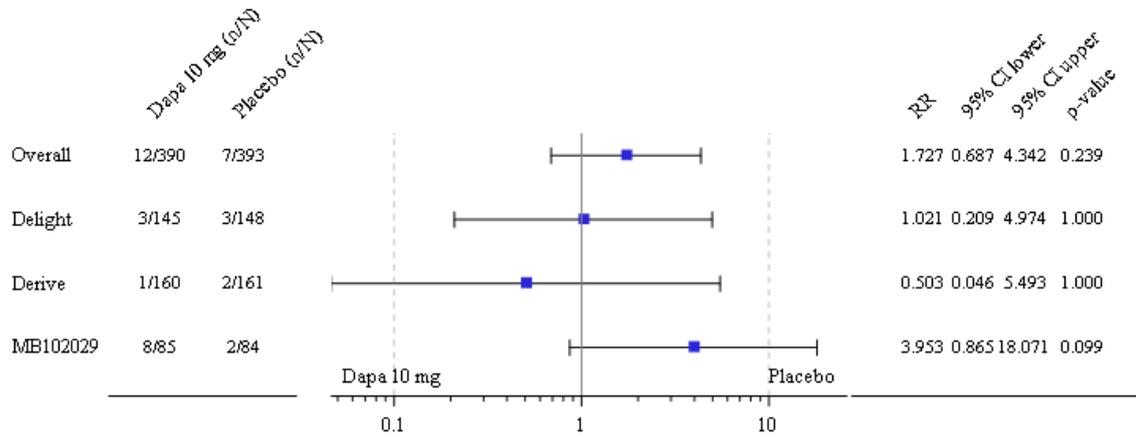
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-376: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

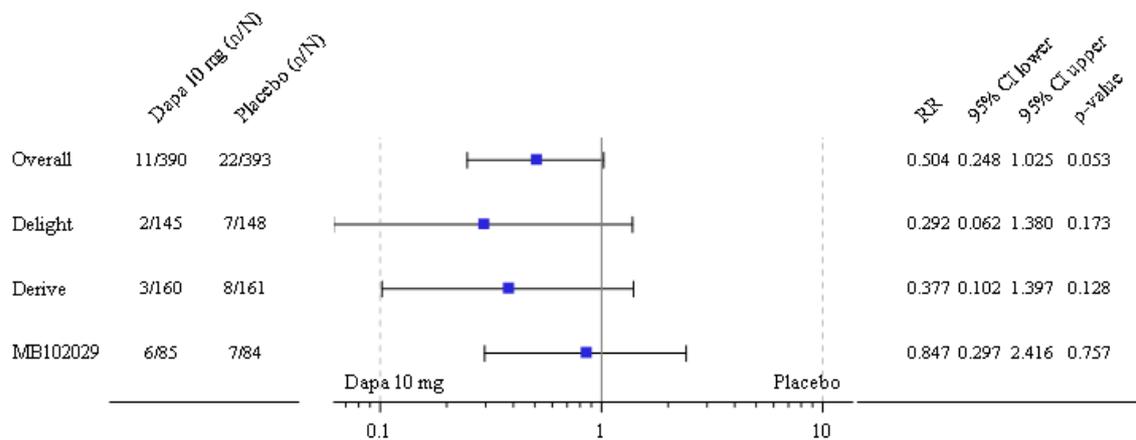
Abbildung 4-377: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.234

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

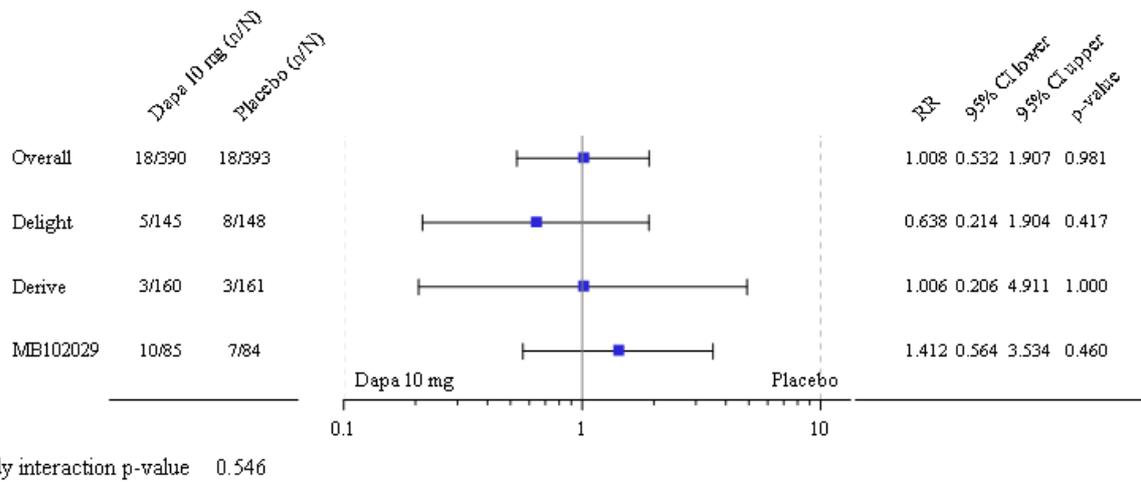
Abbildung 4-378: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach PT „Husten“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse



Study interaction p-value 0.465

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-379: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse

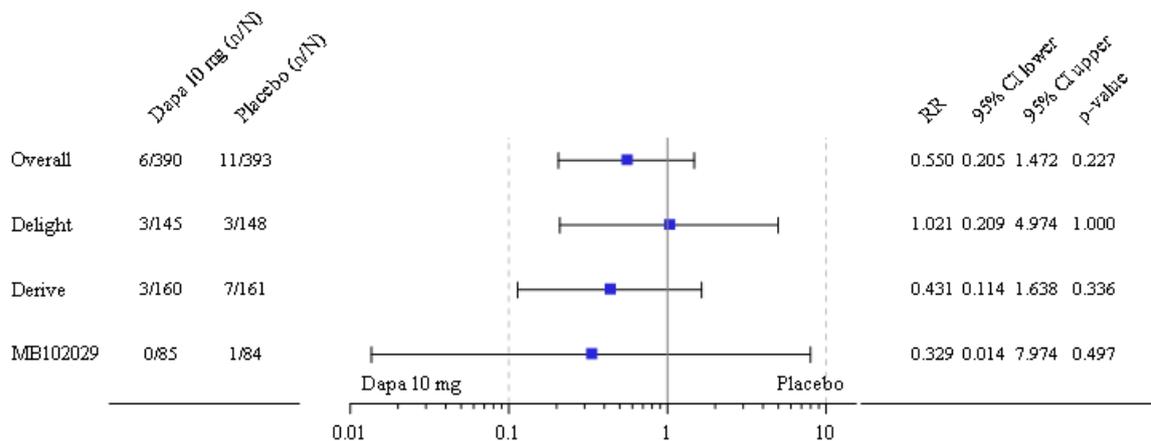


Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-380: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Gefäßerkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse

Schwere UE nach SOC und PT bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm

Es werden keine Forest Plots für schwere UE nach SOC und PT aus der supportiven IPD Metaanalyse dargestellt, da in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zu Woche 24 jeweils in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.

SUE nach SOC und PT bei mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm

Study interaction p-value 0.524

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-381: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankungen“, die bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der supportiven IPD Metaanalyse

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.5 dargestellt.

#### 4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT (DELIGHT, DERIVE und MB102029)

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1<sup>18</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

Tabelle 4-250: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in den Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>									
DELIGHT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DERIVE	○	○	NE	○	○	○	○	○	○
MB102029, 24 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
<b>Unerwünschte Ereignisse ohne renale UE</b>									
DELIGHT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DERIVE	○	○	NE	○	○	○	○	○	○
MB102029, 24 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
<b>Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse</b>									
DELIGHT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DERIVE	○	○	NE	○	○	○	○	○	○
MB102029, 24 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○

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

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k,i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>									
DELIGHT	○	○	○	NE	○	NE	○	○	NE
DERIVE	NE	○	NE	NE	○	○	○	NE	NE
MB102029, 24 Wochen	NE	NE	NE	NE	○	NE	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse ohne renale UE</b>									
DELIGHT	○	○	○	NE	○	NE	○	○	NE
DERIVE	NE	○	NE	NE	○	○	○	NE	NE
MB102029, 24 Wochen	NE	NE	NE	NE	○	NE	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>									
DELIGHT	○	○	○	NE	○	○	○	○	○
DERIVE	○	○	NE	○	○	○	○	○	NE
MB102029, 24 Wochen	○	○	NE	NE	○	○	NE	○	NE
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○

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

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k,i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne renale UE</b>									
DELIGHT	○	○	○	NE	○	○	○	○	○
DERIVE	○	○	NE	○	○	○	○	○	NE
MB102029, 24 Wochen <sup>k</sup>	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung geführt haben</b>									
DELIGHT	NE	NE	NE	NE	n.d	NE	○	NE	NE
DERIVE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MB102029, 24 Wochen	NE	○	NE	NE	○	○	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
<b>SUE, die zum Abbruch der Studienbehandlung geführt haben</b>									
MB102029, 104 Wochen	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
<b>AESI Volumenmangel (UE)</b>									
MB102029, 24 Wochen	NE	NE	NE	NE	○	NE	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	NE

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

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k,i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>AESI Volumenmangel (nicht-schwere UE)</b>									
MB102029, 104 Wochen	n.d	○	NE	NE	○	NE	NE	NE	NE
<b>AESI Renale UE (UE)</b>									
MB102029, 104 Wochen	NE	○	NE	○	○	NE	NE	NE	NE
<b>AESI Renale UE (nicht-schwere UE)</b>									
MB102029, 104 Wochen	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
<b>AESI Genitalinfektionen (UE)</b>									
MB102029, 24 Wochen	NE	NE	NE	NE	○	NE	NE	NE	NE
<b>AESI Harnwegsinfektionen (UE)</b>									
DERIVE	NE	NE	NE	NE	○	NE	○	NE	NE
MB102029, 24 Wochen	NE	NE	NE	NE	○	NE	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
<b>SOC Herzerkrankungen, jegliche PT (UE)</b>									
DERIVE	○	○	NE	○	○	○	○	○	○
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, jegliche PT (UE)</b>									
DERIVE	○	○	NE	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systolischer Blutdruck <sup>k i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>PT Übelkeit (UE)</b>									
MB102029, 104 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
<b>PT Pollakisurie (UE)</b>									
MB102029, 24 Wochen	○	○	NE	○	○	○	NE	○	○
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163), DERIVE (164), MB102029 (165)                      Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt.                      ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. NE: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      NE = Nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind oder Subgruppen mit weniger als 10 Patienten vorlagen                      a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn                      b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre                      c: Männlich vs. Weiblich                      d: DELIGHT: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere                      e: DELIGHT: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; DERIVE: Europa vs. Nordamerika; MB102029: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein-/Südamerika                      f: ≤ 1.000 mg/g vs. &gt; 1.000 mg/g                      g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      h: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>                      i: 130 mmHg vs. ≤ 130 mmHg                      j: ≥ 300 mg/g vs. ≥30- &lt;300 mg/g vs. &lt;30 mg/g                      k: Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse überein und werden deshalb in den Zusatzanalysen (Anhang 4G) nicht gesondert berechnet.                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-251 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Die Tabelle 4-251 enthält die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 für die Nutzendimension Sicherheit.

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*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.*

Es werden die p-Interaktionswerte aller Subgruppenanalysen für die Nebenwirkungsendpunkte der supportiven Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 bezüglich folgender Merkmale dargestellt:

- Alter:  $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre
- Geschlecht: Männlich vs. Weiblich
- Ethnie:
  - Studie DELIGHT: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere
  - Studie DERIVE: Nicht durchgeführt, da eine der Subgruppen weniger als 10 Patienten umfasst
  - Studie MB102029: Nicht durchgeführt, da eine der Subgruppen weniger als 10 Patienten umfasst

- Region:
  - DELIGHT: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein-/Südamerika vs. Andere
  - DERIVE: Europa vs. Nordamerika
  - MB102029: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein-/Südamerika
- UACR I:  $> 1.000$  mg/g vs.  $\leq 1.000$  mg/g
- eGFR I:  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- eGFR II:  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Systolischer Blutdruck:  $\leq 130$  mmHg vs.  $> 130$  mmHg
- UACR II:  $\geq 300$  mg/g vs.  $\geq 30 - < 300$  mg/g vs.  $< 30$  mg/g

Beim Vorliegen eines Beleges einer Effektmodifikation, angezeigt durch einen Interaktions-p-Wert von  $> 0,05$ , werden die Subgruppenanalysen gemäß der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wird insbesondere darauf geachtet, ob die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet oder entgegengerichtet sind.

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionstest nicht statistisch signifikant ist, werden im Anhang 4-G dargestellt. Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden lediglich dargestellt, wenn der Behandlungsunterschied für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers Version 6 sind Effektmodifikationen, bei deren Subgruppenanalyse weniger als 10 Studienteilnehmer einfließen, nicht abschätzbar und wurden daher nicht durchgeführt (1).

#### **4.3.1.3.6.1 Subgruppenanalysen Morbidität**

In der nachfolgenden Tabelle werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 dargestellt.

Subgruppenanalysen zur renalen Morbidität werden in Abbildung 4-314 in Abschnitt 4.3.1.3.5.1.1 dargestellt.

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

#### 4.3.1.3.6.2 Subgruppenanalysen Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle werden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 dargestellt.

Tabelle 4-251: p-Werte der Interaktionstest für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systol. RR <sup>i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>									
<b>Anteil Patienten mit UE jeglichen Grades</b>									
DELIGHT	0,532	0,576	0,285	0,920	0,302	0,659	0,529	0,344	0,565
DERIVE	0,895	0,552	NE	0,698	0,251	0,862	0,328	0,923	0,871
MB102029, 24 Wochen	0,064	0,888	NE	0,694	0,258	0,963	NE	0,564	0,790
MB102029, 104 Wochen	0,929	0,503	NE	0,410	n.b.	0,769	NE	0,867	0,657
<b>Anteil Patienten mit nicht-schweren UE</b>									
DELIGHT	0,465	0,730	0,324	0,735	0,216	0,420	0,625	0,643	0,392
DERIVE	0,836	0,713	NE	0,573	0,516	0,861	0,322	0,839	0,910
MB102029, 24 Wochen	0,114	0,995	NE	0,776	0,234	0,849	NE	0,448	0,693
MB102029, 104 Wochen	0,521	0,546	0,584	NE	n.b.	0,454	NE	0,462	0,681

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

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systol. RR <sup>i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>Anteil Patienten mit schweren UE</b>									
DELIGHT	0,294	0,868	0,937	NE	0,279	NE	0,095	<b>0,036</b>	NE
DERIVE	NE	0,448	NE	NE	0,272	0,954	0,430	NE	NE
MB102029, 24 Wochen	NE	NE	NE	NE	0,425	NE	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	0,368	0,964	NE	0,629	0,303	0,221	NE	0,791	0,345
<b>Anteil Patienten mit SUE</b>									
DELIGHT	0,212	0,343	0,803	NE	0,219	0,078	<b>0,025</b>	0,065	0,665
DERIVE	0,823	0,544	NE	0,479	0,256	0,400	0,296	0,191	NE
MB102029, 24 Wochen	0,305	0,801	NE	NE	0,421	0,306	NE	0,243	NE
MB102029, 104 Wochen	0,940	0,719	NE	0,655	0,368	0,593	NE	0,522	0,502
<b>Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</b>									
DELIGHT	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,385	NE	NE
DERIVE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	n.b.	NE	NE
MB102029, 24 Wochen	NE	0,866	NE	NE	0,581	0,386	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	0,358	0,626	NE	0,457	0,605	0,621	NE	0,230	0,235
<b>Anteil Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben</b>									
MB102029, 104 Wochen	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

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

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systol. RR <sup>i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>									
<b>Anteil Patienten mit UE ohne krankheitsbezogene UE</b>									
DELIGHT	0,532	0,576	0,285	0,920	0,302	0,659	0,529	0,344	0,565
DERIVE	0,831	0,490	NE	0,614	0,497	0,824	0,228	0,995	0,818
MB102029, 24 Wochen	<b>0,049</b>	0,717	NE	0,776	0,234	0,849	NE	0,448	0,794
MB102029, 104 Wochen	0,929	0,503	NE	0,410	n.b.	0,769	NE	0,867	0,657
<b>Anteil Patienten mit schweren UE ohne krankheitsbezogene UE</b>									
DELIGHT	0,368	0,909	0,989	NE	0,158	NE	0,078	<b>0,045</b>	NE
DERIVE	NE	0,448	NE	NE	0,272	0,954	0,430	NE	NE
MB102029, 24 Wochen	NE	NE	NE	NE	0,425	NE	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	0,201	0,870	NE	0,492	0,482	0,363	NE	0,948	0,260
<b>Anteil Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>									
DELIGHT	0,193	0,439	0,473	NE	0,073	0,156	<b>0,016</b>	0,108	0,530
DERIVE	0,823	0,544	NE	0,479	0,256	0,400	0,296	0,191	NE
MB102029, 24 Wochen <sup>k</sup>	0,305	0,805	NE	NE	0,421	0,306	NE	0,243	NE
MB102029, 104 Wochen	0,837	0,895	NE	0,547	0,336	0,689	NE	0,615	0,521

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

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systol. RR <sup>i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>UESI</b>									
<b>Anteil Patienten mit UESI „Volumenmangel“</b>									
MB102029, 24 Wochen	NE	NE	NE	NE	0,577	NE	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	0,453	0,876	NE	0,464	0,571	<b>0,034</b>	NE	0,906	NE
<b>Anteil Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“</b>									
MB102029, 104 Wochen	NE	0,912	NE	0,869	0,803	NE	NE	NE	NE
<b>Anteil Patienten mit UESI „Genitalinfektionen“</b>									
MB102029, 104 Wochen	NE	NE	NE	NE	n.b.	NE	NE	NE	NE
<b>Anteil Patienten mit UESI „Harnwegsinfektionen“</b>									
DERIVE	NE	NE	NE	NE	n.b.	n.b.	n.b.	NE	NE
MB102029, 24 Wochen	NE	NE	NE	NE	0,269	NE	NE	NE	NE
MB102029, 104 Wochen	0,070	0,320	NE	0,502	0,390	0,413	NE	0,181	0,079
<b>UE nach SOC und PT mit <math>\geq 10</math> % Inzidenz (MB102029) bzw. <math>\geq 10</math> Ereignissen (DERIVE, DELIGHT) in mindestens einem Studienarm</b>									
<b>SOC: Herzerkrankungen</b> DERIVE	0,280	0,368	NE	0,253	0,651	0,662	0,460	<b>0,032</b>	0,161
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrank- ungen</b> DERIVE	0,505	0,168	NE	0,457	0,719	0,856	0,672	0,655	0,306

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

Endpunkt Studie	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systol. RR <sup>i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>SOC: Gastrointestinale Erkrankungen</b> <b>PT: Übelkeit</b> MB102029, 104 Wochen	0,276	0,387	NE	0,249	0,506	0,237	NE	0,138	0,101
<b>PT: Pollakisurie</b> MB102029, 24 Wochen	0,101	0,662	NE	0,365	0,626	0,294	NE	0,197	0,535

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163), DERIVE (164), MB102029 (165)

n.b. = Nicht berechenbar, da in einer Subgruppen in beiden Behandlungsarmen 0 Ereignisse aufgetreten sind oder alle Patienten ein Ereignis hatten.

NE = Nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind oder Subgruppen mit weniger als 10 Patienten vorlagen

a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn

b: ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre

c: Männlich vs. Weiblich

d: DELIGHT: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere

e: DELIGHT: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; DERIVE: Europa vs. Nordamerika; MB102029: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein-/Südamerika

f: ≤ 1.000 mg/g vs. > 1.000 mg/g

g: < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

h: < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

i: ≤ 130 mmHg vs. > 130 mmHg

j: ≥ 300 mg/g vs. ≥30- <300 mg/g vs. <30 mg/g

k: Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse überein und werden deshalb in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) nicht gesondert berechnet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Studie DELIGHT***Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem schweren UE wurde für die Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck zu *Baseline* ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,036$ ).

Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DELIGHT	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (<math>p = 0,036</math>)<sup>d</sup></b>							
≤ 130 mmHg	42	2 (4,8)	43	0	5,116 <sup>e</sup> [0,253; 103,499]	5,370 <sup>e</sup> [0,250; 115,269]	4,8 [-4,0; 13,6]
0,241 <sup>f</sup>							
> 130 mmHg	103	4 (3,9)	105	11 (10,5)	0,371 [0,122; 1,127]	0,345 [0,106; 1,122]	-6,6 [-14,5; 1,3]
0,067							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163)            Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte.            N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis            a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.            b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.            c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.            d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i>-Test.            e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.            f: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt.            Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC traten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 130 mmHg mehr schwere UE auf, hingegen bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 130 mmHg weniger. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Auftreten von schweren UE auszugehen.

*Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne renale UE wurde für die Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck zu Baseline ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,045$ ).

Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DELIGHT	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (<math>p = 0,045</math>)<sup>d</sup></b>							
≤ 130 mmHg	42	2 (4,8)	43	0	5,116 <sup>e</sup> [0,253; 103,499]	5,370 <sup>e</sup> [0,250; 115,269]	4,8 [-4,0; 13,6]
0,241 <sup>f</sup>							
> 130 mmHg	103	4 (3,9)	105	10 (9,5)	0,408 [0,132; 1,127]	0,384 [0,116; 1,266]	-5,6 [-13,3; 2,1]
0,105							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163) Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert. f: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC traten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 130 mmHg mehr schwere UE auf, hingegen bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 130 mmHg weniger. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Auftreten von schweren UE ohne krankheitsbezogene UE auszugehen.

*Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem SUE wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,025$ ).

Tabelle 4-254: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem SUE aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DELIGHT	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,025</math>)<sup>d</sup></b>							
< 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	109	12 (11,0)	120	12 (10,0)	1,101	1,113	1,0
					[0,516; 2,347]	[0,478; 2,594]	[-7,8; 9,8]
0,804							
≥ 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	36	0	28	4 (14,3)	0,087 <sup>e</sup>	0,075 <sup>e</sup>	-14,3
					[0,005; 1,553]	[0,004; 1,448]	[-30,4; 1,9]
0,032 <sup>f</sup>							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163)							
Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte.							
N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.							
d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test.							
e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.							
f: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC traten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr SUE auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/ 1,73 m<sup>2</sup> weniger. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von SUE auszugehen.

*Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE wurde für die Subgruppenkategorie eGFR II ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,016$ ).

Tabelle 4-255: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der Studie DELIGHT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DELIGHT	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie eGFR II (<math>p = 0,016</math>)<sup>d</sup></b>							
< 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	109	12 (11,0)	120	10 (8,3)	1,321 [0,595; 2,935]	1,361 [0,563; 3,289]	2,7 [-5,9; 11,2]
0,493							
≥ 60 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	36	0	28	4 (14,3)	0,087 <sup>e</sup> [0,005; 1,553]	0,075 <sup>e</sup> [0,004; 1,448]	-14,3 [-30,4; 1,9]
0,032 <sup>f</sup>							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163)</p> <p>Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte.</p> <p>N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.</p> <p>d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i>-Test.</p> <p>e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.</p> <p>f: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie eGFR II sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC traten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr SUE auf, hingegen bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> weniger. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR mit einem Schwellenwert von 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Bezug auf das Auftreten von SUE ohne krankheitsbezogene UE auszugehen.

**Studie DERIVE**

Anteil an Patienten mit mindestens einem UE nach SOC „Herzerkrankungen“

Bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UE nach SOC „Herzerkrankungen“ wurde für die Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck ein Beleg für eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,032$ ).

Tabelle 4-256: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) für eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der Studie DERIVE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DERIVE	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck (<math>p = 0,032</math>)<sup>d</sup></b>							
≤ 130 mmHg	50	2 (3,6)	67	2 (3,0)	1,196 [0,174; 0,223]	1,204 [0,164; 8,831]	0,6 [-7,4; 8,6]
1,000 <sup>e</sup>							
> 130 mmHg	104	1 (1,0)	94	11 (11,7)	0,082 [0,011; 0,624]	0,073 [0,009; 0,579]	-10,7 [-18,5; -3,0]
0,002							
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DERIVE (164)</p> <p>Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte.</p> <p>N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.</p> <p>d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i>-Test.</p> <p>e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC traten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 130 mmHg mehr UE nach SOC „Herzerkrankungen“ auf, hingegen bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 130 mmHg weniger. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 130 mmHg statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch den systolischen Blutdruck in Bezug auf das Auftreten von UE nach SOC „Herzerkrankungen“ auszugehen.

**Studie MB102029 (24 Wochen)**

*Anteil an Patienten mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene UE*

Bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene UE wurde für die Subgruppenkategorie Alter zu Baseline ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,049$ ).

Tabelle 4-257: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene UE aus der Studie MB102029 (24 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MB102029 24 Wochen	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup>	OR <sup>a</sup>	ARR <sup>b</sup>
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
<b>p-Wert<sup>c</sup></b>							
<b>Subgruppenkategorie Alter (<math>p = 0,049</math>)<sup>d</sup></b>							
≤ 65 Jahre	32	28 (87,5)	38	29 (76,3)	1,147 [0,920; 1,429]	2,172 [0,600; 7,870]	11,2 [-9,4; 31,8]
0,234							
> 65 Jahre	53	36 (67,9)	46	38 (82,6)	0,822 [0,655; 1,032]	0,446 [0,171; 1,160]	-14,7 [-33,4; 4,0]
0,095							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – MB102029 (165) Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i> <sup>2</sup> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i> -Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Subgruppenkategorie Alter sind die Effekte in den Gruppen nicht gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC traten im Vergleich zu Placebo + SoC bei Patienten ≤ 65 Jahre mehr UE ohne krankheitsbezogene UE auf, hingegen bei Patienten > 65 Jahre weniger. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch das Alter in Bezug auf das Auftreten von UE ohne krankheitsbezogene UE auszugehen.

**Studie MB102029 (104 Wochen)**

Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“

Bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ wurde für die Subgruppenkategorie eGFR I zu *Baseline* ein Beleg auf eine Effektmodifikation identifiziert ( $p = 0,034$ ).

Tabelle 4-258: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MB102029, 104 Wochen	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]
					<b>p-Wert<sup>c</sup></b>		
<b>Subgruppenkategorie eGFR I (<math>p = 0,034</math>)<sup>d</sup></b>							
< 45 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	49	7 (14,3)	38	5 (13,2)	1,086 [0,374; 3,154]	1,100 [0,320; 3,782]	1,1 [-15,8; 18,0]
					0,880		
≥ 45 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	36	5 (13,9)	46	0	13,973 <sup>e</sup> [0,798; 244,681]	16,238 <sup>e</sup> [0,867; 304,154]	13,9 [0,1; 27,7]
					0,014 <sup>f</sup>		
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – MB102029 (165)</p> <p>Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte.</p> <p>N: Anzahl an Patienten je Subgruppenkategorie; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.</p> <p>d: p-Wert für die Interaktion vom <i>Breslow-Day</i>-Test.</p> <p>e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.</p> <p>f: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der Subgruppenkategorie eGFR I sind die Effekte in den Gruppen gleichgerichtet. Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin + SoC traten im Vergleich zur Placebo + SoC sowohl bei einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als auch bei einer eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mehr UESI „Volumenmangel“ auf. Der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen ist für Patienten mit einer eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> statistisch signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC durch die eGFR in Bezug auf das Auftreten von UESI „Volumenmangel“ auszugehen.

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

Tabelle 4-259: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkung für die IPD Metaanalyse der Studien DERIVE, DELIGHT und MB102029

Endpunkte der IPD Metaanalyse der Studien DERIVE, DELIGHT, MB102029	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systol. RR <sup>i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>									
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>									
Anteil Patienten mit UE jeglichen Grades	0,811	0,783	0,423	0,705	0,559	0,727	0,766	0,841	0,958
Anteil Patienten mit nicht-schweren UE	0,846	0,810	0,328	0,652	0,675	0,943	0,667	0,683	0,982
Anteil Patienten mit schweren UE	0,315	0,631	0,981	0,729	0,844	<b>0,022</b>	0,220	<b>0,015</b>	<b>0,023</b>
Anteil Patienten mit SUE	0,205	0,571	0,613	0,680	0,592	0,147	0,526	<b>0,014</b>	0,174
Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,075	0,972	0,349	0,970	0,517	0,730	0,928	0,298	0,483
Anteil Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	<b>0,047</b>	NE	0,619	NE	0,368	NE	0,507	<b>0,023</b>	NE
<b>Zusätzliche Analysen - Gesamtraten UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE</b>									
Anteil Patienten mit UE ohne krankheitsbezogene UE	0,813	0,670	0,444	0,708	0,717	0,848	0,621	0,966	0,994
Anteil Patienten mit schweren UE ohne krankheitsbezogene UE	0,368	0,762	0,882	0,658	0,623	<b>0,029</b>	0,203	<b>0,020</b>	<b>0,024</b>

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

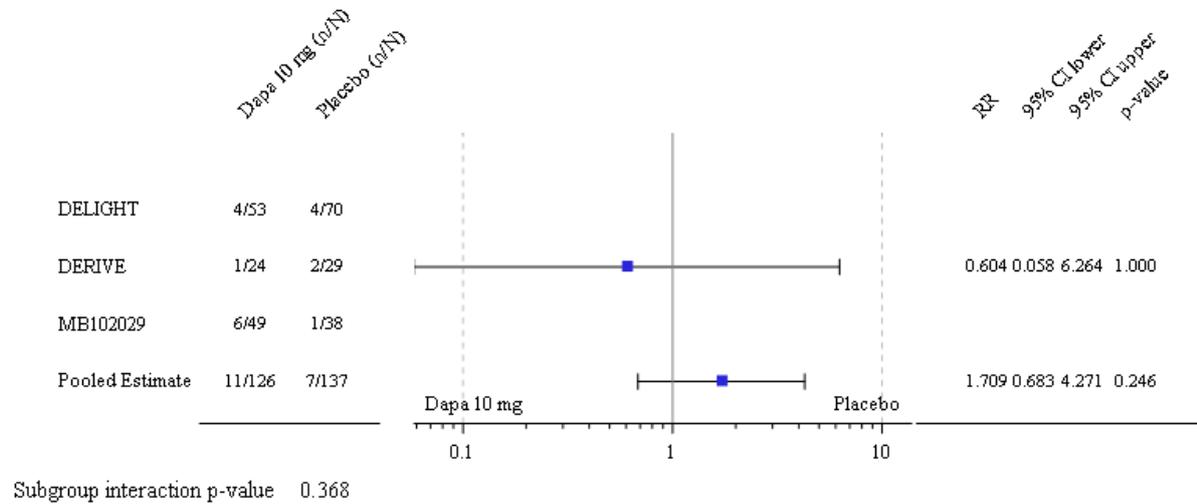
Endpunkte der IPD Metaanalyse der Studien DERIVE, DELIGHT, MB102029	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>								
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systol. RR <sup>i</sup>	UACR II <sup>j</sup>
Anteil Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	0,180	0,649	0,246	0,413	0,287	0,203	0,470	<b>0,023</b>	0,185
<b>UESI</b>									
Anteil Patienten mit UESI „Volumenmangel“	0,565	0,920	<b>0,034</b>	0,657	0,186	0,757	0,491	0,253	0,093
Anteil Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	0,398	0,985	0,624	NE	0,578	0,112	0,109	0,218	NE
Anteil Patienten mit UESI „Genitalinfektionen“	NE	NE	0,556	NE	n.b.	0,220	0,387	0,805	NE
Anteil Patienten mit UESI „Harnwegsinfektionen“	0,276	0,410	0,655	0,711	0,396	0,934	0,492	<b>0,013</b>	0,284
<b>UE nach SOC und PT bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm</b>									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,276	0,646	0,059	0,810	0,462	0,481	NE	0,184	0,329
SOC: Herzerkrankungen	0,250	0,985	0,479	0,561	0,393	0,298	0,176	<b>0,013</b>	0,171
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0,558	0,821	0,537	0,264	0,559	0,914	NE	0,231	0,242
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT Pollakisurie	0,077	0,718	0,743	0,194	0,414	0,196	0,457	0,389	0,487

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

Endpunkte der IPD Metaanalyse der Studien DERIVE, DELIGHT, MB102029	Merkmal/Subgruppenkategorie <sup>a</sup>							
	Alter <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Ethnie <sup>d</sup>	Region <sup>e</sup>	UACR I <sup>f</sup>	eGFR I <sup>g</sup>	eGFR II <sup>h</sup>	Systol. RR <sup>i</sup>
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – DELIGHT (163), DERIVE (164), MB102029 (165)</p> <p>n.b. = Nicht berechenbar, da in einer Subgruppen in beiden Behandlungsarmen 0 Ereignisse aufgetreten sind oder alle Patienten ein Ereignis hatten.</p> <p>n.d. = Nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind oder Subgruppen mit weniger als 10 Patienten vorlagen</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: ≤ 65 Jahre vs. &gt; 65 Jahre</p> <p>c: Männlich vs. Weiblich</p> <p>d: DELIGHT: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>e: DELIGHT: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Andere; DERIVE: Europa vs. Nordamerika; MB102029: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein-/Südamerika</p> <p>f: ≤ 1.000 mg/g vs. &gt; 1.000 mg/g</p> <p>g: &lt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>h: &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>i: ≤ 130 mmHg vs. &gt; 130 mmHg</p> <p>j: ≥ 300 mg/g vs. ≥ 30- &lt; 300 mg/g vs. &lt; 30 mg/g</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

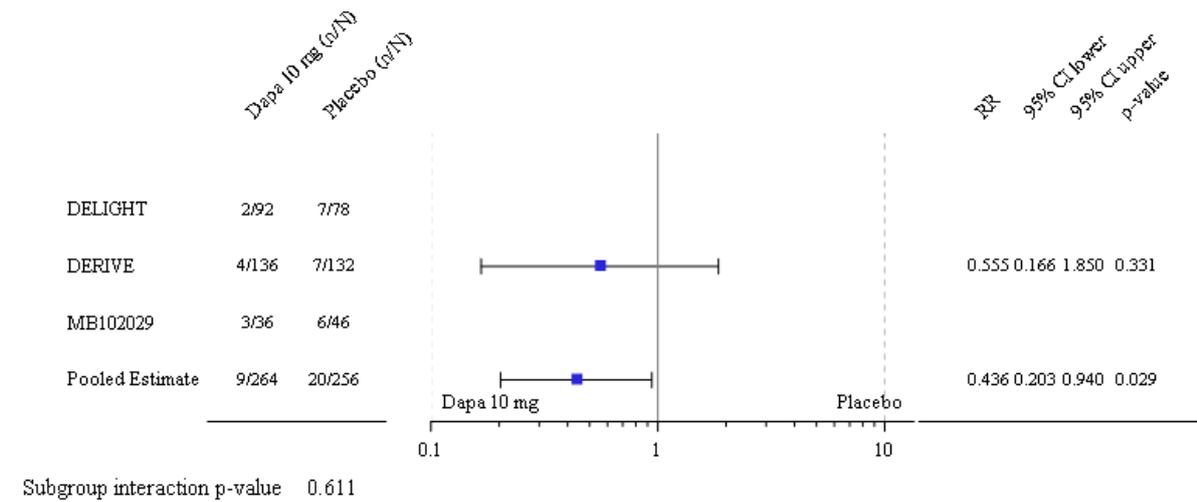
Auftreten unerwünschter Ereignisse

*Anteil an Patienten mit schweren UE*



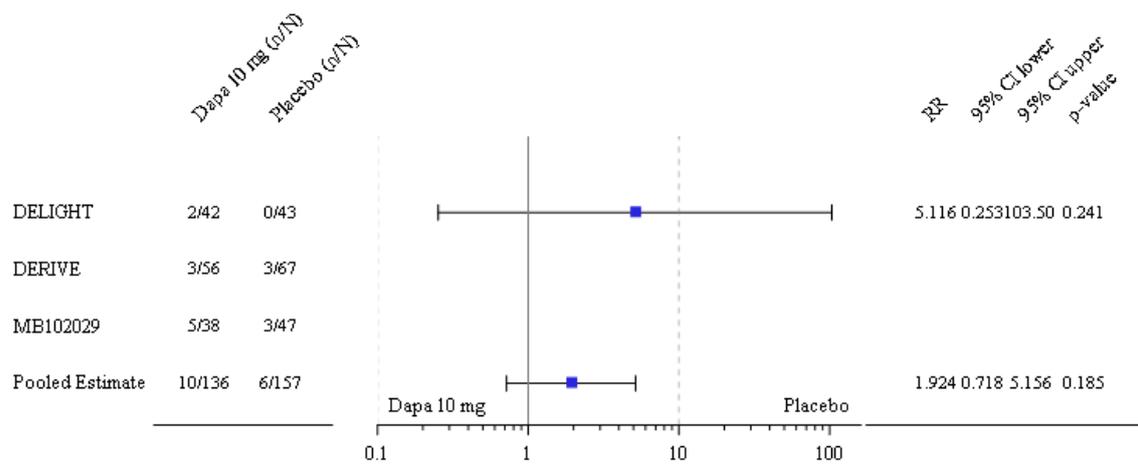
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-382: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

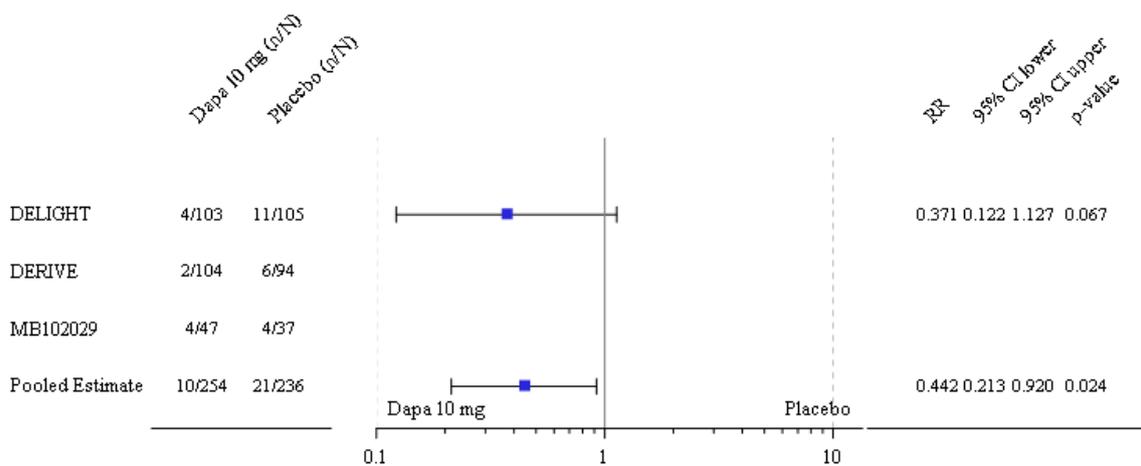
Abbildung 4-383: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Subgroup interaction p-value 0.481

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

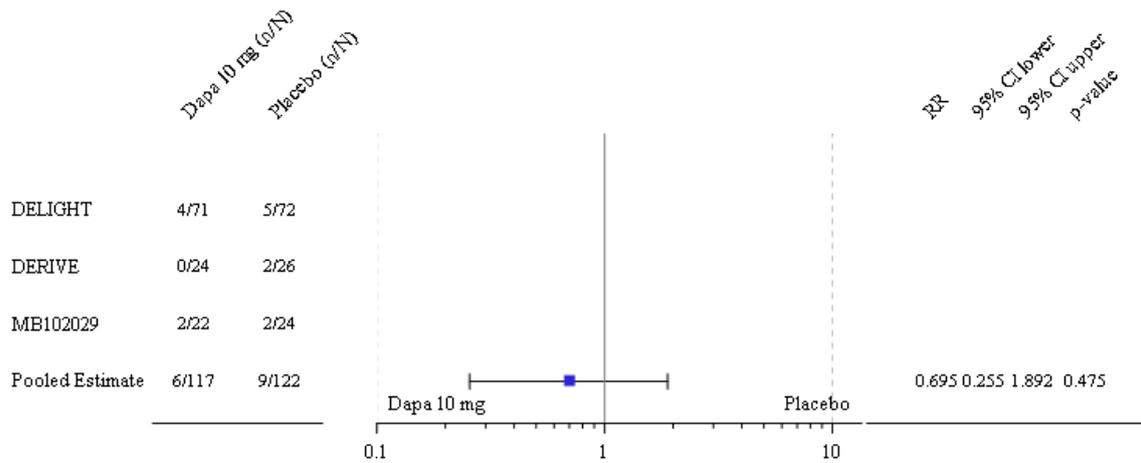
Abbildung 4-384: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – ≤ 130 mmHg



Subgroup interaction p-value 0.609

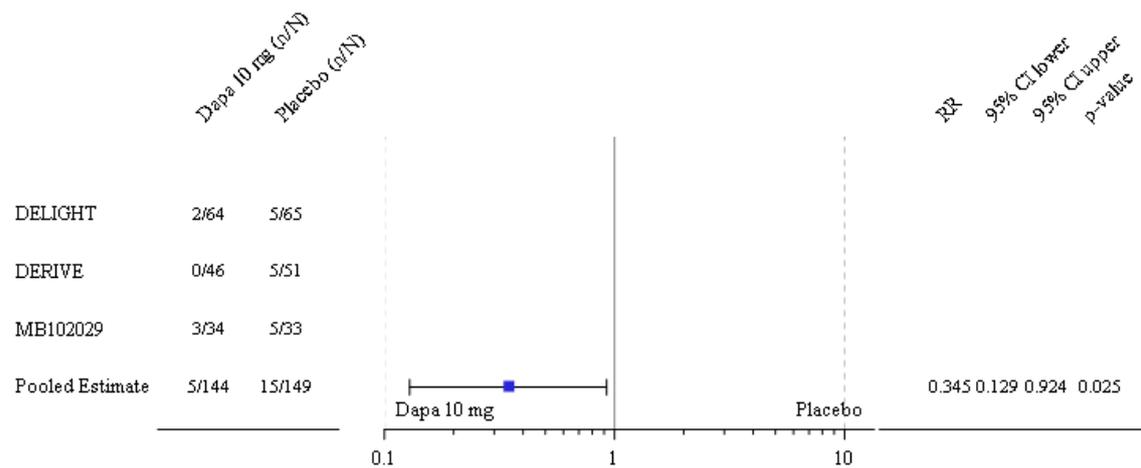
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-385: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg



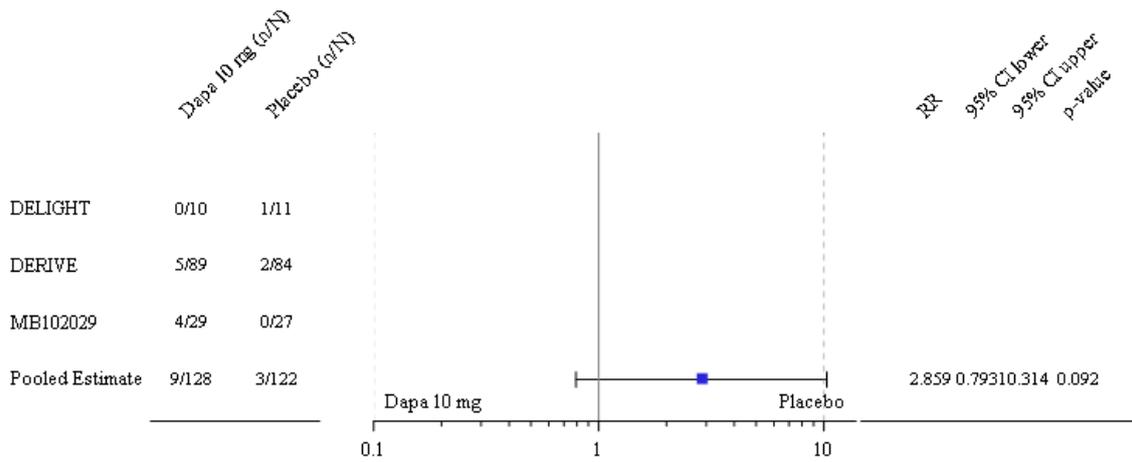
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-386: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $\geq 300$  mg/g



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-387: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $\geq 30$ - $< 300$  mg/g

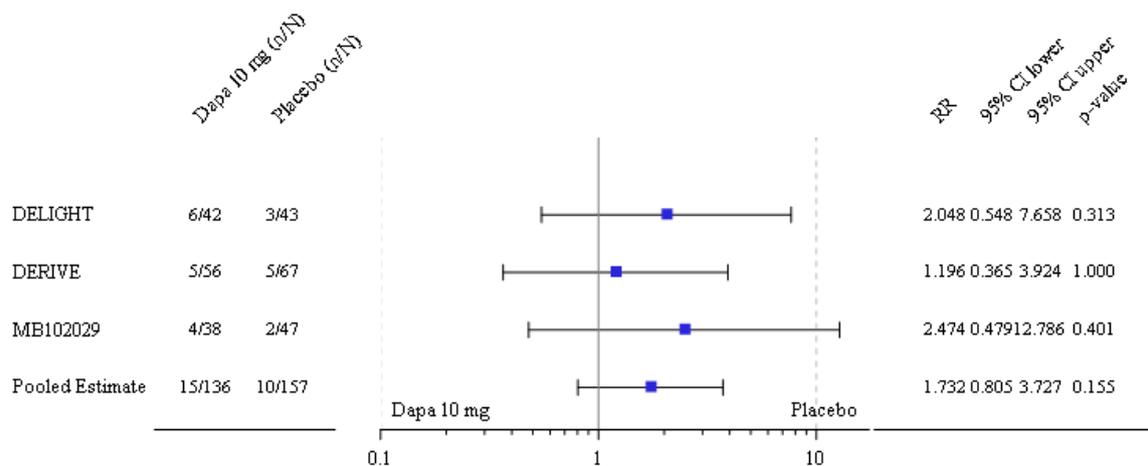


Subgroup interaction p-value 0.125

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-388: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR < 30 mg/g

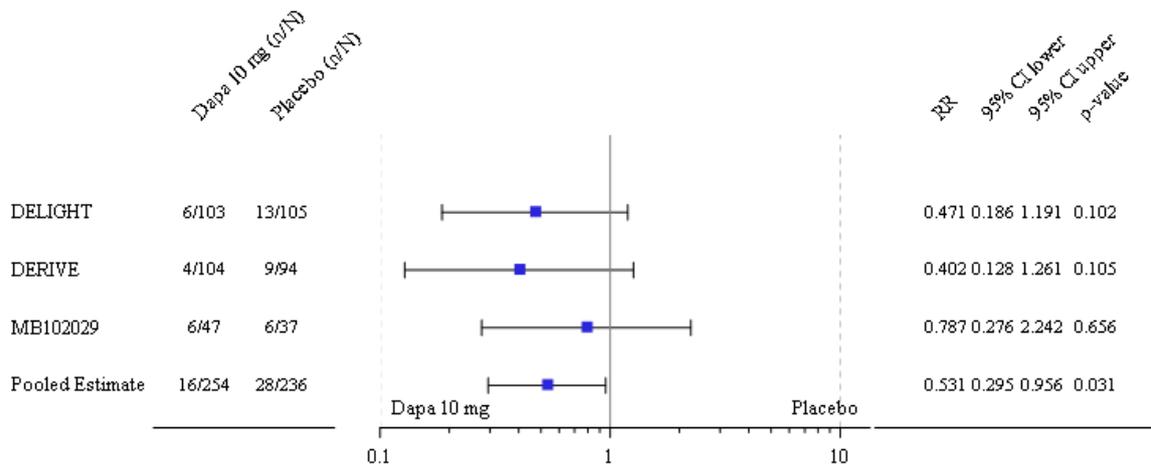
Anteil an Patienten mit SUE



Subgroup interaction p-value 0.732

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-389: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck ≤ 130 mmHg

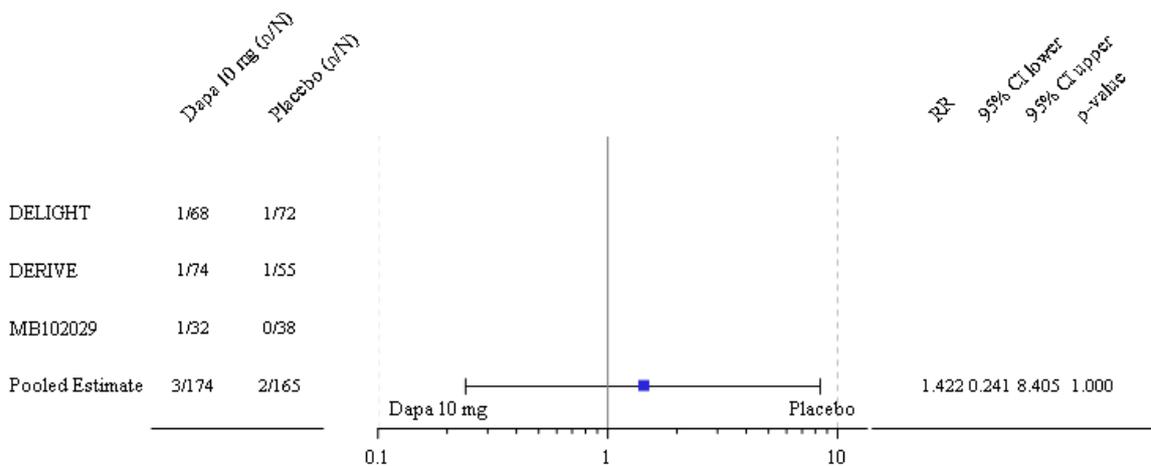


Subgroup interaction p-value 0.700

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-390: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck > 130 mmHg

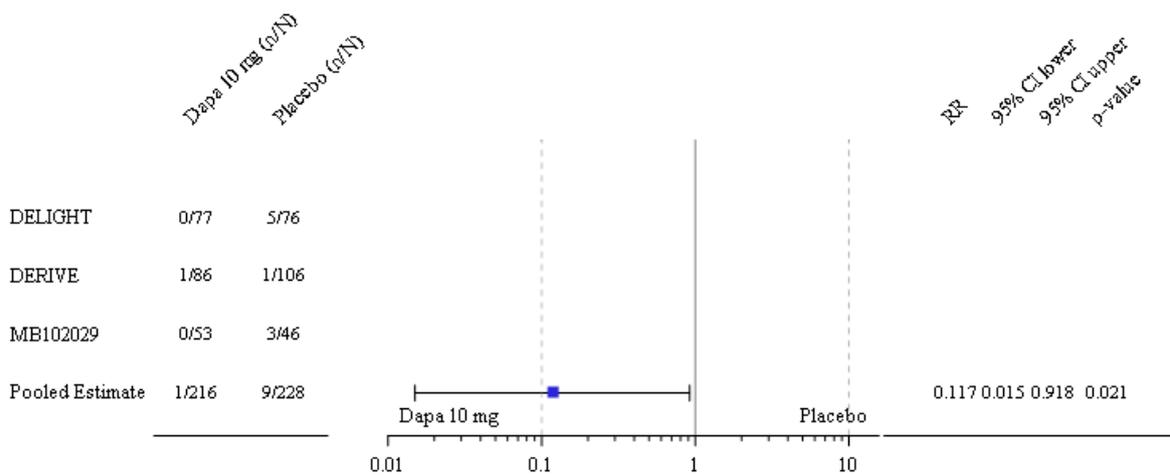
*Anteil Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben*



Subgroup interaction p-value 0.574

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

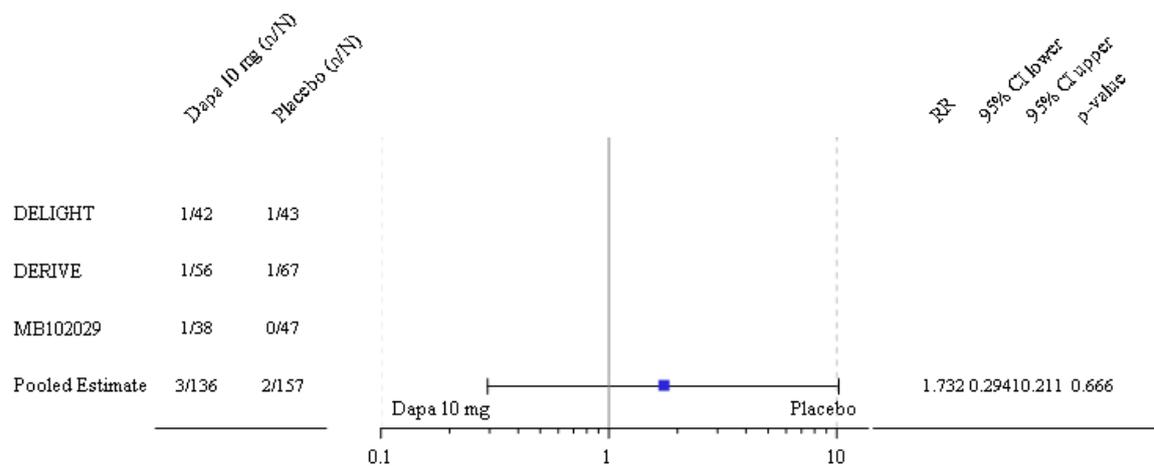
Abbildung 4-391: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter ≤ 65 Jahre



Subgroup interaction p-value 0.074

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

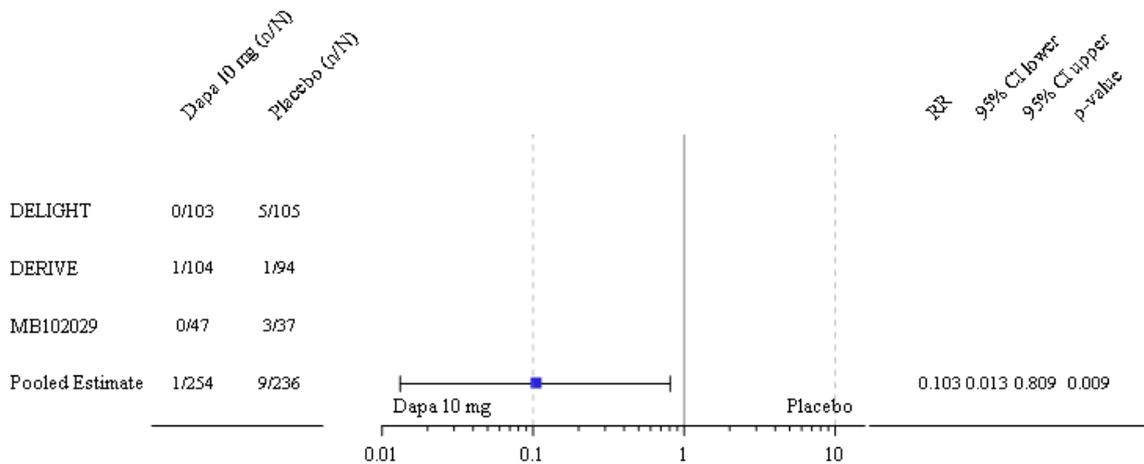
Abbildung 4-392: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Alter > 65 Jahre



Subgroup interaction p-value 0.628

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-393: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – ≤ 130 mmHg

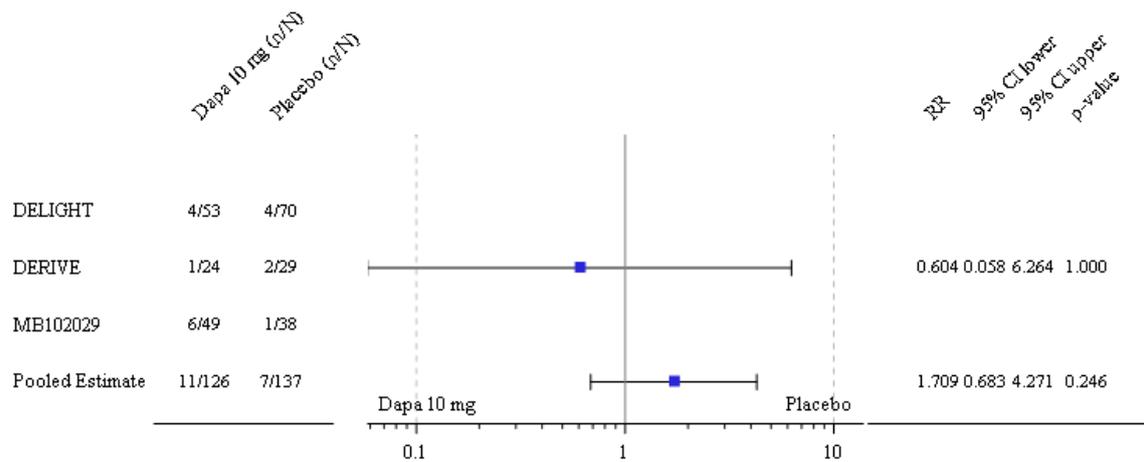


Subgroup interaction p-value 0.110

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-394: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg

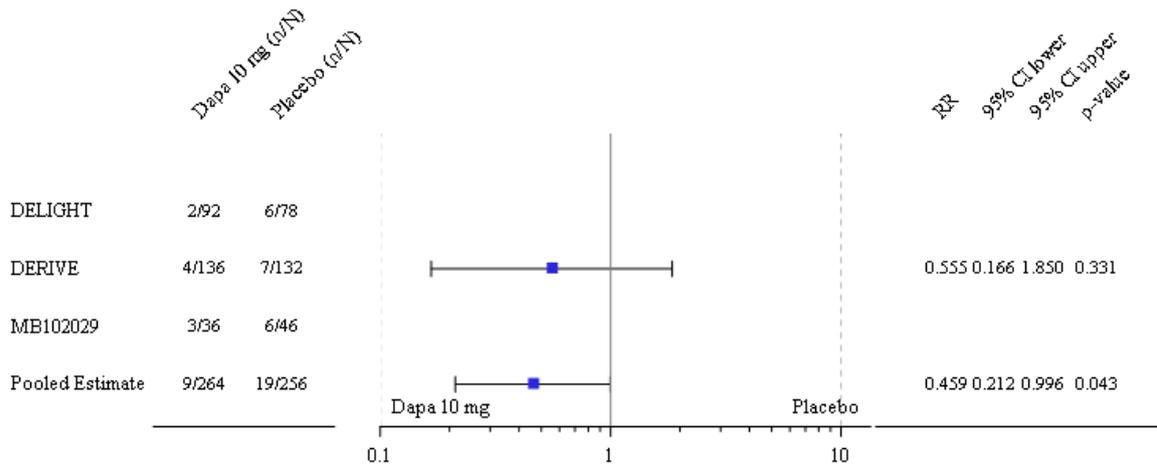
*Anteil Patienten mit schweren UE ohne krankheitsbezogene UE*



Subgroup interaction p-value 0.368

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

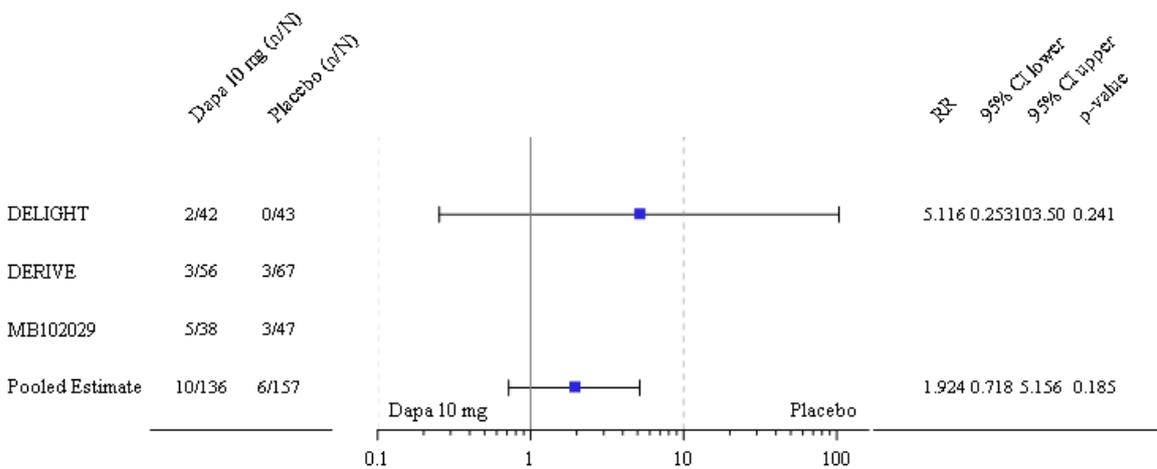
Abbildung 4-395: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I – < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Subgroup interaction p-value 0.726

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

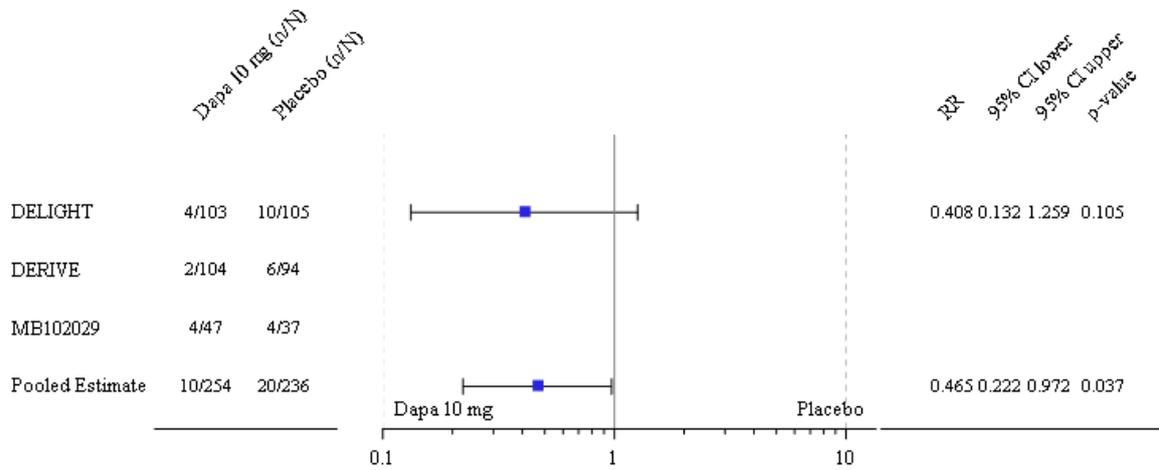
Abbildung 4-396: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie eGFR I –  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>



Subgroup interaction p-value 0.481

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

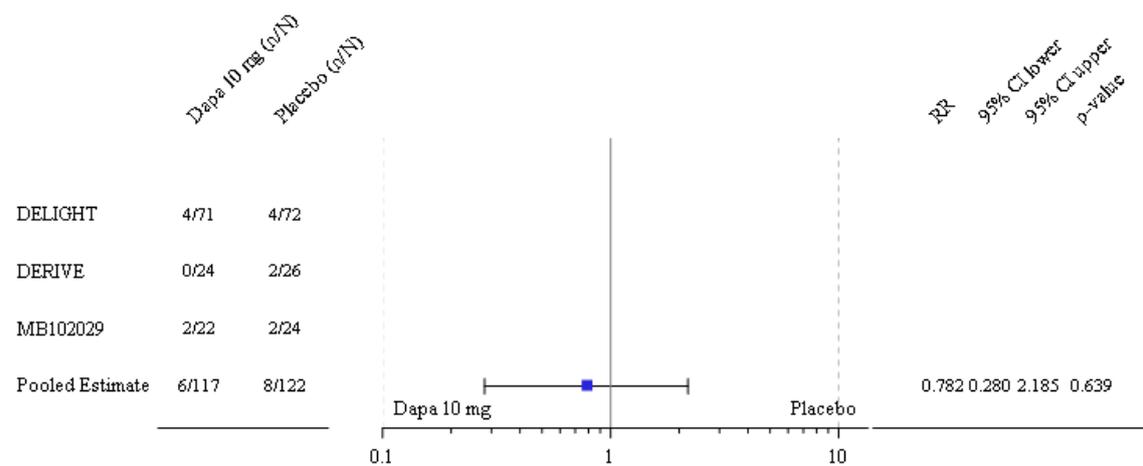
Abbildung 4-397: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck –  $\leq 130$  mmHg



Subgroup interaction p-value 0.641

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

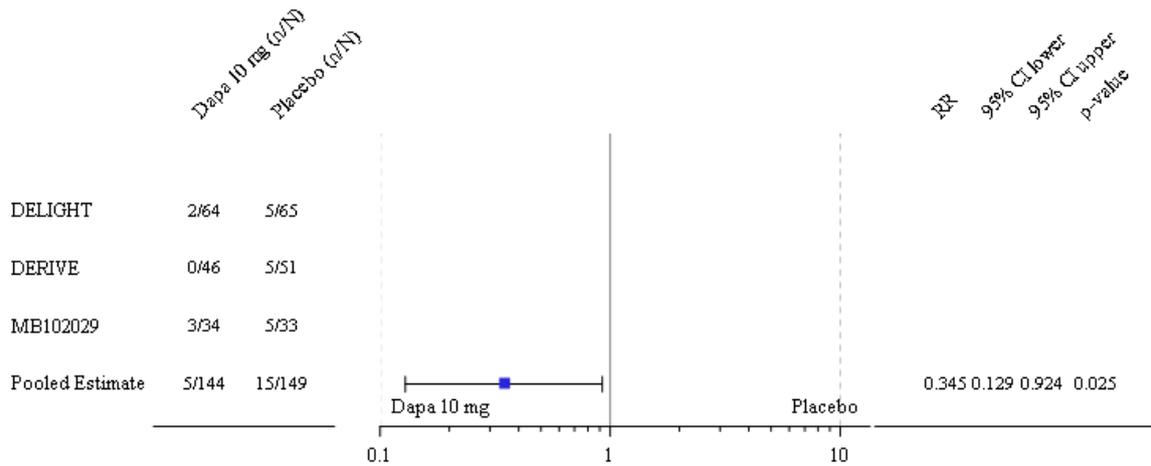
Abbildung 4-398: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg



Subgroup interaction p-value 0.416

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

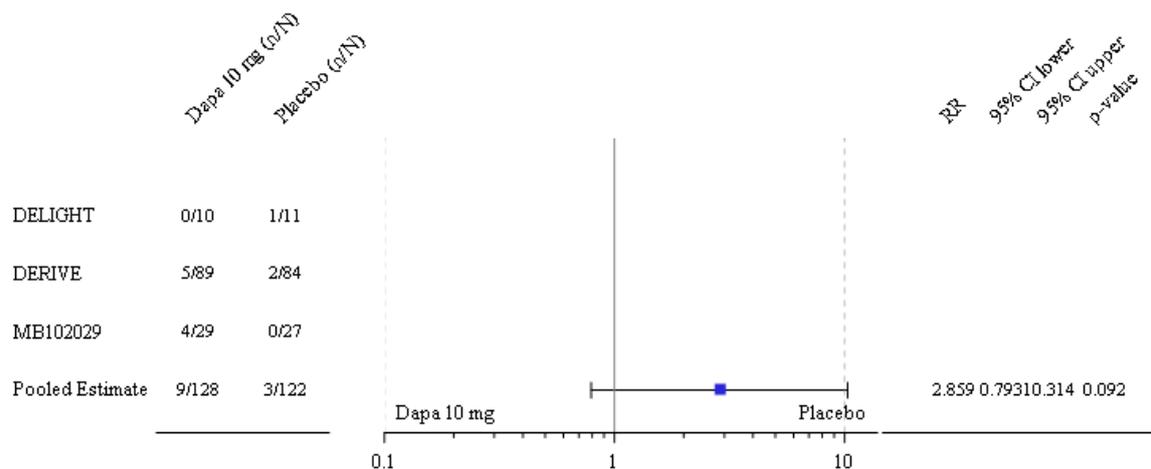
Abbildung 4-399: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR – ≥ 300 mg/g



Subgroup interaction p-value 0.344

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-400: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $\geq 30$ - $< 300$  mg/g

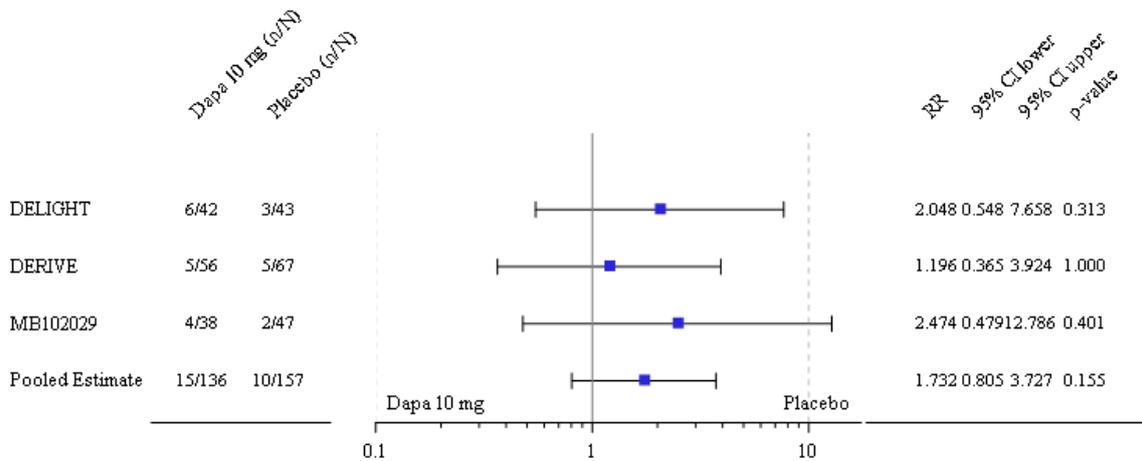


Subgroup interaction p-value 0.125

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-401: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie UACR –  $< 30$  mg/g

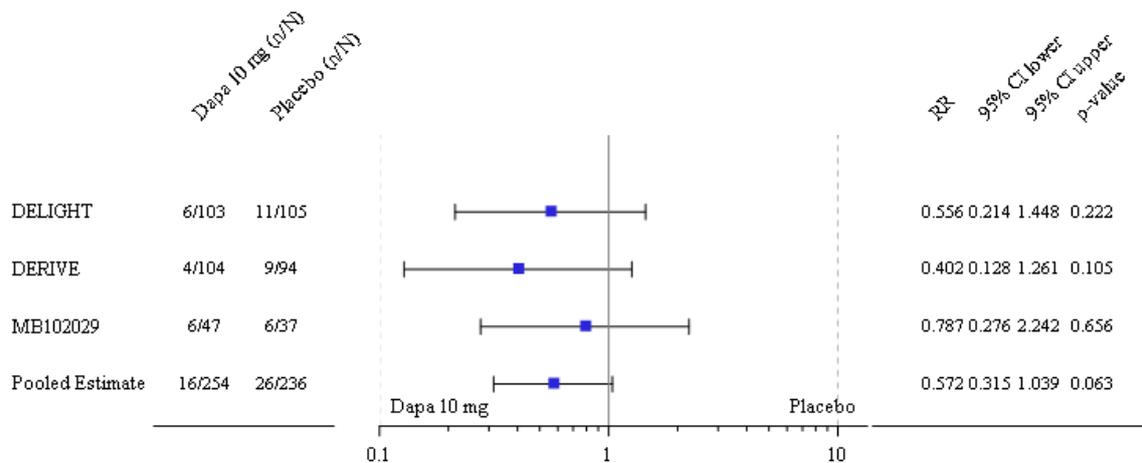
Anteil Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE



Subgroup interaction p-value 0.732

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-402: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – ≤ 130 mmHg



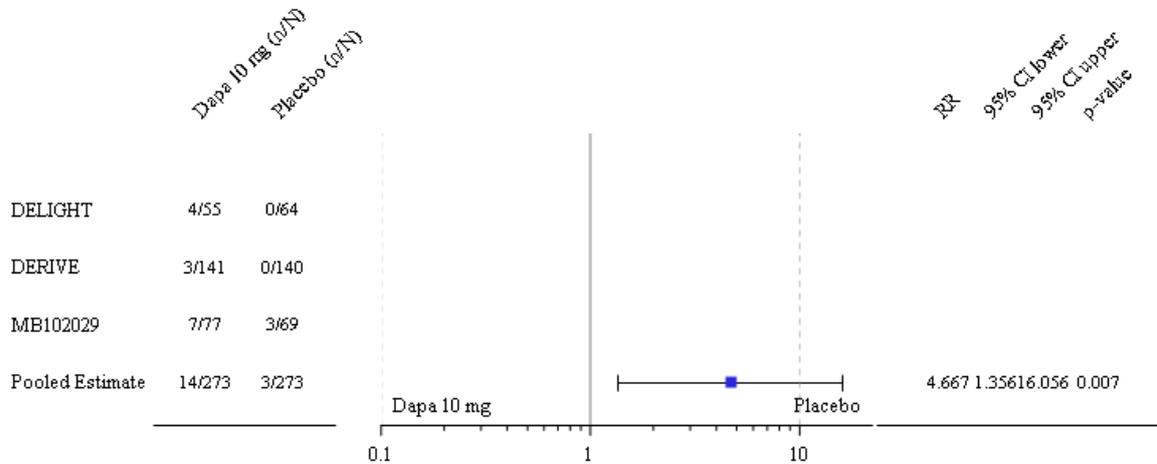
Subgroup interaction p-value 0.730

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-403: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg

UESI

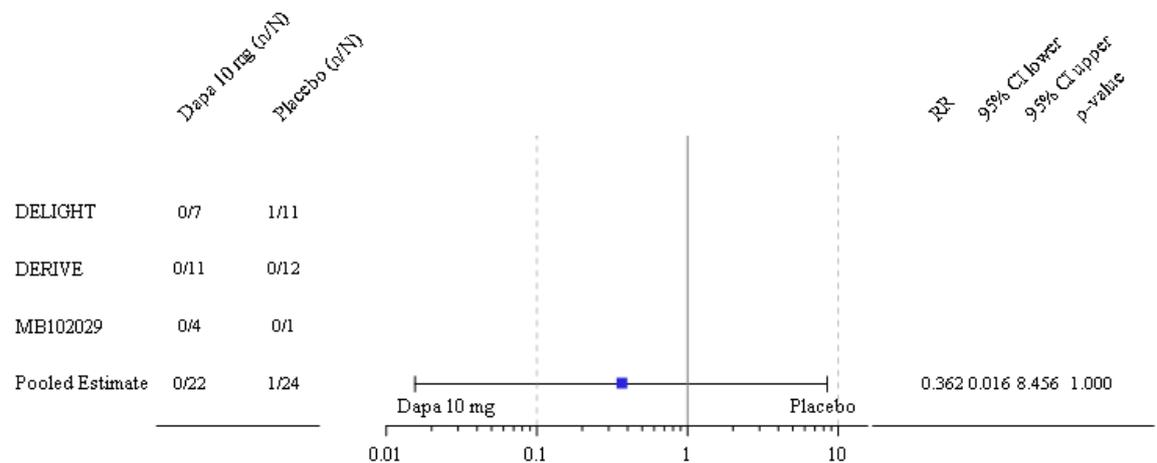
Anteil Patienten mit UESI „Volumenmangel“



Subgroup interaction p-value 0.234

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

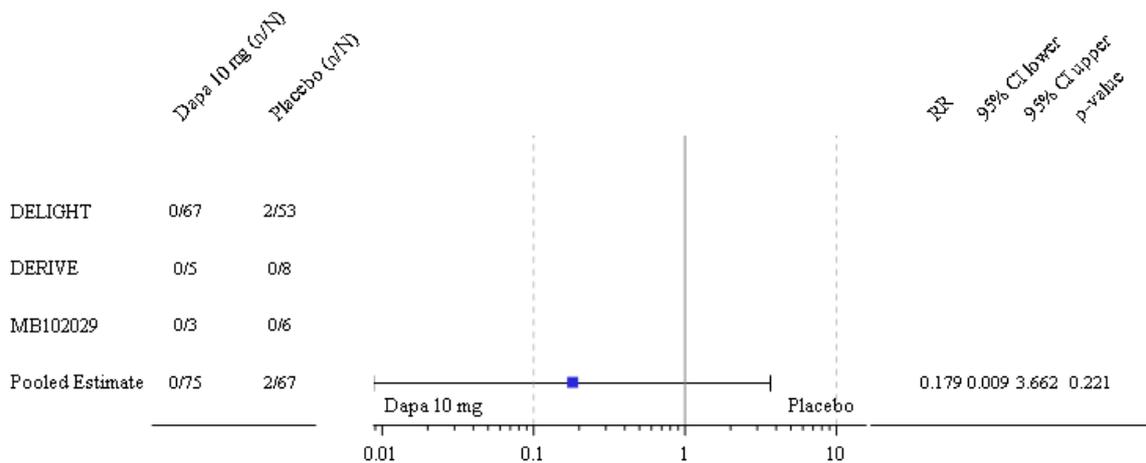
Abbildung 4-404: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Ethnie – Kaukasisch



Subgroup interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

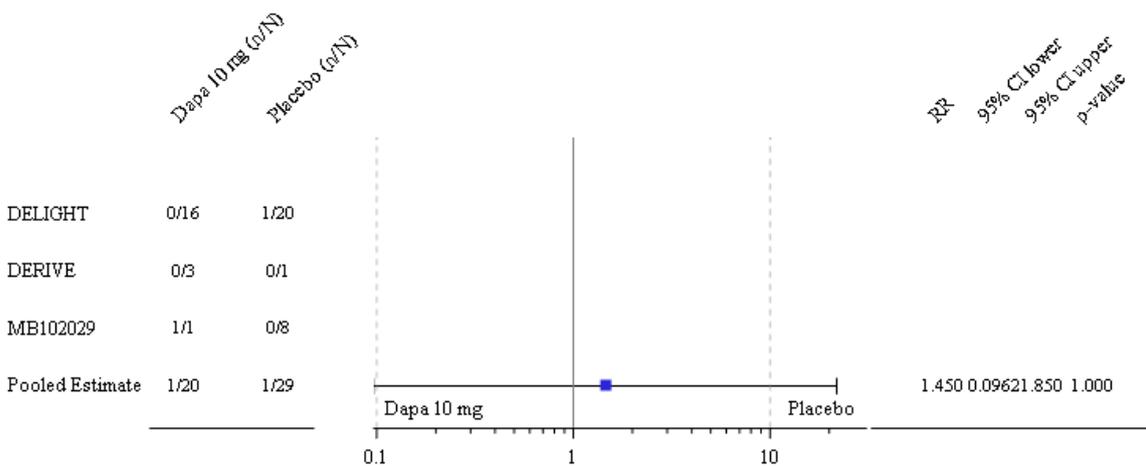
Abbildung 4-405: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Ethnie – Schwarz/Afroamerikanisch



Subgroup interaction p-value NE

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-406: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Ethnie – Asiatisch

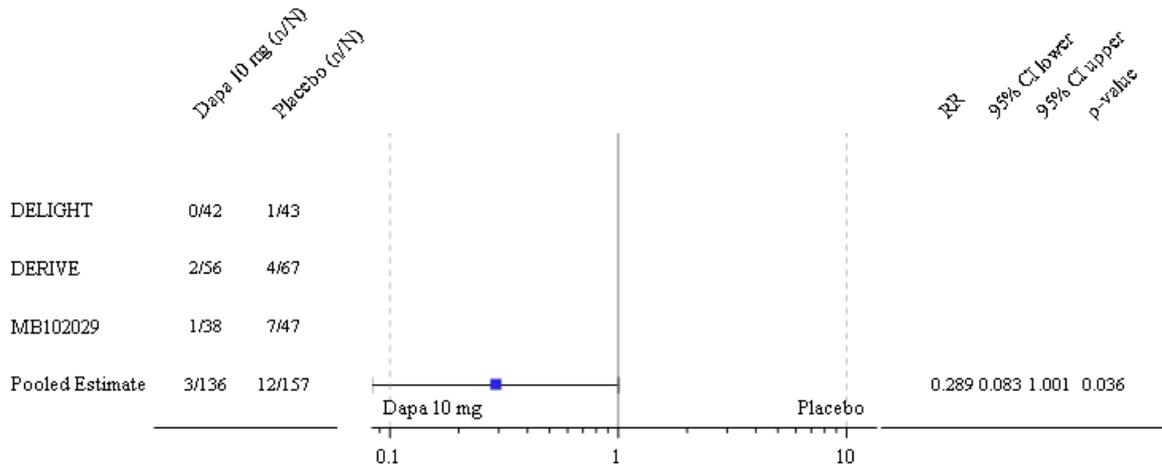


Subgroup interaction p-value 0.009

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-407: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie Ethnie – Andere

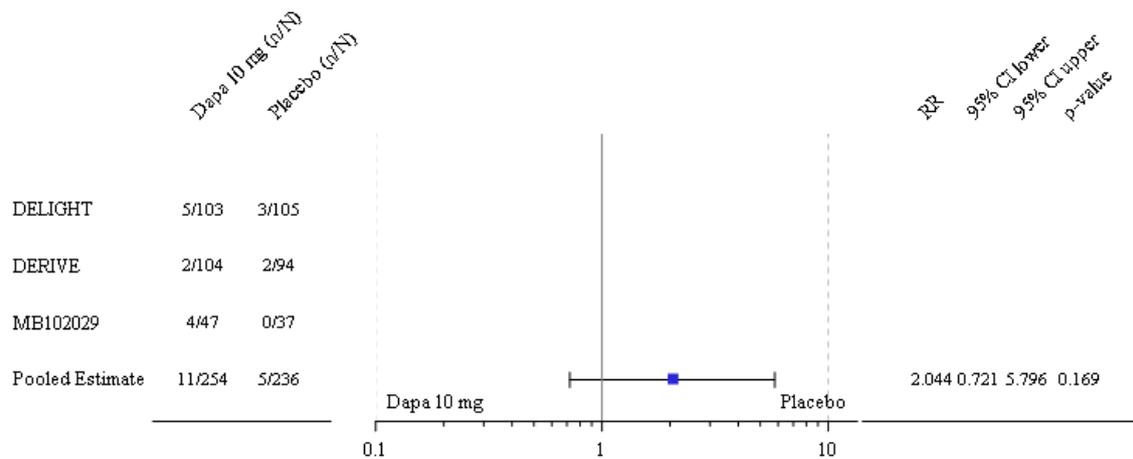
Anteil Patienten mit UESI „Harnwegsinfektionen“



Subgroup interaction p-value 0.524

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-408: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – ≤ 130 mmHg



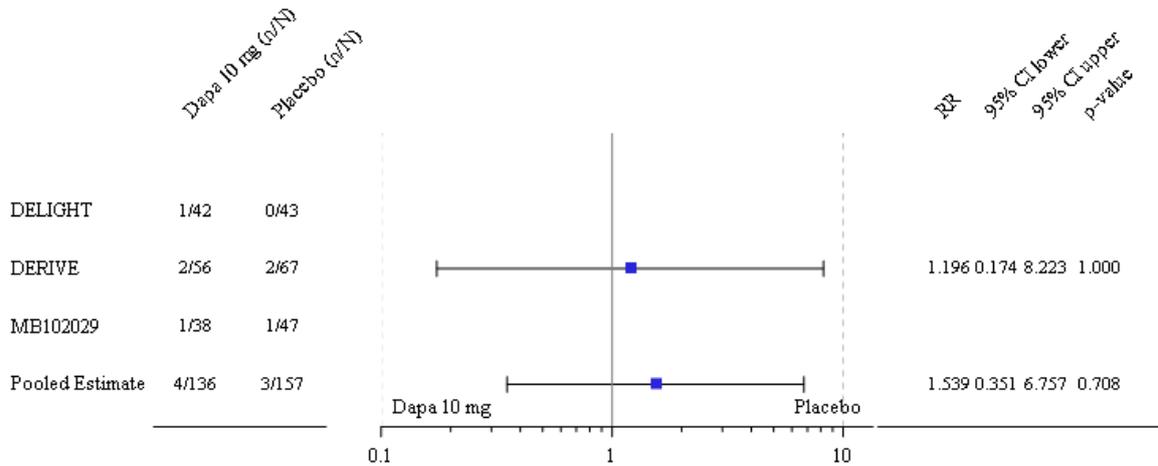
Subgroup interaction p-value 0.298

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-409: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Harnwegsinfektionen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg

UE nach SOC und PT bei mindestens 10 Patienten (oder mindestens 10 % der Patienten) in mindestens einem Studienarm

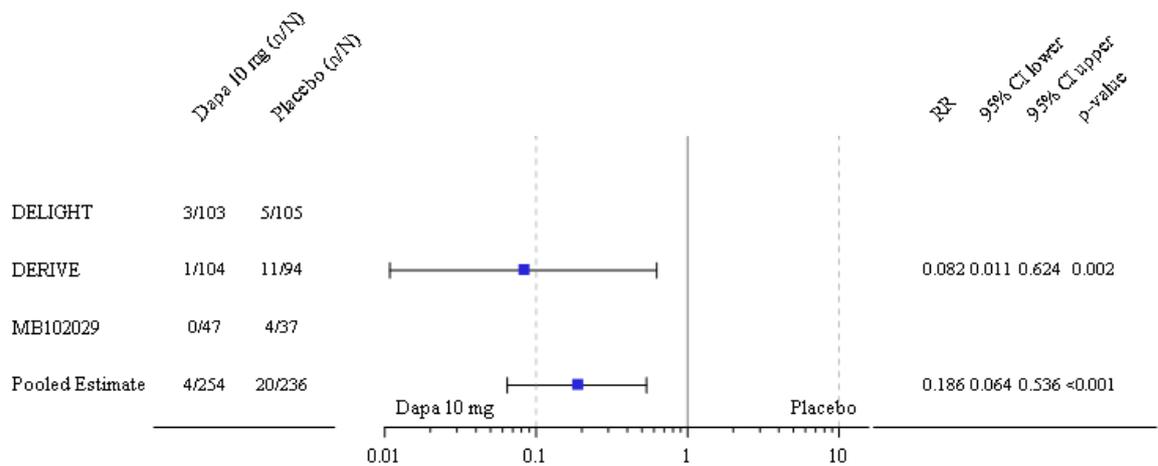
*SOC „Herzerkrankungen“*



Subgroup interaction p-value 0.684

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-410: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – ≤ 130 mmHg



Subgroup interaction p-value 0.095

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – supportive IPD Metaanalyse (166)

Abbildung 4-411: Forest Plot für den Anteil an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus der supportiven IPD Metaanalyse – Subgruppenkategorie systolischer Blutdruck – > 130 mmHg

#### **4.3.1.3.6.3 Subgruppenanalysen Zusammenfassung**

Für die Subgruppenanalysen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 und der IPD Metaanalyse traten vereinzelt Belege für eine Interaktion bei unterschiedlichen Endpunkten auf. Bei der Interpretation der Interaktionstests ist auf den Einfluss des multiplen Testens hinzuweisen. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Die beobachtete Anzahl an positiven Interaktionen ist auch bei Abwesenheit einer tatsächlichen Effektmodifikation zu erwarten.

Zusätzlich zur geringen Anzahl an positiven Interaktionstests ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Insgesamt ist daher nicht von Effektunterschieden in einer der aufgeführten Subgruppen auszugehen.

**4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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		
	Studienunterlagen	Studienregistereintrag	Publikation
<b>Zulassungsstudie</b>			
DAPA-CKD (D169AC00001)	Studienbericht (2) Studienprotokoll (148) Statistischer Analyse Plan (155) Nachberechnungen (3)	ClinicalTrials.gov (76) EU Clinical Trials Register (77) WHO ICTRP Search Portal (78-81)	Heerspink et al. (63) Heerspink et al. (64) Heerspink et al. (68) McMurray et al. (67) Wheeler et al. (65) Wheeler et al. (66) Wheeler et al. (69)
<b>Supportive Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF</b>			
DECLARE-TIMI 58 (D1693C00001)	Studienbericht (96) Studienprotokoll (167) Statistischer Analyse Plan (168) Nachberechnungen (156)	ClinicalTrials.gov (97) EU Clinical Trials Register (98) WHO ICTRP Search Portal (99)	Bajaj et al. (100) Bonaca et al. (101) Atac et al. (102) Cahn et al. (103) Cahn et al. (104) Cahn et al. (105) Cahn et al. (106) Furtado et al. (107) Kato et al. (108) McEwan (109) Mosenzon et al. (110) O'Donoghue et al. (111) Raz et al. (112) Wiviott et al. (113) Wiviott et al. (114) Zelniker et al. (115) Zelniker et al. (74)
DAPA-HF (D1699C00001)	Studienbericht (116) Studienprotokoll (169) Statistischer Analyse Plan (170) Nachberechnungen (157)	ClinicalTrials.gov (117) EU Clinical Trials Register (118) WHO ICTRP Search Portal (119)	Berg et al. (120) Butt et al. (121) Butt et al. (122) Dewan et al. (123) Dewan et al. (124) Docherty et al. (125) Docherty et al. (126) Docherty et al. (127) Docherty et al. (128) Gasparyan et al. (129) Inzucchi et al. (130)

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienunterlagen	Studienregistereintrag	Publikation
			Jackson et al. (131) Jhund et al. (75) McEwan et al. (132) Martinez et al. (133) McMurray et al. (134) McMurray et al. (135) McMurray et al. (136) Kosiborod et al. (137) Petrie et al. (138) Serenelli et al. (139) Shen et al. (140) Solomon et al. (141)
Metaanalyse der Studien DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF	Nachberechnungen IPD Metaanalyse (5)		
<b>Supportive Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029</b>			
D1690C00023 DELIGHT (NCT02547935)	Studienbericht (142) Studienprotokoll (171) Statistischer Analyse Plan (172) Nachberechnungen (163)	ClinicalTrials.gov (82) EU Clinical Trials Register (83) WHO ICTRP Search Portal (84-86)	Pollock et al. (70)
D1690C00024 DERIVE (NCT02413398)	Studienbericht (143) Studienprotokoll (173) Statistischer Analyse Plan (174) Nachberechnungen (164)	ClinicalTrials.gov (87) EU Clinical Trials Register (88) WHO ICTRP Search Portal (89)	Fioretto et al. (71)
MB102029 (NCT00663260)	Studienbericht (Woche 24) (144, 146) Studienbericht (Woche 104) (145, 147) Studienprotokoll (175) Statistischer Analyse Plan (176) Nachberechnungen (165)	ClinicalTrials.gov (90) EU Clinical Trials Register (91) WHO ICTRP Search Portal (92-94) AMIce Datenbank (95)	Fioretto et al. (72) Kohan et al. (73)
Metaanalyse der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029	Nachberechnungen IPD Metaanalyse (166)		

## 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. 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 4-260: 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 drei 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 4-261: 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 4-262: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-263: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-264: 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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

*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

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2 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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-265: 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

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

Tabelle 4-266: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 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 4-267: 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 4-268: 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

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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

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

Tabelle 4-269: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 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 4-270: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

#### **4.3.2.3.3.2 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

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

## 4.4 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.*

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin im zu bewertenden Anwendungsgebiet CKD beruht auf der internationalen, multizentrischen (405 Zentren mit ca. 4.300 Patienten), randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3-Studie DAPA-CKD. Die mediane Studiendauer betrug 28,5 Monate. Abgeleitet vom Studiendesign und den Informationen zur Durchführung weist die Studie DAPA-CKD die Evidenzstufe 1b auf.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Dapagliflozin wird die gesamte Studienpopulation der Studie DAPA-CKD herangezogen. Die Studienergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) der CKD mit besonderem Augenmerk auf relevante Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie, da es sich um die für die vorliegende Anwendungsgebietserweiterung maßgebliche Zulassungsstudie handelt.

Zusätzlich zur Studie DAPA-CKD wurden supportiv die Ergebnisse der CKD-Subpopulationen aus den kardiovaskulären Endpunktstudien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF dargestellt. Hierbei handelt es sich ebenfalls um doppelblinde, placebokontrollierte RCT der Phase 3, deren Ergebnisse für die entsprechenden Studienpopulationen mit T2DM und chronischer Herzinsuffizienz bereits zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in den Indikationen T2DM (DECLARE-TIMI 58) und chronischer HFrEF (DAPA-HF) herangezogen wurden. Für das vorliegende Dossier sind die Ergebnisse der CKD-Subpopulationen aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF unabhängig von den bereits auf Basis der Gesamtstudienpopulation der jeweiligen Studie erfolgten Bewertungen durch den G-BA in den Indikationen T2DM bzw. HFrEF zu bewerten.

Die CKD-Subpopulationen wurden orientierend an der Leitlinie der KDIGO definiert, wonach CKD-Patienten eine eGFR von  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und/oder eine UACR von  $> 30 \text{ mg/g}$  aufweisen müssen. Anhand dieser Kriterien wurden 34 % der Patienten in der DECLARE-TIMI 58 identifiziert, bei denen neben einem T2DM auch eine CKD vorlag, und in der DAPA-HF wurden rund 41 % an Patienten identifiziert, die neben einer Herzinsuffizienz ebenfalls eine CKD aufwiesen.

Im vorliegenden Dossier wird eine IPD Metaanalyse basierend auf den Ergebnissen der DAPA-CKD Studie, zusammen mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Studien zu renalen und kardiovaskulären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten präsentiert und für die Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen.

Zusätzlich werden im vorliegenden Dossier ergänzend die Daten der renalen Sicherheitsstudien zu Dapagliflozin DELIGHT, DERIVE und MB102029 dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.5). Hierbei handelt es sich ebenfalls um doppelblinde, placebokontrollierte RCT der Phase 3. Diese Studien waren darauf ausgelegt, die Sicherheit einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM und zusätzlicher, krankheitsbedingter Niereninsuffizienz zu bewerten. Da im Rahmen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 keine patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte erhoben werden und die Aussagesicherheit der DELIGHT und DERIVE Studien aufgrund der relativ kurzen Studienlaufzeit von 24 Wochen limitiert ist, werden die Ergebnisse dieser Studien supportiv dargestellt. Für die Studie MB102029 liegt zudem ein Datenschnitt zu Woche 104 vor, der ergänzend im Dossier dargestellt wird. Zusätzlich werden die Ergebnisse zur Sicherheit der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zu Woche 24 metaanalytisch im Dossier zusammengefasst.

Für die Ableitung des Zusatznutzen werden im vorliegenden Dossier primär die Ergebnisse der Studie DAPA-CKD, sowie ergänzend die Ergebnisse der IPD Metaanalyse der Gesamtpopulation der Studie DAPA-CKD und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF zu renalen und kardiovaskulären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten herangezogen.

### **Verzerrungspotenzial/Validität der Endpunkte**

Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen herangezogen.

Sowohl die Patienten als auch die Prüfer waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den beiden Behandlungsarmen gewährleistet war. Zu den im Rahmen der Studie identifizierten renalen und kardiovaskulären Ereignissen (mit Ausnahme der anhaltenden Reduzierung der eGFR sowie dem Erreichen der ESRD) erfolgte eine Adjudizierung durch ein unabhängiges *Clinical Event Adjudication Committee* (2). Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war.

Das Verzerrungspotential der Studie ist sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der Endpunkte als niedrig einzustufen. 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.

In der Gesamtschau haben aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der RCTs DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC eine hohe Validität und Aussagekraft.

### **Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer Studie**

Laut den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG sind bei der Beurteilung der Aussagesicherheit zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen besondere Anforderungen zu erfüllen (1). So sind für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen gleichgerichtete Ergebnisse von mindestens zwei RCTs erforderlich. Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse der RCT DAPA-CKD metaanalytisch mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen aus den RCT DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF zusammengefasst. Für gleichgerichtete Ergebnisse aus der IPD Metaanalyse kann somit ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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. Diese sind u. a. das Vorliegen einer multizentrischen Studie mit  $\geq 10$  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 genannten Anforderungen erfüllt die vorliegende Studie DAPA-CKD vollständig. Die Studie DAPA-CKD und kann somit auch als Einzelstudie zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen werden. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt primär auf Basis der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie, da es sich um die für die vorliegende Anwendungsgebietserweiterung maßgebliche Zulassungsstudie handelt.

#### **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.*

Zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der CKD wird primär die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie DAPA-CKD (D169AC00001) herangezogen (Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Studie schloss erwachsene Männer und Frauen  $\geq 18$  Jahre mit einer CKD ein. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) der CKD mit besonderem Augenmerk auf relevante Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Komorbiditäten umfassten die Behandlung des T2DM, der Hypertonie, sowie von Dyslipidämie und Anämie. Die Patienten wurden zulassungskonform behandelt und die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT. Wie im Abschnitt 4.4.1 dargelegt ist die Studie DAPA-CKD für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Beleg eingestuft werden kann. Zusätzlich gehen die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF in die Bewertung des Zusatznutzens ein (Abschnitt 4.3.1.3.3).

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-271 zusammengefasst.

Tabelle 4-271: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie DAPA-CKD

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<b>Veränderung der Mortalität<sup>c</sup></b>		
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	HR: 0,687 [0,533; 0,885]; p = 0,003	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	HR: 0,343 [0,069; 1,701]; p = 0,170	Kein Zusatznutzen belegt
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	HR: 0,809 [0,583; 1,122]; p = 0,203	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur Mortalität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>		
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,606 [0,507; 0,725]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	HR: 0,615 [0,521; 0,727]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod	HR: 0,556 [0,452; 0,684]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	HR: 0,662 [0,489; 0,896]; p = 0,007	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,534 [0,423; 0,672]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD)	HR: 0,644 [0,505; 0,822]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	HR: 0,668 [0,505; 0,884]; p = 0,004	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	HR: 0,660 [0,485; 0,899]; p = 0,008	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	HR: 0,350 [0,093; 1,321]; p = 0,105	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR $\geq 40$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> aufwiesen <sup>d</sup>	RR: 0,636 [0,490; 0,825]; p < 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind <sup>e</sup>	RR: 0,700 [0,533; 0,919]; p = 0,010	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,764 [0,672; 0,869]; p < 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,626 [0,527; 0,744]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	HR: 0,682 [0,494; 0,940]; p = 0,019	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesamtfazit zur renalen Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>		
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,711 [0,549; 0,919]; p = 0,009	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,510 [0,343; 0,759]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,916 [0,723; 1,161]; p = 0,468	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	HR: 1,072 [0,685; 1,676]; p = 0,761	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	HR: 0,991 [0,649; 1,513]; p = 0,967	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur kardiovaskulären Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Gesamthospitalisierungen</b>		
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache	HR: 0,83 [0,74; 0,93]; p = 0,0011	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Neudiagnose T2DM</b>		
Anteil an Patienten, bei denen während der Studie eine T2DM-Erkrankung neu diagnostiziert wurde	RR: 0,640 [0,374; 1,095]; p = 0,100	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS</b>		
Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	RR: 0,879 [0,794; 0,973]; p = 0,012	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0</b>		
Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 15 Punkte	RR: 0,870 [0,766; 0,987]; p = 0,030	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	RR: 0,950 [0,904; 0,999]; p = 0,044	Kein klinisch relevanter Unterschied
Anteil an Patienten mit schweren UE	RR: 0,938 [0,821; 1,072]; p = 0,347	Kein statistisch signifikanter Unterschied

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Anteil an Patienten mit SUE	RR: 0,881 [0,803; 0,967]; p = 0,007	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	RR: 0,883 [0,803; 0,970]; p = 0,009	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 0,959 [0,751; 1,226]; p = 0,740	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 0,887 [0,635; 1,239]; p = 0,483	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	RR: 0,730 [0,543; 0,981]; p = 0,036	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>		
Anteil an Patienten mit Volumenmangel	RR: 1,429 [1,088; 1,876]; p = 0,010	Kein klinisch relevanter Unterschied
Anteil an Patienten mit renalen Ereignissen	RR: 0,852 [0,688; 1,055]; p = 0,142	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit schweren Hypoglykämien	RR: 0,500 [0,264; 0,947], p = 0,030	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit diabetischen Ketoazidosen	RR: 0,200 [0,010; 4,163]; p = 0,500	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Amputation führen	RR: 0,939 [0,577; 1,528]; p = 0,801	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<b>UE nach SOC und PT</b>		
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 0,592 [0,412; 0,852]; p = 0,004	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT Anämie	RR: 0,452 [0,241; 0,846]; p = 0,011	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,711 [0,590; 0,858]; p < 0,001	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT Vorhofflimmern	RR: 0,400 [0,205; 0,779]; p = 0,005	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Untersuchungen PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	RR: 0,594 [0,399; 0,883]; p = 0,009	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>		
Es sind in der Studie DAPA-CKD bezüglich schwerer UE nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
<b>SUE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,703 [0,566; 0,875]; p = 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT Pneumonie	RR: 0,621 [0,411; 0,937]; p = 0,022	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,587 [0,406; 0,847]; p = 0,004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,748 [0,587; 0,954]; p = 0,019	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit zum Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<p>Quelle: Studienbericht Dapagliflozin – D169AC00001 (2), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (3).</p> <p>a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach den Strata zu Randomisierung (T2DM und UACR) und adjustiert bezüglich der eGFR zu <i>Baseline</i> berechnet.</p> <p>b: Für RR wurde das zweiseitige <i>Wald-KI</i> berechnet, der p-Wert zum RR wurde anhand des <i>Chi<sup>2</sup>-Tests</i> ermittelt. Wenn der <i>Chi<sup>2</sup>-Tests</i> die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wurde der exakte <i>Fisher's Test</i> durchgeführt.</p> <p>c: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>d: Gemäß international anerkannter Kriterien weisen Patienten im CKD-Stadium 4 eine eGFR von 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion auf (4).</p> <p>e: Gemäß international anerkannter Kriterien weisen Patienten im CKD-Stadium 5 eine eGFR &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und damit ein Nierenversagen auf (4).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Durch die **IPD Metaanalyse** aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF kann die Aussage zum Zusatznutzen von Dapagliflozin für ein, hinsichtlich der vorliegenden Nierenparameter und Komorbiditäten, breiteres Kollektiv an CKD-Patienten getroffen werden. So wurden im Rahmen der DAPA-CKD Studie Patienten mit einer eGFR  $\geq 25$ -< 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer Albuminurie  $\geq 200$  mg/g eingeschlossen, die unterschiedliche Komorbiditäten wie T2DM, Hypertonus und Dyslipidämie aufweisen. In den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF wurden die CKD-Subpopulationen in Anlehnung an die KDIGO-Leitlinie selektiert, und für die Studie DECLARE-TIMI 58 CKD-Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder einer Albuminurie > 30 mg/g untersucht, bei denen gleichzeitig auch ein T2DM vorlag, während in der DAPA-HF Studie Patienten mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> betrachtet wurden, bei denen gleichzeitig eine Herzinsuffizienz vorlag.

Die Ergebnisse zu den insgesamt 12.128 CKD-Patienten der drei Studien waren dabei stets gleichgerichtet und über alle drei Studien homogen, sodass die Ergebnisse metaanalytisch ausgewertet wurden. Tabelle 4-272 zeigt die Studienergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens für die IPD Metaanalyse aus Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studien und den CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und der DAPA-HF.

Tabelle 4-272: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der IPD Metaanalyse (Gesamtpopulation aus DAPA-CKD und CKD-Subpopulationen aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF)

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<b>Veränderung der Mortalität<sup>c</sup></b>		
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)	HR: 0,78 [0,70; 0,88]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)	HR: 0,50 [0,20; 1,23]; p = 0,1314	Kein Zusatznutzen belegt
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)	HR: 0,87 [0,75; 1,02]; p = 0,0797	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur Mortalität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Veränderung der renalen Morbidität</b>		
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,71 [0,63; 0,79]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	HR: 0,71 [0,64; 0,78]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod	HR: 0,56 [0,47; 0,66]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	HR: 0,69 [0,53; 0,90]; p = 0,0067	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,52 [0,43; 0,63]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD)	HR: 0,67 [0,54; 0,84]; p = 0,0005	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	HR: 0,69 [0,53; 0,91]; p = 0,0088	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	HR: 0,68 [0,52; 0,90]; p = 0,0074	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants	HR: 0,37 [0,10; 1,39]; p = 0,1411	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur renalen Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Veränderung der kardiovaskulären Morbidität</b>		
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod	HR: 0,76 [0,68; 0,85]; p < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,67 [0,57; 0,78]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	HR: 0,94 [0,79; 1,12]; p = 0,5059	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	HR: 0,98 [0,80; 1,20]; p = 0,8348	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur kardiovaskulären Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Gesamthospitalisierungen</b>		
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache	HR: 0,88 [0,83; 0,93]; p < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	RR: 0,97 [0,95; 1,00]; p = 0,0407	Kein klinisch relevanter Unterschied
Anteil an Patienten mit schweren UE	RR: 0,93 [0,87; 0,99]; p = 0,0157	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit SUE	RR: 0,92 [0,88; 0,96]; p = 0,0002	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 1,03 [0,91; 1,16]; p = 0,6838	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 0,86 [0,72; 1,03]; p = 0,0954	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	RR: 0,81 [0,72; 0,91]; p = 0,0003	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>		
Anteil an Patienten mit Volumenmangel	RR: 1,20 [1,03; 1,39]; p = 0,0213	Kein klinisch relevanter Unterschied
Anteil an Patienten mit renalen Ereignissen	RR: 0,83 [0,74; 0,93]; p = 0,0008	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Anteil an Patienten mit schweren Hypoglykämien	RR: 0,60 [0,42; 0,85]; p = 0,0047	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit diabetischen Ketoazidosen	RR: 0,69 [0,42; 1,14]; p = 0,1454	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Genitalinfektionen	RR: 3,49 [2,33; 5,23]; p < 0,0001	Beleg für einen geringeren Nutzen <sup>d</sup>
Anteil an Patienten mit UE, die zu einer Amputation führen	RR: 0,90 [0,69; 1,16]; p = 0,4081	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<b>UE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,85 [0,79; 0,91]; p < 0,0001	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,80 [0,73; 0,88]; p < 0,0001	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,91 [0,84; 0,98]; p = 0,0166	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,86 [0,77; 0,96]; p = 0,0054	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>SUE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen PT Herzinsuffizienz	RR: 0,75 [0,64; 0,88]; p = 0,0004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,81 [0,67; 0,98]; p = 0,0284	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,87 [0,78; 0,96]; p = 0,0064	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT Pneumonie	RR: 0,80 [0,65; 0,97]; p = 0,0249	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,72 [0,60; 0,87]; p = 0,0006	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,73 [0,62; 0,86]; p = 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT Akute Nierenschädigung	RR: 0,78 [0,61; 0,99]; p = 0,0453	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,71 [0,58; 0,86]; p = 0,0006	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit zum Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – IPD Metaanalyse (5).</p> <p>Es werden nur Ergebnisse dargestellt, für die eine ausreichende Homogenität (<math>p &gt; 0,05</math>) zwischen den Studien in der IPD Metaanalyse vorlag.</p> <p>a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet.</p> <p>b: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die <i>Wald</i>-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen.</p> <p>c: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>d: In den Behandlungsgruppen hauptsächlich nicht-schwerwiegende Ereignisse beobachtet. Bezüglich der schwerwiegenden Genitalinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,80 [0,35; 9,25]; <math>p = 0,4790</math>). Hierbei trat in der Dapagliflozin + SoC Behandlungsgruppe bei lediglich 5 Patienten (0,1 %) und in der Placebo + SoC Behandlungsgruppe bei lediglich 2 Patienten (0,0 %) ein Ereignis auf.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

## Bewertung der Endpunktergebnisse der DAPA-CKD Studie und der IPD Metaanalyse

### Mortalität

Für die **Gesamtmortalität** zeigt sich in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,687 [0,533; 0,885];  $p = 0,003$ ). Im Verlauf der ca. zweijährigen Behandlung mit Dapagliflozin + SoC (mediane Expositionsdauer: 27,3 Monate) verstarben in der DAPA-CKD Studie insgesamt 101 Patienten (4,7 %). Unter einer Behandlung mit Placebo + SoC verstarben hingegen über den gleichen Zeitraum (mediane Expositionsdauer: 27,0 Monate) 146 Patienten (6,8 %). Dies entspricht einer für die Indikation bislang unerreichten 31,3%igen relativen Risikoreduktion und stellt eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, dar. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC.

Auch im Hinblick auf die **kardiovaskuläre Mortalität** zeigt sich in der **DAPA-CKD Studie** ein Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC. So verstarben 65 Patienten (3,0 %) des Interventionsarms mit Dapagliflozin + SoC aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, wohingegen 80 Patienten (3,7 %) des Kontrollarms mit Placebo + SoC aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse verstarben. Somit zeigt sich ein numerischer Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens kardiovaskulärer Todesfälle, welcher jedoch anhand der Effektschätzer nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen ist (HR [95 %-KI]: 0,809 [0,583; 1,122];  $p = 0,203$ ).

Hinsichtlich der **renalen Mortalität** wurden in der **DAPA-CKD Studie** im Interventionsarm bei 2 Patienten (< 0,1 %) renale Todesfälle und im Kontrollarm bei 6 Patienten (0,3 %) renale Todesfälle beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,343 [0,069; 1,701];  $p = 0,170$ ).

Die Ergebnisse der **metaanalytischen Zusammenfassung** auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) aller CKD-Patienten aus der DAPA-CKD und der CKD-Subpopulationen aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen den für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteil im Hinblick auf die Mortalität. So zeigte sich für die Gesamtmortalität der **IPD Metaanalyse** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber der Vergleichsgruppe (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,70; 0,88];  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einer 22%igen relativen Risikoreduktion. Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** ergibt sich in der IPD Metaanalyse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC. Für die Endpunkte zur renalen und kardiovaskulären Mortalität besteht ein numerischer Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

### **Gesamtfazit Mortalität**

Bei CKD-Patienten steigt mit zunehmendem Verlust der Nierenfunktion das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen um etwa 38 %, und für einen frühzeitigen Tod um etwa 68 % an (6-8). Die Wahrscheinlichkeit für CKD-Patienten frühzeitig zu versterben ist dabei letztlich sogar höher als in das Stadium einer End Stage Renal Disease (ESRD) überzugehen (4, 8, 9). Bislang waren keine Therapien für die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, zugelassen, die zu einer patientenrelevanten Verlangsamung der Krankheitsprogression bzw. deutlichen Reduktion der Mortalität führen. Die CKD ist nach wie vor mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung verbunden.

Mit Dapagliflozin ist erstmalig ein Medikament zur übergeordneten Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, verfügbar, welches der kontinuierlichen Verschlechterung der Nierenfunktion und der Progression der Erkrankung entgegenwirkt und das Risiko für den frühzeitigen Tod von CKD-Patienten signifikant reduziert. Die in der DAPA-CKD Studie gezeigte 31,3%ige relative Risikoreduktion für die Gesamtmortalität, die sich zudem auch im Rahmen der IPD Metaanalyse aller CKD-Patienten aus den Studien DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigt, stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, dar.

Bezüglich der **Reduktion der Mortalität** ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

## **Morbidität**

### **Renale Morbidität**

In der Studie **DAPA-CKD** wurde die renale Morbidität unter anderem anhand kombinierter renaler Endpunkte untersucht, die sich aus verschiedenen relevanten Einzelkomponenten zusammensetzen.

Für die **Zeit bis zum Erreichen des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod** zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,606 [0,507; 0,725];  $p < 0,001$ ). Das Ergebnis entspricht einer 39,4%igen relativen Risikoreduktion und stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** aus DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen den für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteil im Hinblick auf die renale Morbidität. So zeigte sich für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod** ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,63; 0,79];  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einer 29%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich in der IPD Metaanalyse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Hinsichtlich des kombinierten renalen Endpunktes der **Zeit bis zum Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache** konnte in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,615 [0,521; 0,727];  $p < 0,001$ ). Dies entspricht einer 38,5%igen relativen Risikoreduktion und stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

In der **IPD Metaanalyse** konnte für die **Zeit bis zum Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,64; 0,78];  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einer 29%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich in der IPD Metaanalyse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod** konnte in der **DAPA-CKD Studie** ebenfalls ein signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,556 [0,452; 0,684];  $p < 0,001$ ). Die relative Risikoreduktion von 44,4 % stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Bezüglich der **Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod** aus der **IPD Metaanalyse** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,47; 0,66];  $p < 0,0001$ ). Die relative Risikoreduktion von 44 % stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Der Unterschied von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC bezüglich des ersten Auftretens eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus **Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod** ist in der **DAPA-CKD Studie** ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,662 [0,489; 0,896];  $p = 0,007$ ). Die relative Risikoreduktion von 43,8 % stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

In der **IPD Metaanalyse** zeigte sich für die **Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod** ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,90];  $p = 0,0067$ ). Dies entspricht einer 31%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Bezüglich der Einzelkomponente **zum Erreichen einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR** liegt in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (HR [95 %-KI]: 0,534 [0,423; 0,672];  $p < 0,001$ ). Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Auch in der **IPD Metaanalyse** konnte für die Einzelkomponente **erstes Erreichen einer anhaltenden  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,43; 0,63];  $p < 0,0001$ ). Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Zudem erreichten in der **DAPA-CKD Studie** signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC eine **Niereninsuffizienz im Endstadium bzw. ESRD** (HR [95 %-KI]: 0,644 [0,505; 0,822];  $p < 0,001$ ). Das Ergebnis entspricht einer 35,6%igen relativen Risikoreduktion. Die Verlangsamung, bzw. Vermeidung des Fortschreitens der Niereninsuffizienz in ein Endstadium ist von hoher Patientenrelevanz, da mit dem Nierenfunktionsverlust das Risiko für den frühzeitigen Tod signifikant erhöht wird und die Verschlechterung des Gesundheitszustandes häufig nur mittels chronischer Dialyse-Behandlung oder einer Nierentransplantation behandelt werden kann, was wiederum maßgeblich die Lebensqualität der betroffenen Patienten beeinflusst. Auf Basis der in der DAPA-CKD Studie gezeigten signifikanten Reduktion des Risikos für das Erreichen einer ESRD ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Auch in der **IPD Metaanalyse** konnte für die **Zeit bis zur ESRD** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (HR: 0,67 [0,54; 0,84];  $p = 0,0005$ ), was einer 33%igen relativen Risikoreduktion entspricht. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Entsprechend den Kriterien zur Definition einer ESRD wurde in der **DAPA-CKD Studie** auch die Zeit bis zu einer anhaltenden eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  bzw. bis zu einer chronischen Dialyse-Behandlung bzw. bis zum Erhalt eines Nierentransplants untersucht. Hinsichtlich des **Erreichens einer anhaltenden eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$**  zeigte sich in der DAPA-CKD Studie ein statistisch signifikanter Vorteil unter Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,505; 0,884];  $p = 0,004$ ). Dies entspricht einer 33,2%igen relativen Risikoreduktion und ergibt einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT.

Überdies konnte auch für die **Zeit zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung** in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,660 [0,485; 0,899];  $p = 0,008$ ) gezeigt werden. Dies entspricht einer 34%igen relativen Risikoreduktion für die Notwendigkeit einer chronischen Dialyse-Behandlung. Es ergibt sich auch hier ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen für die **Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants** konnte für diesen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden.

In der **IPD Metaanalyse** konnte für die Zeit bis zum **Erreichen einer anhaltenden eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$**  ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil unter Dapagliflozin + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,91];  $p = 0,0088$ ). Dies entspricht einer 31%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Auch für den Endpunkt Zeit bis zum **Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung** konnte in der **IPD Metaanalyse** ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gezeigt werden (HR: 0,68 [0,52; 0,90];  $p = 0,0074$ ). Dies entspricht einer 32%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Die Vermeidung der Verschlechterung der Nierenfunktion hin zu einem CKD-Stadium 4 oder CKD-Stadium 5 ist von hoher Patientenrelevanz, da damit das Auftreten schwerer Symptome sowie ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht. Für das **Erreichen eines CKD-Stadiums 4** konnte in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,636 [0,490; 0,825];  $p < 0,001$ ). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT im Sinne einer Verlangsamung der Krankheitsprogression. Für das **Erreichen eines CKD-Stadiums 5** konnte ebenfalls ein signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,700 [0,533; 0,919];  $p = 0,010$ ). Auch hier ergibt sich für die Verlangsamung der Krankheitsprogression ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Alle zusätzlich durchgeführten, unterstützenden Analysen in der DAPA-CKD Studie, insbesondere zur Veränderung der eGFR, sowie zur Veränderung der UACR und Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Wertes, zeigen gleichgerichtete, statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Dapagliflozin + SoC und bestätigen den eindeutigen Vorteil gegenüber Placebo + SoC in Bezug auf die Verbesserung der renalen Morbidität.

#### **Fazit Veränderung der renalen Morbidität**

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Veränderung der renalen Morbidität zeigt sich, dass im Vergleich zur zVT durch die Behandlung mit Dapagliflozin erstmalig eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei der direkten Behandlung der CKD nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse der DAPA-CKD Studie, sowie der IPD Metaanalyse verdeutlichen, dass nicht nur das Risiko für den frühzeitigen Tod durch die Behandlung mit Dapagliflozin + SoC signifikant reduziert werden kann, sondern auch die Progression der Erkrankung im Sinne einer fortschreitenden Verschlechterung der Nierenfunktion, verbunden mit einem erheblich reduzierten Risiko für eine Niereninsuffizienz im Endstadium mit Dialysepflicht und dem Bedarf einer Nierentransplantation, nachgewiesen werden konnte. Dies stellt eine bislang unerreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

In Bezug auf die **Verbesserung der renalen Morbidität** ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

## Kardiovaskuläre Morbidität

Aufgrund einer verringerten Nierenfunktion weisen CKD-Patienten ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, wie beispielsweise das Auftreten einer Herzinsuffizienz auf. In der Studie DAPA-CKD wurde die kardiovaskuläre Morbidität anhand des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts aus den Komponenten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod untersucht (die Ergebnisse der Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod wurden im Abschnitt zur Mortalität beschrieben).

In der **DAPA-CKD Studie** hatten unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC statistisch signifikant weniger Patienten ein Ereignis des **kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod** als unter Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,711 [0,549; 0,919];  $p = 0,009$ ). Das Ergebnis entspricht einer 28,9%igen relativen Risikoreduktion und einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für die Einzelkomponente **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,510 [0,343; 0,759];  $p < 0,001$ ). Dies entspricht einer 49%igen relativen Risikoreduktion. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz gehen mit einer solch starken Verschlechterung der Erkrankung einher, dass der Patient stationär behandelt werden muss. Sie stellen schwerwiegende Ereignisse dar, insbesondere da sie mit einer drastischen Verschlechterung der Symptomatik und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen. Die Vermeidung einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ist von hoher klinischer Relevanz und sollte bei CKD-Patienten vor dem Hintergrund der bereits deutlich verschlechterten Prognose vermieden werden. Auf Basis der signifikanten Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen aus der DAPA-CKD Studie ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** aus DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen den für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteil im Hinblick auf die kardiovaskuläre Morbidität. So zeigte sich für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des **kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod** (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,68; 0,85];  $p < 0,0001$ ) in der IPD Metaanalyse ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber der zVT. Dies entspricht einer 34%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Auch für die **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigte sich in der **IPD Metaanalyse** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,57; 0,78];  $p < 0,001$ ). Dies entspricht einer 33%igen relativen Risikoreduktion. Auch für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### **Fazit Veränderung der kardiovaskulären Morbidität**

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Veränderung der kardiovaskulären Morbidität zeigt sich, dass im Vergleich zur zVT durch die Behandlung mit Dapagliflozin eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer deutlichen Reduktion von kardiovaskulär bedingten Ereignissen nachgewiesen werden konnte. Dies ist in der vorliegenden Indikation besonders relevant, da etwa 50 % der Patienten mit CKD bereits vor der Progression in eine ESRD an kardiovaskulären Ereignissen versterben (8, 10-12).

In Bezug auf die **Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität** zeigen sich auf Basis der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie, sowie der IPD Metaanalyse konsistente Behandlungseffekte zugunsten von Dapagliflozin. In der Gesamtschau ergibt sich für die kardiovaskuläre Morbidität ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### **Gesamthospitalisierungen**

Aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion und der damit einhergehenden Komorbiditäten und Folgeerkrankungen ist bei CKD-Patienten das Risiko einer Hospitalisierung um das bis zu Dreifache erhöht (8). Hospitalisierungen stellen eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten in seinen alltäglichen Aktivitäten und damit seiner Lebensqualität dar. Die Vermeidung von Hospitalisierungen ist somit ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der CKD.

Für die **Gesamthospitalisierungen** zeigt sich in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,74; 0,93];  $p = 0,0011$ ). Es wird eine im Vergleich zur zVT deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt, somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamthospitalisierungen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC.

In der **IPD Metaanalyse** konnte für die **Gesamthospitalisierungen** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil unter Dapagliflozin + SoC gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,83; 0,93];  $p < 0,0001$ ). Dies entspricht einer 12%igen relativen Risikoreduktion. Für die IPD Metaanalyse ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### **Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS**

Bei der CKD handelt es sich um eine kontinuierlich fortschreitende Erkrankung. Das Therapieziel ist es die Progression der Niereninsuffizienz zu verlangsamen bzw. aufzuhalten und dadurch eine weitere Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes und eine Verschlechterung der belastenden Krankheitssymptome zu verhindern.

Gemessen anhand des EQ-5D VAS wurde in der **DAPA-CKD Studie** bei signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC eine **Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte** im Vergleich zu Patienten unter Behandlung mit Placebo + SoC beobachtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95%-KI]: 0,879 [0,794; 0,973];  $p = 0,012$ ). Aufgrund des progressiven Charakters der CKD verschlechtert sich der Gesundheitszustand der Patienten in der Regel kontinuierlich. Durch die Behandlung mit Dapagliflozin wird die Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgehalten, wodurch eine im Vergleich zur zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt wird. Hieraus ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### **Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0**

Ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der CKD ist es die Progression des Nierenfunktionsverlusts zu verlangsamen bzw. aufzuhalten und dadurch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine sich verschlechternde Symptomatik zu vermeiden. Die Symptomatik der chronischen Niereninsuffizienz geht in späten Stadien mit zum Teil schwerwiegenden Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von CKD-Patienten einher, wohingegen die frühen Stadien des Nierenfunktionsverlusts häufig auch symptomlos verlaufen können. In der DAPA-CKD Studie wurden die Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des krankheitsspezifischen KDQOL™-36 erhoben, welcher die physischen und mentalen Auswirkungen, die Krankheitslast der Niereninsuffizienz, sowie die Symptome, Probleme und die Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben, untersucht.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich für die **Verschlechterung der KDQOL™-36-Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ um mindestens 15 Punkte** ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil unter Dapagliflozin + SoC (RR [95%-KI]: 0,870 [0,766; 0,987];  $p = 0,030$ ). Mit 17,1 % (367 Patienten) haben signifikant weniger Patienten unter Dapagliflozin + SoC eine krankheitsbedingte Verschlechterung ihres alltäglichen Lebens berichtet als unter Placebo + SoC mit 19,6 % (422 Patienten). Der Unterschied von 15 Punkten stellt eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für die weiteren Domänen des KDQOL („Veränderung der PCS-Ausgangswerte“, „Veränderung der MCS-Ausgangswerte“, sowie „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“) konnte unter Dapagliflozin + SoC zudem eine im Vergleich zu Placebo weniger starke Verschlechterung um 15 Punkte gezeigt werden. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-80).

Die MMRM-basierte Auswertung der stetigen Veränderung des KDQOL zeigt über alle Domänen einen numerischen Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (Tabelle 4-81).

Dies zeigt, dass unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC die gesundheitsbezogene Lebensqualität von CKD-Patienten hinsichtlich der „**Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben**“ signifikant verbessert werden kann, und für weitere Domänen eine insgesamt längere Zeit mit erhaltener gesundheitsbezogener Lebensqualität ermöglicht wird.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KDQOL™-36 war nicht möglich, da in den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF der KDQOL™-36 nicht erhoben wurde.

### **Nebenwirkungen**

Um das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin in der Indikation CKD zu untersuchen, werden die im Rahmen der DAPA-CKD Studie und den supportiven Studien erhobenen unerwünschten Ereignisse (UE) herangezogen. In der **DAPA-CKD Studie** wurden bei den nicht-schwerwiegenden UE Ereignisse erfasst, die als UE von speziellem Interesse (UESI) eingestuft wurden, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, sowie UE, die zum Abbruch der Therapie oder zu einer Dosisreduktion führten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingestuft und dementsprechend die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens maximal als Hinweis eingestuft. Die Erfassung der schwerwiegenden UE (SUE) und UESI ist hiervon nicht betroffen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig eingestuft.

### **Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) - Gesamtraten**

Im Rahmen der **DAPA-CKD Studie** zeigte sich für die **Gesamtrate der UE** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,950 [0,904; 0,999]; p = 0,044). Das Ergebnis ist allerdings nicht klinisch relevant. Für die **schweren UE**, und die **Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch** geführt haben, zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die **Gesamtrate der SUE** zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,881 [0,803; 0,967]; p = 0,007). Dies entspricht einer 11,9%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Hinsichtlich der **Gesamtrate der SUE ohne krankheitsbezogene UE** konnte in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,883 [0,803; 0,970];  $p = 0,009$ ). Die Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die zusätzlich zu den ausschließlich positiven Effekten von Dapagliflozin hinsichtlich der Reduktion der Gesamtmortalität, sowie der renalen und kardiovaskulären Morbidität gezeigt wurde, stellt eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Hinsichtlich der **Gesamtrate von UE, die zum Tod geführt haben**, liegt in der **DAPA-CKD Studie** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,730 [0,543; 0,981];  $p = 0,036$ ). Dies entspricht einer 27%igen relativen Risikoreduktion. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** der DAPA-CKD Studie und der CKD-Patienten aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen die für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteile im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Für die **Gesamtrate der schweren UE** zeigte sich in der IPD Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC auf (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,87; 0,99];  $p = 0,0157$ ). Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Auch hinsichtlich der **Gesamtrate der SUE** konnte in der **IPD Metaanalyse** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,88; 0,96];  $p = 0,0002$ ). Analog zum Ergebnis der DAPA-CKD Studie ergibt sich hieraus ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für die **Gesamtrate an UE, die zum Tod geführt haben**, liegt in der **IPD Metaanalyse** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,72; 0,91];  $p = 0,0003$ ). Dies entspricht einer 19%igen relativen Risikoreduktion im Vergleich zum Kontrollarm an einem UE zu versterben. Für diesen Endpunkt ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)**

Neben den Gesamtraten wurden im Rahmen der **DAPA-CKD Studie** auch UE von besonderem Interesse erfasst. Für jegliche Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,429 [1,088; 1,876];  $p = 0,010$ ) sowie nicht-schwere Ereignisse des UESI „**Volumenmangels**“ (RR [95 %-KI]: 1,487 [1,123; 1,969];  $p = 0,005$ ) wurden in der DAPA-CKD Studie statistisch signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC beobachtet. Dieser Unterschied konnte nicht für die schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse des UESI Volumenmangels beobachtet werden. Demnach ist das Ergebnis als nicht klinisch relevant zu bewerten. Die **IPD Metaanalyse** zeigt für das UESI „**Volumenmangel**“ ebenfalls statistisch signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 1,20 [1,03; 1,39];  $p = 0,0213$ ). Auch hier zeigte sich der Unterschied lediglich für jegliche Ereignisse und nicht-schwere Ereignisse, während für die schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse des UESI Volumenmangels kein signifikanter Unterschied beobachtet wurde. Demnach ist das Ergebnis als nicht klinisch relevant zu bewerten.

Für das UESI „**renale Ereignisse**“ zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dapagliflozin + SoC und Placebo+ SoC (RR [95 %-KI]: 0,852 [0,688; 1,055];  $p = 0,142$ ). In der **IPD Metanalyse** konnte hingegen für das UESI „**renale Ereignisse**“ (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,74; 0,93];  $p = 0,0008$ ) ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden. Dies entspricht einer 17%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für das UESI „**schwere Hypoglykämien**“ zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,500 [0,264; 0,947];  $p = 0,030$ ). Dies entspricht einer 50%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Auch in der **IPD Metaanalyse** konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC für das UESI „**schwere Hypoglykämien**“ gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,60 [0,42; 0,85];  $p = 0,0047$ ), was einer 40%igen relativen Risikoreduktion und einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen entspricht**.

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit „**UE, die zu einer Amputation führten**“ und des Anteils an Patienten mit einer **diabetischen Ketoazidose** traten weder in der **DAPA-CKD Studie** noch in der **IPD Metaanalyse** statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Für das UESI „**Genitalinfektionen**“ wurden in der **IPD Metaanalyse** signifikant häufiger Ereignisse beobachtet (RR [95 %-KI]: 3,49 [2,33; 5,23];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied konnte jedoch nicht für die schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse beobachtet werden.

### **Auftreten von UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT**

In der **DAPA-CKD Studie** konnten hinsichtlich der UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin + SoC für die **SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“**, die **PT „Anämie“**, die **SOC „Herzerkrankungen“**, das **PT „Vorhofflimmern“**, das **PT „glomeruläre Filtrationsrate vermindert“**. In der **IPD Metaanalyse** konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin für die **SOC „Herzerkrankungen“**, die **SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“** und die **SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“** beobachtet werden.

Für die SOC und PT zu **schweren UE** konnten in der **DAPA-CKD Studie** keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden. In der **IPD Metaanalyse** wurde für die **SOC „Herzerkrankungen“ (schwere UE)** ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 0,86 [0,77; 0,96];  $p = 0,0054$ ). Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Bei den vollständig erfassten **SUE nach SOC und PT** zeigten sich im Rahmen der **DAPA-CKD Studie** ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + SoC für die folgenden Endpunkte:

- **SOC „Herzerkrankungen“** (RR [95 %-KI]: 0,703 [0,566; 0,875];  $p = 0,001$ ). Dies entspricht einer 29,7%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **PT „Pneumonie“** (RR [95 %-KI]: 0,621 [0,411; 0,937];  $p = 0,022$ ). Dies entspricht einer 37,9%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“** (RR [95 %-KI]: 0,587 [0,406; 0,847];  $p = 0,004$ ). Dies entspricht einer 41,3%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“** (RR [95 %-KI]: 0,748 [0,587; 0,954];  $p = 0,019$ ). Dies entspricht einer 25,2%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** der DAPA-CKD Studie und der CKD-Patienten aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen die für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteile hinsichtlich der **SUE nach SOC und PT**. Auch in der IPD Metaanalyse zeigten sich ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + SoC für die folgenden SOC und PT (es werden nur Ergebnisse aufgeführt, bei denen eine hinreichende Homogenität ( $p > 0,05$ ) zwischen den Studien in der IPD Metaanalyse vorlag):

- **PT „Herzinsuffizienz“** (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,64; 0,88]; p = 0,0004). Dies entspricht einer 25%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“** (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,78; 0,96]; p = 0,0064). Dies entspricht einer 13%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **PT „Pneumonie“** (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,65; 0,97]; p = 0,0249). Dies entspricht einer 20%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“** (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,60; 0,87]; p = 0,0006). Dies entspricht einer 28%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“** (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,62; 0,86]; p = 0,0001). Dies entspricht einer 27%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **PT „Akute Nierenschädigung“** (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,61; 0,99]; p = 0,0453). Dies entspricht einer 22%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“** (RR [95 %-KI]: 0,71 [0,58; 0,86]; p = 0,0006). Dies entspricht einer 29%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“** (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,67; 0,98]; p = 0,0284). Es ergibt sich **ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Ergebnisse der Sicherheitsanalysen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

### **Gesamtfazit zur Sicherheit**

Die **DAPA-CKD Studie** sowie die **IPD Metaanalyse** zeigen für eine Vielzahl von Endpunkten aus der Kategorie UE signifikante und klinisch relevante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin + SoC. Das Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens ist dabei in vielen Fällen mindestens beträchtlich. Insbesondere für die SUE und schweren UE zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin. Betrachtet man die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial, so zeigen sich beträchtliche Vorteile bei den Gesamtraten der SUE, der Gesamtrate an UE, die zum Tod geführt haben, dem UESI „schwere Hypoglykämien“, sowie einer Reihe von SUE nach SOC und PT, insbesondere das SOC „Herzerkrankungen“, das SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, das SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, sowie das PT „Pneumonie“. Für die IPD Metaanalyse konnte zusätzlich ein Vorteil hinsichtlich der SUE für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, für das PT „Herzinsuffizienz“, für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und für das PT „akute Nierenschädigung“ gezeigt werden.

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich ist und im Einklang mit früheren Ergebnissen aus Studien mit Dapagliflozin steht. Aufgrund der relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der UE, sowohl auf Basis der Ergebnisse der **DAPA-CKD Studie** als auch der **IPD Metaanalyse** der DAPA-CKD Studie und der CKD-Patienten aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** zeigen keine relevanten Effektunterschiede in den bewerteten Subgruppen. Belege für eine Interaktion treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

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

In der **DAPA-CKD Studie** zeigte sich hinsichtlich der **Reduktion der Gesamtmortalität** ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit Dapagliflozin, dessen Ausmaß als erheblicher Zusatznutzen einzustufen ist. Mit Dapagliflozin steht erstmals eine direkt zur Behandlung der CKD zugelassene Therapieoption mit einem deutlichen Überlebensvorteil zur Verfügung.

Zudem zeigen sich erhebliche Vorteile bei den **renalen Morbiditätsendpunkten** der **DAPA-CKD Studie** aus  $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod bzw. Tod jeglicher Ursache bzw. unter Ausschluss kardiovaskulärer Mortalität, sowie für das Erreichen einer ESRD inkl. der Subkategorien anhaltende eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und chronische Dialyse-Behandlung, sowie für die  $\geq 50\%$ ige Reduzierung der eGFR, und Erreichen des CKD-Stadiums 4 und 5. Auch hinsichtlich der **kardiovaskulären Morbidität**, operationalisiert durch den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, sowie den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod, konnte ein signifikanter Vorteil von erheblichem Ausmaß zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden.

Die in der **DAPA-CKD Studie** und **IPD Metaanalyse** gezeigte erhebliche Reduktion der renalen und kardiovaskulären Morbidität durch Dapagliflozin ist insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und Therapiesituation hervorzuheben. Die progressive Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht das Risiko für den frühzeitigen Tod signifikant und kann bei CKD-Patienten überdies zu schwerwiegenden Symptomen führen, die wiederum lebensbedrohlich für den Patienten sein können. Insbesondere das Fortschreiten der Erkrankung zur ESRD mit Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) erhöht das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse sowie an diesen zu versterben (6-8). Bislang waren keine Therapien für die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, zugelassen, die zu einer zufriedenstellenden Verlangsamung der Krankheitsprogression bzw. deutlichen Reduktion der Mortalität führen. Mit Dapagliflozin steht erstmals eine prognoseverbessernde Therapieoption mit Überlebensvorteil zur Verfügung, für die im Rahmen der Zulassungsstudie DAPA-CKD eine bislang unerreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich der Gesamtmortalität, sowie der renalen und kardiovaskulären Morbidität nachgewiesen wurde.

Im Einklang mit Ergebnissen aus früheren Studien ist die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich. In der Gesamtschau der UE der **DAPA-CKD Studie**, sowie der **IPD Metaanalyse** aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Patienten aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF, zeigen sich überwiegend Vorteile für Dapagliflozin gegenüber der zVT, insbesondere für SUE, UE, die zum Tod geführt haben, sowie für einige UESI und SUE nach SOC und PT. Auch die Ergebnisse der Sicherheitsanalysen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

Insgesamt ist festzuhalten, dass auf Basis der Ergebnisse der **DAPA-CKD Studie**, sowie der **IPD Metaanalyse** aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Patienten, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der Niereninsuffizienz erhalten, durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin von einer erheblichen Reduktion der Gesamtsterblichkeit profitieren. Auch die Krankheitsprogression verlangsamt sich, was sich in der DAPA-CKD Studie neben dem Effekt auf die Mortalität insbesondere auch in einem signifikant geringeren Risiko des Erreichens einer ESRD, sowie von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, welche ihrerseits auch wieder prognoseverschlechternd sind, manifestiert. In der DAPA-CKD Studie konnte überdies eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich der Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (gemessen anhand des EQ-5D VAS), sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des KDQOL™-36) unter Dapagliflozin gezeigt werden. Unter Dapagliflozin wurden außerdem seltener unerwünschte Ereignisse, vor allem deutlich weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, beobachtet. In der Gesamtschau konnte durch die **DAPA-CKD Studie** gezeigt werden, dass der Vielzahl von Vorteilen keine klinisch relevanten Nachteile entgegenstehen. Die Ergebnisse der DAPA-CKD Studie werden durch die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigt.

Durch die Behandlung mit Dapagliflozin kann eine nachhaltige und in der vorliegenden Indikation bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierlevanten Nutzens durch eine relevante Verringerung der Gesamtmortalität, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik, ein verbesserter allgemeiner Gesundheitszustand und eine verbesserte Lebensqualität, sowie eine bedeutsame Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen gezeigt werden. Mit Dapagliflozin steht damit nicht nur eine Therapie mit Überlebensvorteil, sondern auch eine neue prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung. Für die Behandlung der CKD mit Dapagliflozin ergibt sich im Vergleich zur zVT insgesamt **ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4-273: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	Erheblich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage 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

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>19</sup>, Molenberghs 2010<sup>20</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

<sup>19</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>20</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>21</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>22</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend

---

<sup>21</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>22</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020.
2. AstraZeneca. Studienbericht - D169AC00001: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). 2020.
3. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie D169AC00001 (DAPA-CKD). 2021.
4. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
5. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen zur IPD Metaanalyse der Studien DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF. 2021.
6. Meisinger C, Döring A, Löwel H. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *European Heart Journal*. 2006;27(10):1245-1250.
7. Beck H, Titze SI, Hübner S, Busch M, Schlieper G, Schultheiss UT, et al. Heart failure in a cohort of patients with chronic kidney disease: the GCKD study. *PloS one*. 2015;10(4):e0122552.
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-1305.
9. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs*. 2020;80(8):797.
10. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-1304.
11. Lovre D, Shah S, Sihota A, Fonseca VA. Managing diabetes and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2018;47(1):237-257.
12. Sud M, Tangri N, Pintilie M, Levey AS, Naimark DMJ. Progression to Stage 4 chronic kidney disease and death, acute kidney injury and hospitalization risk: a retrospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;31(7):1122-1130.

13. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: August 2021). 2021.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung (2016-B-070) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. 2016.
15. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie: Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. 2019.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion (Beratungsanforderung 2016-B-070) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. 2021.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 15. Oktober 2020. 2021.
18. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010.
19. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan zu den statistischen Nachberechnungen der Studie DAPA-CKD. 2021.
20. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan zu den statistischen Nachberechnungen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 sowie der dazugehörigen IPD-Metaanalyse. 2021.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). 2019.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Bericht Nr. 820 - Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) - Dossierbewertung. 2019.
23. Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. Deutsches Ärzteblatt International. 2009;106(51-52):849-854.
24. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. The Lancet. 2012;379(9811):165-180.
25. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Konsultationsfassung. 2020.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung (2020-B-245) Verinurad und Allopurinol zur Verzögerung der Progression der Niereninsuffizienz. 2020.
27. Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, de Zeeuw D. Is Doubling of Serum Creatinine a Valid Clinical ‘Hard’ Endpoint in Clinical Nephrology Trials? *Nephron Clinical Practice*. 2011;119(3):c195-c199.
28. Schneider C, Coll B, Jick SS, Meier CR. Doubling of serum creatinine and the risk of cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Clinical Epidemiology*. 2016;8:177-184.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin. 2016.
30. Romero-González G, Ravassa S, González O, Lorenzo I, Rojas MA, García-Trigo I, et al. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action. *Nefrología*. 2020;40(3):223-236.
31. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(7):2034-2047.
32. Ahmed A, Campbell RC. Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2008;4(4):387-399.
33. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2019;95(6):1304-1317.
34. Robert Koch-Institut, Löwel H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 33: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. 2006.
35. Nolte C, Müller-Nordhorn J, Jungehülsing G, Rossnagel K, Reich A, Klein M, et al. Symptome, Risikofaktoren und Ätiologie von transitorisch ischämischer Attacke und Schlaganfall. *Der Nervenarzt*. 2005;76(10):1231-1238.
36. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz (2020-12-01-D-613)). 2020 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/>].
37. Häussler B, Klein S, Hagenmeyer E-G. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: DE d, editor. *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 1-13.

38. Kellerer M, Häring H. Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HU GB, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H, editor. Diabetologie in Klinik und Praxis. 5. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 68-69.
39. Manuel DG, Schultz SE. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996–1997. *Diabetes Care*. 2004;27(2):407-414.
40. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature clinical practice Endocrinology & Metabolism*. 2008;4(8):444-452.
41. Gonick HC, Kleeman CR, Rubini ME, Maxwell MH. Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1971;261(5):281-290.
42. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(1):90-100.
43. Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2017;24(5):315-318.
44. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(12):1156-1162.
45. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(1):c8-16.
46. Alscher MD. Hyper- und Hypokaliämien–„the silent killer“. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2016;141(21):1531-1536.
47. Brunk J, Steinhoff J. Spezielle Geriatrie: 13 Nephrologie, Wasser- und Elektrolythaushalt, 13.7 Kaliumhaushalt. In: Willkomm M, editor. *Praktische Geriatrie: Klinik-Diagnostik-Interdisziplinäre Therapie*: Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio; 2013. p. 225.
48. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European Journal of Health Economics*. 2005;6(2):124-130.
49. Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-related quality of life impacts mortality but not progression to end-stage renal disease in pre-dialysis chronic kidney disease: a prospective observational study. *PloS one*. 2016;11(11):e0165675.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet). 2016.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib. 2017.
52. Chao S, Yen M, Lin TC, Sung JM, Wang MC, Hung SY. Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life-36 Questionnaire (KDQOL-36™). *Western Journal of Nursing Research*. 2016;38(8):1067-1082.
53. Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, Hays RD. Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States. *American Journal of Kidney Diseases: The official Journal of the National Kidney Foundation*. 2018;71(4):461-468.
54. Ricardo AC, Hacker E, Lora CM, Ackerson L, DeSalvo KB, Go A, et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 (KDQOL-36) US Spanish and English versions in a cohort of Hispanics with chronic kidney disease. *Ethnicity & Disease*. 2013;23(2):202-209.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Abnahme des Abschlussberichts der Institution nach § 137a SGB V (a. F.): Entwicklung eines sektorenübergreifenden Qualitätssicherungsverfahrens zur Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen. 2016.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Etelcalcetid. 2017.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumasiran (Hyperoxalurie (2021-01-01-D-622)). 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/639/>].
58. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Quality of Life Research*. 1994;3(5):329-338.
59. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*. 1996;34(3):220-233.
60. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan zu den statistischen Nachberechnungen der IPD-Metanalyse der Studien DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF. 2021.
61. Deeks JJ, Higgins JP. Statistical algorithms in Review Manager 5 on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration. 2010.
62. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Erneute Nutzenbewertung § 14: Diabetes mellitus Typ 2 (2019-07-01-D-461)). 2019 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/>].

63. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(2):274-282.
64. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-1446.
65. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrology Dialysis Transplant*. 2020;35(10):1700-1711.
66. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31.
67. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;143(5):438-448.
68. Heerspink HJL, Sjoström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *European Heart Journal*. 2021;42(13):1216-1227.
69. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney International*. 2021.
70. Pollock C, Stefansson B, Reyner D, Rossing P, Sjoström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2019;7(6):429-441.
71. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2018;20(11):2532-2540.
72. Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, Cain VA, Sjoström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetologia*. 2016;59(9):2036-2039.
73. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycaemic control. *Kidney International*. 2014;85(4):962-971.

74. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink H, Cahn A, et al. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2021.
75. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Bohm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298-309.
76. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). 2020.
77. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). 2017.
78. AstraZeneca AB. WHO ICTRP: A study to evaluate if dapagliflozin can prevent the gradual loss of kidney function and improve survival for patients with chronic kidney disease (DAPA-CKD). 2020.
79. Astrazeneca Peru SA. WHO ICTRP: A STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON RENAL OUTCOMES AND CARDIOVASCULAR MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (DAPA-CKD). 2021.
80. AstraZeneca. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease Dapa-CKD. 2020.
81. AstraZeneca KK. WHO ICTRP: Dapa-CKD. 2020.
82. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: 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 (DELIGHT). 2019.
83. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 combination with saxagliptin in CKD3 patients with type 2 diabetes mellitus and albuminuria treated with ACEi or ARB (DELIGHT). 2015.
84. AstraZeneca. WHO ICTRP: DELIGHT. 2019.
85. AstraZeneca AB. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin and dapagliflozin in combination with saxagliptin in type 2 diabetes with kidney disease (DELIGHT). 2018.
86. AstraZeneca. WHO ICTRP: 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 (DELIGHT). 2020.

87. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes (DERIVE). 2018.
88. AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Mellitus and Moderate Renal Impairment (CKD 3A)who have Inadequate Glycemic Control (DERIVE). 2015.
89. AstraZeneca. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes (DERIVE). 2020.
90. AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment (MB102029). 2017.
91. Bristol-Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2 Trial to Evaluate the Glycemic Efficacy, Renal Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment Who Have Inadequate Glycemic Control (MB102029). 2008.
92. Bristol Myers Squibb Company. WHO ICTRP: Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment (MB102029). 2021.
93. AstraZeneca. WHO ICTRP: Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment (MB102029). 2017.
94. Bristol-Myers Squibb International Corporation. WHO ICTRP: 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 WhoHave Inadequate Glycemic Control (MB102029). 2012.
95. Bristol-Myers Squibb. Dapagliflozin Study MB102019 Synopsis - Nächträgliche wesentliche Prüfplanänderungen / Relevant Protocol Amendments - Study Centers. 2010.
96. AstraZeneca. Studienbericht - D1693C00001: 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 (DECLARE-TIMI 58). 2018.
97. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). 2019.
98. AstraZeneca. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 (DECLARE-TIMI 58). 2013.

99. AstraZeneca AB. WHO ICTRP: 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 (DECLARE-TIMI 58). 2021.
100. Bajaj HS, Raz I, Mosenzon O, Murphy SA, Rozenberg A, Yanuv I, et al. Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2020;22(7):1122-1131.
101. Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, Mosenzon O, Bhatt DL, Leiter LA, et al. Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation*. 2020;142(8):734-747.
102. Atac BS. Study Design, Population, and Key Outcomes of DECLARE-TIMI 58 Compared With Other Cardiovascular Outcomes Trials for Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. 2019;68(1).
103. Cahn A, Raz I, Leiter LA, Mosenzon O, Murphy SA, Goodrich EL, et al. Cardiovascular, Renal, and Metabolic Outcomes of Dapagliflozin Versus Placebo in a Primary Cardiovascular Prevention Cohort: Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1159-1167.
104. Cahn A, Wiviott SD, Mosenzon O, Murphy SA, Goodrich EL, Yanuv I, et al. Cardiorenal outcomes with dapagliflozin by baseline glucose-lowering agents: Post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021;23(1):29-38.
105. Cahn A, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Murphy SA, Yanuv I, et al. Safety of dapagliflozin in a broad population of patients with type 2 diabetes: Analyses from the DECLARE-TIMI 58 study. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2020;22(8):1357-1368.
106. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):468-475.
107. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(22):2516-2527.
108. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-2536.
109. McEwan P, Morgan AR, Boyce R, Bergenheim K, Gause-Nilsson IAM, Bhatt DL, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin in treating high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: An economic evaluation using data from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021;23(4):1020-1029.

110. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2019;7(8):606-617.
111. O'Donoghue ML, Kato ET, Mosenzon O, Murphy SA, Cahn A, Herrera M, et al. The efficacy and safety of dapagliflozin in women and men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2021.
112. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2018;20(5):1102-1110.
113. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *American Heart Journal*. 2018;200:83-89.
114. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357.
115. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141(15):1227-1234.
116. AstraZeneca. Studienbericht - D1699C00001: 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 (DAPA-HF). 2019.
117. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF). 2020.
118. AstraZeneca. ClinicalTrialsRegister.eu: Study to evaluate if dapagliflozin treatment is effective in patients with heart failure by reducing the number of hospitalizations and urgent visits due to heart failure, and by reducing the risk of death (DAPA-HF). 2016.
119. AstraZeneca AB. WHO ICTRP: Study to evaluate if dapagliflozin treatment is effective in patients with heart failure by reducing the number of hospitalizations and urgent visits due to heart failure, and by reducing the risk of death (DAPA-HF). 2019.
120. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, Murphy SA, Verma S, Inzucchi SE, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2021;6(5):499-507.
121. Butt JH, Docherty KF, Petrie MC, Schou M, Kosiborod MN, O'Meara E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiology*. 2021.

122. Butt JH, Nicolau JC, Verma S, Docherty KF, Petrie MC, Inzucchi SE, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2021.
123. Dewan P, Solomon SD, Jhund PS, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(7):1247-1258.
124. Dewan P, Docherty KF, Bengtsson O, de Boer RA, Desai AS, Drozd J, et al. Effects of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction, and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of DAPA-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2020.
125. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, Bengtsson O, Inzucchi SE, Kober L, et al. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2021.
126. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, Bengtsson O, Bohm M, de Boer RA, et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. *Circulation*. 2020;142(17):1623-1632.
127. Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, et al. Effect of Dapagliflozin in DAPA-HF According to Background Glucose-Lowering Therapy. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2878-2881.
128. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *European Heart Journal*. 2020;41(25):2379-2392.
129. Gasparyan SB, Folkvaljon F, Bengtsson O, Buenconsejo J, Koch GG. Adjusted win ratio with stratification: Calculation methods and interpretation. *Statistical Methods in Medical Research*. 2021;30(2):580-611.
130. Inzucchi SE, Docherty KF, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021;44(2):586-594.
131. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Belohlavek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation*. 2020;142(11):1040-1054.
132. McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Bohm M, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):2147-2156.
133. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141(2):100-111.

134. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(5):665-675.
135. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1402-1411.
136. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
137. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-99.
138. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353-1368.
139. Serenelli M, Bohm M, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *European Heart Journal*. 2020;41(36):3402-3418.
140. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, Bohm M, de Boer RA, Docherty KF, et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Failure*. 2021;9(4):254-264.
141. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Kober L, Kosiborod MN, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Failure*. 2020;8(10):811-818.
142. AstraZeneca. Studienbericht - D1690C00023: An Exploratory Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacodynamics of Dapagliflozin and Dapagliflozin in Combination with Saxagliptin in CKD Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Albuminuria Treated with ACEi or ARB (DELIGHT). 2019.
143. AstraZeneca. Studienbericht - D1690C00024: A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase III Study to Evaluate the Glycaemic Efficacy and Renal Safety of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment (CKD 3A) Who Have Inadequate Glycaemic Control (DERIVE). 2018.

144. AstraZeneca. Studienbericht - MB102029: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 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 (week 24). 2010.
145. AstraZeneca. Studienbericht - MB102029: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 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 (week 104). 2011.
146. AstraZeneca. Studienbericht (Erratum) - MB102029: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 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 (week 24). 2012.
147. AstraZeneca. Studienbericht (Erratum) - MB102029: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 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 (week 104). 2012.
148. AstraZeneca. Studienprotokoll - D169AC00001: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). 2016.
149. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG2). Studienbericht "A Real-World, Observational, Retrospective Cohort Study – the Dapagliflozin (DAPA-CKD) Applicability Study in Chronic Kidney Disease". 2021.
150. American Diabetes Association (ADA). 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care. 2019;42(Supplement 1):S103-S123.
151. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2012;2(4):1-64.
152. KDIGO. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International Supplements. 2017;7(1):1-60.
153. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2020;98(45):1-120.
154. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2021;99(35):1-92.

155. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan - D169AC00001: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). 2017.
156. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie D1693C00001 (DECLARE-TIMI 58). 2021.
157. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie D1699C00001 (DAPA-HF). 2021.
158. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. Therapy of type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019;127(S 01):S73-S92.
159. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221-228.
160. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie: Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. 2018.
161. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney International*. 2021;99(3):750-762.
162. Xie Y, Bowe B, Gibson AK, McGill JB, Maddukuri G, Al-Aly Z. Clinical Implications of Estimated Glomerular Filtration Rate Dip Following Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Initiation on Cardiovascular and Kidney Outcomes. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(11):e020237.
163. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie D1690C00023 (DELIGHT). 2021.
164. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie D1690C00024 (DERIVE). 2021.
165. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie MB102029. 2021.
166. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen zur IPD Metaanalyse der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029. 2021.
167. AstraZeneca. Studienprotokoll - D1693C00001: 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 (DECLARE-TIMI 58). 2012.

168. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan - D1693C00001: 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 (DECLARE-TIMI 58). 2012.
169. AstraZeneca. Studienprotokoll - D1699C00001: 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 (DAPA-HF). 2016.
170. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan - D1699C00001: 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 (DAPA-HF). 2017.
171. AstraZeneca. Studienprotokoll - D1690C00023: An Exploratory Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacodynamics of Dapagliflozin and Dapagliflozin in Combination with Saxagliptin in CKD Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Albuminuria Treated with ACEi or ARB (DELIGHT). 2015.
172. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan - D1690C00023: An Exploratory Phase II/III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacodynamics of Dapagliflozin and Dapagliflozin in Combination with Saxagliptin in CKD Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Albuminuria Treated with ACEi or ARB (DELIGHT). 2018.
173. AstraZeneca. Studienprotokoll - D1690C00024: A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase III Study to Evaluate the Glycaemic Efficacy and Renal Safety of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment (CKD 3A) Who Have Inadequate Glycaemic Control (DERIVE). 2015.
174. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan - D1690C00024: A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase III Study to Evaluate the Glycaemic Efficacy and Renal Safety of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment (CKD 3A) Who Have Inadequate Glycaemic Control (DERIVE). 2017.
175. AstraZeneca. Studienprotokoll - MB102029: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 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 (MB102029). 2009.
176. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan - MB102029: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Randomized, Phase 2/3 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 (MB102029). 2010.

177. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451-455.

178. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT GS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5102011*.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>23</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Dapagliflozin.mp.	1.279
2	(Forxiga* or Farxiga*).mp.	84
3	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	37
4	Edistride*.mp.	0
5	"(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol".mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.284
7	exp Kidney Failure, Chronic/	4.784
8	exp Renal Insufficiency, Chronic/	6.975
9	(kidney adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	28.624
10	(renal adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	21.681
11	nephropath*.mp.	8.144
12	CKD.ti,ab.	6.184
13	(end-stage adj4 (renal or kidney) adj4 (disease* or failure*)).mp.	5.404
14	ESRD.ti,ab.	2.219
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	45.077
16	6 and 15	192
17	remove duplicates from 16	<b>105</b>

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- (177) und Cochrane-Filter (178)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Dapagliflozin.mp.	1.697
2	(Forxiga* or Farxiga*).mp.	38
3	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	9
4	Edistride*.mp.	1
5	"(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol".mp.	2
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.700
7	exp Kidney Failure, Chronic/	95.949
8	exp Renal Insufficiency, Chronic/	120.723
9	(kidney adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	264.931
10	(renal adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	216.334
11	nephropath*.mp.	73.729
12	CKD.ti,ab.	32.978
13	(end-stage adj4 (renal or kidney) adj4 (disease* or failure*)).mp.	46.291
14	ESRD.ti,ab.	16.765
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	421.669
16	6 and 15	304
17	randomized controlled trial.pt.	535.160
18	controlled clinical trial.pt.	94.241
19	randomi#ed.ab.	627.001
20	placebo.ab.	219.100
21	clinical trials as topic.sh.	196.411
22	randomly.ab.	360.103
23	trial.ti.	242.295
24	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	1.415.098
25	exp animals/ not humans.sh.	4.851.120
26	24 not 25	1.304.341
27	randomized controlled trial.pt.	535.160
28	randomi#ed.mp.	944.154

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- (177) und Cochrane-Filter (178)	
29	placebo*.mp.	240.632
30	27 or 28 or 29	1.016.125
31	16 and 26	130
32	16 and 30	122
33	31 or 32	135
34	limit 33 to (english or german)	132
<b>35</b>	<b>remove duplicates from 34</b>	<b>131</b>

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong-Filter (177)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp dapagliflozin/	4.617
2	Dapagliflozin.mp.	4.926
3	(Forxiga* or Farxiga*).mp.	217
4	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	42
5	Edistride*.mp.	5
6	"(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol".mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	4.935
8	exp chronic kidney disease/	111.861
9	(kidney adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	524.498
10	(renal adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	293.401
11	nephropath*.mp.	112.396
12	CKD.ti,ab.	62.048
13	(end-stage adj4 (renal or kidney) adj4 (disease* or failure*)).mp.	83.761
14	ESRD.ti,ab.	30.155
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	674.028
16	7 and 15	1.163
17	random*.tw.	1.679.234
18	placebo*.mp.	476.948
19	double-blind*.tw.	221.272
20	17 or 18 or 19	1.941.262
21	16 and 20	520
22	21 not Medline.cr.	511
23	limit 22 to (english or german)	508
<b>24</b>	<b>remove duplicates from 23</b>	<b>402</b>

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

<b>Datenbankname</b>	Duplikatentfernung in den Datenbanken <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , MEDLINE und EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Suchfilter gemäß <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , MEDLINE und EMBASE	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Dapagliflozin.mp.	7.902
2	(Forxiga* or Farxiga*).mp.	339
3	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	88
4	Edistride*.mp.	6
5	"(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol".mp.	2
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	7.919
7	exp Kidney Failure, Chronic/	212.594
8	exp Renal Insufficiency, Chronic/	239.559
9	(kidney adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	818.053
10	(renal adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	531.416
11	nephropath*.mp.	194.269
12	CKD.ti,ab.	101.210
13	(end-stage adj4 (renal or kidney) adj4 (disease* or failure*)).mp.	135.456
14	ESRD.ti,ab.	49.139
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1.140.774
16	6 and 15 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2021> Embase <1974 to 2021 June 24> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ver.	1.659 192 1163 304
17	randomized controlled trial.pt.	1.056.348
18	controlled clinical trial.pt.	186.376
19	randomi#ed.ab.	2.252.950
20	placebo.ab.	836.923
21	clinical trials as topic.sh.	229.693
22	randomly.ab.	1.111.861
23	trial.ti.	927.156
24	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	4.243.157

<b>Datenbankname</b>	Duplikatentfernung in den Datenbanken <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , MEDLINE und EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Suchfilter gemäß <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , MEDLINE und EMBASE	
25	exp animals/ not humans.sh.	32.115.290
26	24 not 25	2.708.637
27	randomized controlled trial.pt.	1.056.348
28	randomi#ed.mp.	3.278.002
29	placebo*.mp.	1.061.572
30	27 or 28 or 29	3.815.738
31	16 and 26	298
32	16 and 30	885
33	31 or 32	898
34	limit 33 to (english or german) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2021> Embase <1974 to 2021 June 24> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ver...	847 129 586 132
35	exp dapagliflozin/	4.617
36	Dapagliflozin.mp.	7.902
37	(Forxiga* or Farxiga*).mp.	339
38	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	88
39	Edistride*.mp.	6
40	"(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol".mp.	2
41	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	7.919
42	exp chronic kidney disease/	239.559
43	(kidney adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	818.053
44	(renal adj4 (disease* or disorder* or insufficienc* or failure*)).mp.	531.416
45	nephropath*.mp.	194.269
46	CKD.ti,ab.	101.210
47	(end-stage adj4 (renal or kidney) adj4 (disease* or failure*)).mp.	135.456
48	ESRD.ti,ab.	49.139
49	42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48	1.140.774

<b>Datenbankname</b>	Duplikatentfernung in den Datenbanken <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , MEDLINE und EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Suchfilter gemäß <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , MEDLINE und EMBASE	
50	41 and 49	1.659
51	random*.tw.	3.961.574
52	placebo*.mp.	1.061.572
53	double-blind*.tw.	634.040
54	51 or 52 or 53	4.462.020
55	50 and 54	807
56	55 not Medline.cr.	798
57	limit 56 to (english or german) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2021> Embase <1974 to 2021 June 24> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ver...	752 127 508 117
58	16 use cctr EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2021>	192 192
59	34 use ppezv Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ver...	132 132
60	57 use oomezd Embase <1974 to 2021 June 24>	508 508
61	58 or 59 or 60 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2021> Embase <1974 to 2021 June 24> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ver...	832 192 508 132
62	remove duplicates from 61 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2021> Embase <1974 to 2021 June 24> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ver...	638 105 402 131
63	58 and 62 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <May 2021>	105 105
64	59 and 62	131

<b>Datenbankname</b>	Duplikatentfernung in den Datenbanken <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , MEDLINE und EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	25.06.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Suchfilter gemäß <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , MEDLINE und EMBASE	
	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ver...	131
65	60 and 62	402
	Embase <1974 to 2021 June 24>	402

**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/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	28.06.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	DAPAGLIFLOZIN OR FORXIGA OR FARXIGA OR BMS-512148 OR BMS512148 OR (BMS 512148) OR EDISTRIDE [ <i>Other Terms</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>351</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	28.06.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	DAPAGLIFLOZIN OR FORXIGA OR FARXIGA OR BMS-512148 OR BMS512148 OR (BMS 512148) OR EDISTRIDE [ <i>SearchTerm</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>108</b>

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	28.06.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(BMS AND 512148) OR DAPAGLIFLOZIN OR FORXIGA OR FARXIGA OR BMS-512148 OR BMS512148 OR EDISTRIDE [ <i>SearchTerm</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>556</b>

<b>Studienregister</b>	Webseite des G-BA
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.g-ba.de/">https://www.g-ba.de/</a>
<b>Datum der Suche</b>	29.06.2021
<b>Suchstrategie</b>	DAPAGLIFLOZIN OR FORXIGA OR FARXIGA OR BMS-512148 OR BMS512148 OR (BMS 512148) OR EDISTRIDE [ <i>Allgemeines Suchfeld</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>131</b>

<b>Studienregister</b>	Datenbankinformation AMIce Arzneimittel
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/datenbankinformation-amis-oeffentlicher-teil-arzneimittel/">https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/datenbankinformation-amis-oeffentlicher-teil-arzneimittel/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2021
<b>Suchstrategie</b>	DAPAGLIFLOZIN OR FORXIGA OR FARXIGA OR BMS-512148 OR BMS512148 OR (BMS 512148) EDISTRIDE [ <i>Arzneimittelname OR Stoffname</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>72</b>

<b>Studienregister</b>	Suchportal der European Medicines Agency
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	29.06.2021
<b>Suchstrategie</b>	DAPAGLIFLOZIN OR FORXIGA OR FARXIGA OR XIGDUO OR BMS-5121481 OR BMS5121481 OR EDISTRIDE [ <i>Product name and active substance name/INN</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>1</b>

#### **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

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Hussein N, Abdelrahman F, Khedr A, Aref H, Halawa MR, M EL. Value of Sodium Glucose co Transporter 2 Inhibitor Versus Traditional Medication In Microalbuminuric Diabetic Patients. Curr Diabetes Rev. 2020.	Endpunkte
2	Ivanov D, Bevzenko T, Kushnirenko S, Rotova S, Taran O, Ivanova M. USE OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITOR IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS FREE CHRONIC KIDNEY DISEASE 2-3A STAGES: 1 YEAR OF EXPERIENCE. 2019.	Publikationstyp
3	Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L. The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. J Nephrol. 2016;29(3):391-400.	Publikationstyp
4	Marx N, Floege J. Dapagliflozin, advanced chronic kidney disease, and mortality: new insights from the DAPA-CKD trial. Eur Heart J. 2021;42(13):1228-1230.	Publikationstyp
5	McMurray J, Wheeler DC, Stefansson B, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, et al. Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). 2020.	Publikationstyp
6	Patoulas D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Imprialos K, Doumas M. Meta-analysis of Dedicated Renal Outcome Trials Assessing the Cardio-renal Efficacy of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors in Patients With Chronic Kidney Disease and Albuminuria. Am J Cardiol. 2021;138:116-118.	Publikationstyp
7	Sarafidis P, Ortiz A, Ferro CJ, Halimi JM, Kreutz R, Mallamaci F, et al. Sodium--glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and nondiabetic chronic kidney disease: a new era has already begun. J Hypertens. 2021;39(6):1090-1097.	Publikationstyp
8	Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2019;21(5):1237-1250.	Publikationstyp

**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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT03313752	Andrea Giaccari Catholic University of the Sacred Heart. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibition on Myocardial Insulin Sensitivity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313752">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313752</a>	Population
2	NCT04923295	An-Najah National University. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: The Effect of Dapagliflozin on Ultrafiltration Among Peritoneal Dialysis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923295</a>	Studientyp
3	NCT04385589	Assiut University. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Diabetic Patients (Type 2) With Decompensated Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385589</a>	Population
4	NCT00538174	AstraZeneca. 2015 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Phase I Multiple-Ascending Dose (Japan). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538174</a>	Studiendauer
5	NCT01662999	AstraZeneca. 2015 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662999</a>	Population
6	NCT02060201	AstraZeneca. 2015 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060201</a>	Intervention
7	NCT01619059	AstraZeneca. 2016 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059</a>	Intervention
8	NCT02223065	AstraZeneca. 2016 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223065</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT02157298	AstraZeneca. 2016 Mai 11. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157298</a>	Population
10	NCT02719132	AstraZeneca. 2016 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes in a Real Clinical Practice. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719132</a>	Population
11	NCT01646320	AstraZeneca. 2016 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320</a>	Intervention
12	NCT02200627	AstraZeneca. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Forxiga Tablets Specific Clinical Experience Investigation for Elderly. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200627</a>	Population
13	NCT01606007	AstraZeneca. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007</a>	Intervention
14	NCT02429258	AstraZeneca. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429258</a>	Population
15	NCT03138356	AstraZeneca. 2017 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence Study of Combination Tablets of Saxagliptin / Dapagliflozin / Metformin XR (Extended-release) and Dapagliflozin / Metformin XR Relative to Individual Components in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138356</a>	Population
16	NCT02637037	AstraZeneca. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Bioequivalence of Dapagliflozin/Metformin XR Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637037</a>	Population
17	NCT03216278	AstraZeneca. 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: The Purpose of the Study is to Compare Two Fixed Dose Combination Tablets of Dapagliflozin/Metformin XR in Healthy Subjects Under Fasting and Fed Conditions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216278">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216278</a>	Population
18	NCT02284893	AstraZeneca. 2018 Jun 1. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT02681094	AstraZeneca. 2018 Okt 10. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094</a>	Intervention
20	NCT02551874	AstraZeneca. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874</a>	Intervention
21	NCT02229396	AstraZeneca. 2018 Dez 31. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229396</a>	Population
22	NCT02582840	AstraZeneca. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: The PK and PD of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582840</a>	Population
23	NCT03084965	AstraZeneca. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Dapagliflozin Therapy in Taiwan. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084965</a>	Studientyp
24	NCT03071016	AstraZeneca. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Usage of Dapagliflozin in the Management of Type-2 Diabetes Mellitus: A Real World Evidence Study in Indian Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071016</a>	Studientyp
25	NCT02471404	AstraZeneca. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404</a>	Intervention
26	NCT02582814	AstraZeneca. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582814</a>	Population
27	NCT02805361	AstraZeneca. 2019 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Real World Assessment of Clinical Outcome Changes -Including Month of Ramadan-for Dapagliflozin in Management of Type II Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805361</a>	Studientyp
28	NCT02971618	AstraZeneca. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Study With Dapagliflozin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971618</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT02564926	AstraZeneca. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Foxiga Korea Local Phase 4 Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564926</a>	Population, Studientyp
30	NCT02200666	AstraZeneca. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Forxiga Tablets Specific Clinical Experience Investigation for Long-term Use. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200666</a>	Population
31	NCT02252224	AstraZeneca. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Forxiga (Dapagliflozin) Regulatory Postmarketing Surveillance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252224</a>	Studientyp
32	NCT03209089	AstraZeneca. 2020 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Type 2 Diabetes Mellitus Patients' Characteristics and Management by General Practitioners and Endocrinologists. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209089</a>	Studientyp
33	NCT03387683	AstraZeneca. 2020 Apr 27. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study to Investigate the Effects of Dapagliflozin on Heart Work, Heart Nutrient Uptake, and Heart Muscle Efficiency in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387683</a>	Population
34	NCT02419612	AstraZeneca. 2020 Jun 23. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612</a>	Intervention
35	NCT03038789	AstraZeneca. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: XIGDUO Extended Release (XR) Post Marketing Surveillance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038789</a>	Studientyp
36	NCT03036124	AstraZeneca. 2020 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036124</a>	Population
37	NCT03608358	AstraZeneca. 2020 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Asian T2DM Subjects With Inadequate Glycemic Control on Metformin/Saxagliptin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608358</a>	Population
38	NCT03877224	AstraZeneca. 2020 Sep 21. ClinicalTrials.gov: DETERMINE-preserved - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877224</a>	Population
39	NCT03338855	AstraZeneca. 2021 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Effects of 5 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients on How the Hormone Insulin Acts on Sugar Uptake in Muscles. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338855</a>	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT02695082	AstraZeneca. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Acute Kidney Injury in Patients on Dapagliflozin and Other Antidiabetic Medications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695082</a>	Studientyp
41	NCT02695095	AstraZeneca. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Acute Liver Injury in Patients on Dapagliflozin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695095</a>	Population
42	NCT02695173	AstraZeneca. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Complications of UTI in Patients on Dapagliflozin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695173</a>	Population
43	NCT03624803	AstraZeneca. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: DAPA - Egypt Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624803</a>	Population
44	NCT03344341	AstraZeneca. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Phase IV Study in Drug-Naive Patients With T2DM in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344341">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344341</a>	Vergleichstherapie
45	NCT03156985	AstraZeneca. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Multi-center, Single Arm, Observational Study to Evaluate the Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156985</a>	Studientyp
46	NCT03877237	AstraZeneca. 2021 Mai 5. ClinicalTrials.gov: DETERMINE-reduced - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877237">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877237</a>	Population
47	NCT04170543	AstraZeneca. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 2b Diabetic Kidney Disease Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04170543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04170543</a>	Vergleichstherapie
48	NCT04856007	AstraZeneca. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Bioequivalence of Fixed Dose Combination of Dapagliflozin/Metformin XR Relative to Co-administration of the Individual Components in Healthy Chinese Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856007</a>	Population
49	NCT03152084	AstraZeneca. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152084</a>	Studiendauer
50	NCT04724837	AstraZeneca. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Zibotentan and Dapagliflozin for the Treatment of CKD (ZENITH-CKD Trial). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04724837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04724837</a>	Studiendauer
51	NCT04595370	AstraZeneca. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of AZD9977 and Dapagliflozin in Participants With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04595370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04595370</a>	keine Ergebnisse

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT04865406	AstraZeneca. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Forxiga HF General Drug Use-Results Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865406</a>	Studientyp
53	NCT03199053	AstraZeneca. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin and Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10 to Below 18 Years Old. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199053</a>	Population
54	NCT04445714	AstraZeneca. 2021 Jun 9. ClinicalTrials.gov: To Assess Safety of Fixed Dose Combination of Dapagliflozin and Saxagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04445714">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04445714</a>	Intervention
55	NCT03619213	AstraZeneca. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619213</a>	Population
56	NCT02695121	AstraZeneca. 2021 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Cancer in Patients on Dapagliflozin and Other Antidiabetic Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695121</a>	Population
57	NCT02426541	AstraZeneca Antaros Medical AB. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin 10 mg on Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426541</a>	Population
58	NCT01498185	Astra Zeneca BS. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498185</a>	Population
59	NCT00683878	Astra Zeneca BS. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683878</a>	Intervention
60	NCT00643851	Astra Zeneca BS. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643851</a>	Intervention
61	NCT00976495	Astra Zeneca BS. 2017 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on Kidney Function (Glomerular Filtration Rate) in Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976495</a>	Studiendauer
62	NCT00831779	Astra Zeneca BS. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831779</a>	Population
63	NCT01095653	AstraZeneca BS. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095653</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	NCT01095666	AstraZeneca BS. 2017 Sep 11. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095666</a>	Population
65	NCT02722239	AstraZeneca Biocard. 2018 Feb 19. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722239">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722239</a>	Population
66	NCT01055652	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2011 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Drug-drug Interaction Study of Dapagliflozin With Voglibose in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055652</a>	Intervention
67	NCT01257412	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2012 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control With Diet and Exercise Alone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257412</a>	Population
68	NCT00688493	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2012 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Effects of Single Oral Dose Dapagliflozin QT Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00688493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00688493</a>	Intervention
69	NCT01055691	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2012 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Amount of Metformin and After Taking a Combination Tablet vs. Separate Tablets. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055691</a>	Population
70	NCT01072578	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2012 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Dapagliflozin When Administered Once a Day Versus Twice a Day on Blood Glucose. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072578</a>	Intervention, Studientyp
71	NCT01156246	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2012 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Food on Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet in Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156246</a>	Population
72	NCT00680745	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2013 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680745</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT00855166	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2013 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166</a>	Intervention
74	NCT00972244	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2013 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972244</a>	Population
75	NCT01031680	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2013 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031680</a>	Population
76	NCT00673231	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2013 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673231</a>	Population
77	NCT01294436	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2013 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294436</a>	Population
78	NCT01042977	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2014 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042977</a>	Population
79	NCT01392677	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2014 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonylurea. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392677</a>	Population
80	NCT00984867	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2014 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin DPP4 Inhibitor add-on Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867</a>	Population
81	NCT01294423	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2014 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294423</a>	Population
82	NCT01217892	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2014 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217892</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	NCT00660907	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2015 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660907</a>	Intervention
84	NCT01535677	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2015 Jul 9. ClinicalTrials.gov: To Compare the Similarity of a Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet With the Two Drugs Administered Separately. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535677</a>	Intervention
85	NCT00528879	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2015 Okt 20. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528879</a>	Population
86	NCT00528372	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2015 Okt 20. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528372</a>	Population
87	NCT00859898	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859898</a>	Intervention
88	NCT01002807	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of Fixed Dose Combination (FDC) Formulations of Dapagliflozin and Metformin XR Versus Individual Component Coadministered to Healthy Subjects in a Fasted State. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002807</a>	Population
89	NCT01068756	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068756</a>	Population
90	NCT01135446	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Ultra Low Doses of Dapagliflozin in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135446</a>	Population
91	NCT00842556	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842556</a>	Population
92	NCT00839683	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Valsartan or Simvastatin in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839683</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
93	NCT00562250	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Drug Interaction Study With Dapagliflozin and Glimpiride in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562250</a>	Population
94	NCT00554450	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Renal Impairment in Type 2 Diabetic Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554450</a>	Studientyp
95	NCT00726505	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Renal Mechanism of Action/Splay vs. TmG. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726505</a>	Studiendauer
96	NCT00908271	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908271">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908271</a>	Population
97	NCT00904176	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Dapagliflozin on the Pharmacokinetics of Warfarin or Digoxin in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904176</a>	Population
98	NCT00930865	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930865</a>	Population
99	NCT00162305	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: A Phase IIA Study of BMS-512148 to Assess Safety, Exposure, and Biological Effects in Stable Type 2 Diabetic Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162305</a>	Population
100	NCT00263276	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263276">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263276</a>	Studiendauer
101	NCT01165268	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Characterization of the Kinetics of Renal Glucose Reabsorption in Response to Dapagliflozin in Healthy Subjects and in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165268</a>	Studiendauer
102	NCT00546741	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction With Metformin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546741</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
103	NCT01195662	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Dez 29. ClinicalTrials.gov: A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequately Controlled Hypertension on an ACEI or ARB and an Additional Antihypertensive Medication. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195662</a>	Population
104	NCT01137474	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137474</a>	Population
105	NCT00736879	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736879</a>	Population
106	NCT00357370	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370</a>	Population
107	NCT01525238	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: PK Study of Dapagliflozin in Pediatric Subjects With T2DM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525238</a>	Population
108	NCT02096705	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096705</a>	Population
109	NCT02268214	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268214</a>	Population
110	NCT02460978	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460978</a>	Population
111	NCT01730534	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb The TIMI Study Group Hadassah Medical Organization. 2019 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730534">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730534</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
112	NCT03316131	AstraZeneca Contract Research Organization: USA PAREXEL Early Phase Clinical Unit Baltimore PAREXEL Early Phase Clinical Unit-Los Angeles Clinical Laboratory: USA Harbor Hospital Laboratory GenX Laboratories Inc. Analytical Laboratory (Pharmacokinetic Sam. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Intensive Uric Acid (UA) Lowering Therapy With RDEA3170, Febuxostat, Dapagliflozin on Urinary Excretion of UA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316131</a>	Intervention
113	NCT01944618	AstraZeneca Monash University. 2016 Sep 13. ClinicalTrials.gov: forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618</a>	Intervention
114	NCT03078049	AstraZeneca Optum I. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Treatment With Dapagliflozin Versus Sitagliptin: An Analysis of Commercial Claims and Linked Laboratory Data. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078049</a>	Studientyp
115	NCT02805283	AstraZeneca Optum I. 2019 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Patient Satisfaction Survey. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805283</a>	Population, Studientyp
116	NCT03169959	AstraZeneca Parexel. 2017 Aug 14. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169959</a>	Intervention
117	NCT04798222	AstraZeneca Parexel. 2021 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioavailability of Different Formulations of AZD9977 and Dapagliflozin and Influence of Food in Selected Formulations in Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798222</a>	Population
118	NCT04492722	AstraZeneca Parexel George Clinical Pty Ltd. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AZD5718 in Participants With Proteinuric Chronic Kidney Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492722</a>	Vergleichstherapie
119	NCT02725593	AstraZeneca Parexel Q2 Solutions PRA Health Sciences Covance Laboratories I. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725593</a>	Population
120	NCT03407196	AstraZeneca Turkey Optimum Contract Research Organization T. 2018 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients, a Retrospective Cohort Study From Turkey. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407196</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	NCT02279407	AstraZeneca Uppsala Clinical Research US. 2017 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Effects of Omega-3 Carboxylic Acids and Dapagliflozin on Liver Fat Content in Diabetic Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279407</a>	Intervention
122	NCT04564742	AstraZeneca Uppsala University. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events in Patients With an Acute Heart Attack. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564742</a>	Population
123	NCT04856969	Autotelicbio. 2021 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Multiple Oral Dosings, Cross-over Design Clinical Trial to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Interaction of ATB-1011 and ATB-1012 in Healthy Adult Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856969</a>	Population
124	NCT02608905	Baylor College of Medicine. 2020 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608905">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608905</a>	Population
125	NCT03422263	Berner Klinik Montana. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Performance Under SGLT-2-Inhibitors in Humans. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422263</a>	Population, Intervention
126	NCT04885712	Boryung Pharmaceutical Co. L. 2021 Mai 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pioglitazone 15mg or 30mg Add-on in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin and Dapagliflozin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04885712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04885712</a>	Population
127	NCT03627039	Brigham and Women's Hospital. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Metformin And Cardiovascular Effectiveness vs SGLT2 (MACES). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627039</a>	Population
128	NCT04215523	Brigham and Women's Hospital. 2020 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Replication of the DECLARE Diabetes Trial in Healthcare Claims. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215523</a>	Studientyp
129	NCT04882813	Brigham and Women's Hospital. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Replication of the DAPA-CKD (Chronic Kidney Disease) Trial in Healthcare Claims Data. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882813</a>	Studientyp
130	NCT04393246	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: mulTi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICu Patients Admitted With Covid-19 - Experimental Drugs and Mechanisms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393246</a>	Population
131	NCT04017221	Canadian Network for Observational Drug Effect Studies CNODES. 2020 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Safety of Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors Among Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017221">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017221</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	NCT03939624	Canadian Network for Observational Drug Effect Studies CNODES. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Risk of Cardiovascular Events. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939624</a>	Population
133	NCT04796428	Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology IISoD. 2021 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Gliflozin in eLderly Diabetic patiENTs: A praGmatic Intraclass Evaluation Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796428</a>	Population
134	NCT03269058	Centre Hospitalier Universitaire Dijon. 2019 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269058</a>	Population
135	NCT02925559	Centro de Diabetes Curitiba Ltd. AstraZeneca. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925559</a>	Population
136	NCT03968224	Centro Medico Nacional Siglo XXI IMSS. 2020 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Dapagliflozin for Weight Loss. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968224</a>	Population
137	NCT04195243	Centro Universitario de Ciencias de la Salud M. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin vs Empagliflozin on Flow Mediated Dilation in Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195243</a>	Population
138	NCT04419337	Chang Gung Memorial Hospital National Taiwan University Hospital Chiayi Christian Hospital. 2020 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Antidiabetic Triple Therapy Effects on Surrogate Tests After Stroke. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419337</a>	Population
139	NCT04575675	Cheng-Hsin General Hospital. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575675</a>	Population
140	NCT04330079	CHEOL WHAN LEE. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Effects of dapaglifloziN Therapy on Myocardial Perfusion Reserve in Prediabetic Patients With Stable coronarY Artery Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330079">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330079</a>	Population
141	NCT03178591	Chiang Mai University. 2018 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178591</a>	Population
142	NCT04531397	Children's Hospital of Fudan University. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Proteinuric Chronic Kidney Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04531397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04531397</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
143	NCT04534270	Children's Hospital of Fudan University. 2021 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Proteinuria. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534270</a>	Population
144	NCT03601910	Chong Kun Dang Pharmaceutical. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Compare the Pharmacokinetic Characteristics and Safety Between CKD-380 10mg and D308 10mg. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601910</a>	Population
145	NCT03646799	Chong Kun Dang Pharmaceutical. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety/Tolerability After Oral Administration of CKD-387 and D484 in Healthy Adults. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646799</a>	Population
146	NCT03849261	Chong Kun Dang Pharmaceutical. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety/Tolerability After Oral Administration of CKD-387 and D635 in Healthy Adults. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849261</a>	Population
147	NCT04156685	Chong Kun Dang Pharmaceutical. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of CKD-387 10/500mg BE Phase I. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156685</a>	Studientyp
148	NCT02520518	Christopher Bell AstraZeneca Colorado State University. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Does Dapagliflozin Promote Favorable Health Benefits That Are Independent Of Weight Loss? <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520518</a>	Population, Studientyp
149	NCT02371187	Christopher Bell AstraZeneca Colorado State University. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Does Dapagliflozin Augment The Favorable Adaptation To Endurance Exercise Training? <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371187</a>	Studientyp
150	NCT03180489	Christopher Bell AstraZeneca Colorado State University. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Does Dapagliflozin Provide Additional Health Benefits To Dietary Counseling For Weight Loss? <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180489</a>	Population
151	NCT03748810	Chungbuk National University Hospital. 2021 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Head-to-head Comparison of Empagliflozin and Dapagliflozin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748810</a>	Vergleichstherapie
152	NCT04640493	Columbia University. 2020 Nov 23. ClinicalTrials.gov: SGLT2-Inhibitors for Sleep Apnea in Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640493</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
153	NCT03970044	Consano Clinical Research Ltd. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Exenatide Plus Dapagliflozin on 24 Hour Glucose Variability Measured by CGM. A Proof of Concept. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970044</a>	Population
154	NCT03364985	Daewoong Pharmaceutical Co.Ltd. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of DWP16001 After Oral Administration in Healthy Male Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364985</a>	Population
155	NCT04634500	Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd. 2020 Nov 20. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of DWP16001 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634500</a>	Population
156	NCT04654390	Daewoong Pharmaceutical Co.Ltd. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of DWP16001 Compared to Active Drug in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04654390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04654390</a>	Intervention
157	NCT04304560	Damanhour University Menoufia University. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Value of SGLT2 Inhibitor (Dapagliflozin) as an Added Therapy in Diabetic Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction; Randomized Controlled Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304560</a>	Population
158	NCT04240171	Damanhour University Tanta University. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Versus Glimepiride Effect in Patient With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04240171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04240171</a>	Vergleichstherapie
159	NCT03766724	Dong-A ST Co. Ltd. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug-Drug Interaction of Evogliptin and Empagliflozin or Dapagliflozin in Healthy Male Adults. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766724</a>	Population
160	NCT04356742	Dong-A ST Co. Ltd. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin When Added to Ongoing Metformin and Evogliptin Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356742</a>	Population
161	NCT04170998	Dong-A ST Co. Ltd. 2020 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Evogliptin When Added to Ongoing Metformin and Dapagliflozin Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04170998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04170998</a>	Population
162	NCT04473417	Dong-A ST Co. Ltd. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety/Tolerability Profiles of DA-2811 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473417</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
163	NCT04906213	Duke University. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: CardioRenal Effects of SGLT2 Inhibition in Kidney Transplant Recipients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906213</a>	keine Ergebnisse (Studie laufend)
164	NCT02597049	Eli Lilly and Company. 2020 Jun 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049</a>	Intervention
165	NCT04249778	Emory University. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Heart Failure Readmission. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249778</a>	Population
166	NCT03766750	EMS. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lima Association in the Control of Type II Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766750</a>	Population
167	NCT03804411	Federal State Budgetary Institution. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Prognostic Predictors of Response to Hypoglycemic Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804411</a>	Intervention
168	NCT04662723	Fondazione Schena University of Bari. 2021 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Multicentre Clinical Study to Evaluate the Effect of Personalized Therapy on Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662723</a>	keine Ergebnisse
169	NCT04869124	Frank Ruschitzka AstraZeneca University of Zurich. 2021 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin on Volume Vascular Outcomes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869124</a>	Studiendauer
170	NCT04149067	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla. 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Study of Real-world Evidence With SGLT2i (Dapagliflozin) and DPP4i (Sitagliptin) in Type 2 Diabetes Patients in Spain. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04149067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04149067</a>	Studientyp
171	NCT03919656	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: SGLT-2 Inhibition, Metabolomics and Cardiovascular/Kidney Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919656</a>	Studiendauer
172	NCT04197635	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación de Valencia. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO2 in HFrEF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197635</a>	Population
173	NCT04707352	Fundacion para la Formacion e Investigacion Sanitarias de la Region de Murcia Spanish Society of Cardiology. 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Impact on Atrial Remodeling of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707352</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
174	NCT04780438	G.Gennimatas General Hospital 2nd Department of Cardiology. 2021 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin to Prevent Atrial Fibrillation Recurrence After Transcatheter Pulmonary Venous Isolation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780438</a>	Population, keine Ergebnisse (Studie laufend)
175	NCT04806633	G.Gennimatas General Hospital 2nd Department of Cardiology. 2021 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin to Prevent the Incidence of Contrast Induced Nephropathy After Heart Catheterization and Percutaneous Coronary Intervention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806633</a>	Studiendauer
176	NCT04620590	George Clinical Pty Ltd University Medical Center Groningen Ground Zero Pharmaceuticals. 2020 Nov 13. ClinicalTrials.gov: An Open Label Phase IV Study to Evaluate Dapagliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Impaired Renal Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04620590">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04620590</a>	Studientyp
177	NCT02372955	Gulf Regional Research & Educational Services L. 2015 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372955</a>	Population
178	NCT03423355	GWT-TUD GmbH. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effect on Erythropoiesis and Physical Fitness. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423355</a>	Population
179	NCT03658031	Hamad Medical Corporation. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on the Progression From Prediabetes to T2DM in Subjects With Myocardial Infarction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658031</a>	Population
180	NCT03794518	Hamad Medical Corporation. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin Plus Low Dose Pioglitazone on Hospitalization Rate in Patients With HF and HFpEF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794518</a>	Population
181	NCT03826641	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of HCP1801 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826641</a>	Population
182	NCT04084184	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of HGP1602 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084184</a>	Population
183	NCT02887677	Hellenic Society for Medical Education. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on Central Hemodynamics and Urine Albumin Excretion in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887677</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
184	NCT03190694	Hiddo Lambers Heerspink AstraZeneca University Medical Center Groningen. 2019 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin in Non-diabetic Patients With Proteinuria. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190694</a>	Studiendauer
185	NCT04340908	Hongchang Guo Beijing Anzhen Hospital. 2020 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibitor on Type 2 Diabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340908</a>	Population
186	NCT04782245	Hospices Civils de Lyon. 2021 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Acute Reno-Cardiac Action of Dapagliflozin In Advanced Heart Failure Patients on Heart Transplant Waiting List. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782245</a>	Population
187	NCT04739215	Hospital General Universitario Gregorio Marañon. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibition on the Mechanisms of Cardiac Damage in the Diabetic Patient With HFpEF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739215">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739215</a>	Population
188	NCT04778787	I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Sodium-glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors for Acute Cardiorenal Syndrome Prevention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778787</a>	Studiendauer
189	NCT02919059	Istituto Gallego de Medicina Vascolar. 2017 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Study to Asses the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919059</a>	Population
190	NCT04783870	Instituto Mexicano del Seguro Social. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on LV Remodeling Post AMI. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04783870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04783870</a>	Population, keine Ergebnisse (Studie laufend)
191	NCT04717986	Instituto Mexicano del Seguro Social. 2021 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effects on Mayor Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction (DAPA-AMI). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04717986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04717986</a>	Population, keine Ergebnisse (Studie laufend)
192	NCT04090580	Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran AstraZeneca. 2021 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Impact on Glycemic Variability After Treatment With Dapagliflozin on Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04090580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04090580</a>	Population
193	NCT02636192	Janssen Research & Development LLC. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study on Incidence of Diabetic Ketoacidosis Among Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Sodium-glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors or Other Antihyperglycemic Agents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636192</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	NCT02857764	Janssen Research & Development LLC. 2017 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Sodium-glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Risk of Below-Knee Lower Extremity Amputation: A Retrospective Cohort Study Using a Large Claims Database in the United States. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857764</a>	Population
195	NCT03249506	Janssen Research & Development LLC. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Cardiovascular Outcomes in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249506</a>	Population
196	NCT03492580	Janssen Research & Development LLC. 2018 Aug 27. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580</a>	Population
197	NCT01877889	Janssen-Cilag International NV. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Pharmacodynamics of Canagliflozin and Dapagliflozin in Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877889</a>	Population
198	NCT03801642	Jeff Burns. 2020 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin In Alzheimer's Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801642</a>	Population
199	NCT04880993	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. Ltd.. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence of Dapagliflozin 10 mg Tablets Under Fasting Conditions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880993</a>	Studientyp
200	NCT04881006	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. Ltd.. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence of Dapagliflozin 10 mg Tablets Under Fed Conditions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881006</a>	Studientyp
201	NCT02325206	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2016 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of DAPAgliflozin in Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325206</a>	Population
202	NCT04234867	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2021 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Study to Explore the Effect of Dapagliflozin and Stress in Adolescent and Adult Subjects With Type 1 Diabetes (T1D). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234867</a>	Population
203	NCT02987738	Kinderkrankenhaus auf der Bult AstraZeneca Alcedis GmbH. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Explore the Efficacy of DAPAgliflozin as add-on to Closed-loop Control in Patients With Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987738</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
204	NCT02946632	Korea University Anam Hospital AstraZeneca. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632</a>	Intervention
205	NCT02528019	Kurume University. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Metabolic and Cardiovascular Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) or Sodium-glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019</a>	Population, Intervention
206	NCT04706637	Kyung Hee University Hospital at Gangdong Dong-A ST Co. Ltd. 2021 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Evaluate the Bone Metabolism and the Blood Sugar of Evogliptin and Dapagliflozin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706637</a>	Population
207	NCT02899949	Lawson Health Research Institute AstraZeneca. 2017 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Health Outcomes of Patients With Type 2 Diabetes Treated With Dapagliflozin in Conjunction With Insulin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899949</a>	Population
208	NCT03565458	LG Chem. 2018 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Gemigliptin, Dapagliflozin, Empagliflozin DDI Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565458</a>	Population
209	NCT03202563	LG Chem. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy on Glycemic Variability and Safety of Gemigliptin Compared With Dapagliflozin Added on Metformin Alone or Diabetes Medication Na <sup>+</sup> -ve Patient in Type 2 Diabetes Mellitus (Stable II Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202563</a>	Population
210	NCT03842267	LG Chem. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Gemigliptin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Dapagliflozin and Metformin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842267</a>	Intervention
211	NCT04255238	LG Chem. 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dual add-on Therapy With Gemigliptin 50 mg and Dapagliflozin 10 mg Added to Metformin Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255238</a>	Population
212	NCT04544319	LG Chem. 2020 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Compare the PK of the Fixed-dose Combinations and Each Component of Gemigliptin/Dapagliflozin 50/10 mg. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544319</a>	Intervention
213	NCT03887416	LM Diagn   sticos S.L.AstraZeneca. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Nighttime Blood Pressure in Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887416">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887416</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
214	NCT02475070	Lund University. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475070</a>	Vergleichstherapie
215	NCT02682563	M.H.H.Kramer AstraZeneca VU University Medical Center. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Renoprotective Effects of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682563</a>	Studientyp
216	NCT03721874	Maastricht University AstraZeneca. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Effects of 2 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Subjects With an Impaired Glucose Homeostasis on Nocturnal Substrate Oxidation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721874">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721874</a>	Population
217	NCT03871621	Mackay Memorial Hospital. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Left Ventricular Functional Changes of Uncontrolled Diabetes by Dapagliflozin Treatment Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871621</a>	Population
218	NCT03982238	Majianhua Nanjing First Hospital NMU. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Effects of Hypoglycemic Drugs on Testosterone Levels in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982238</a>	Population
219	NCT04475042	Marielle Scheffer AstraZeneca Onze Lieve Vrouwe Gasthuis. 2020 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Stratified Treatment to Ameliorate Diastolic Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475042</a>	Population
220	NCT04794517	Mario Negri Institute for Pharmacological Research AstraZeneca. 2021 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Non-diabetic Stage IV CKD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04794517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04794517</a>	Studiendauer
221	NCT04730947	Mayo Clinic. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin (DAPA) Effects in HFpEF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730947</a>	Population, keine Ergebnisse (Studie laufend)
222	NCT02211742	Medical University Innsbruck Medical University of Graz University of Bern. 2015 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211742</a>	Population
223	NCT02558270	Medical University of Vienna. 2016 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558270</a>	Population
224	NCT03007329	Medical University of Vienna AstraZeneca. 2020 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Effects of Combined Dapagliflozin and Exenatide Versus Dapagliflozin and Placebo on Ectopic Lipids in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007329</a>	Intervention

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
225	NCT03444584	MedImmune LLC. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Study of MEDI0382 in Combination With Dapagliflozin and Metformin in Overweight/Obese Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444584</a>	Intervention
226	NCT02532855	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: 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). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855</a>	keine Ergebnisse
227	NCT03723252	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2021 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Efficacy and Action in NASH. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723252</a>	Population
228	NCT04213677	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2021 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Efficacy and Action in PCOS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213677</a>	Population
229	NCT04120623	Nanjing First Hospital NMU. 2019 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Effect of Dapagliflozin Combined With CSII on Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04120623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04120623</a>	Intervention
230	NCT04080518	National Heart Centre Singapore Duke-NUS Medical School (Singapore). 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Hepato-renal Regulation of Water Conservation in Heart Failure Patients With SGLT-2 Inhibitor Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080518</a>	Population
231	NCT04860011	NHS Greater Glasgow and Clyde University of Glasgow. 2021 Apr 29. ClinicalTrials.gov: DAPAgliflozin Versus Thiazide Diuretic in Patients With Heart Failure and Diuretic RESISTance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860011</a>	Population
232	NCT04697485	Northwestern University. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Polydiuretic Therapy for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697485</a>	Population
233	NCT04899349	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of Dapagliflozin + Metformin XR Versus Metformin in Participants With HR+, HER2-, Advanced Breast Cancer While on Treatment With Alpelisib and Fulvestrant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04899349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04899349</a>	Population
234	NCT02577159	Osaka University. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577159</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
235	NCT04014192	Peking Union Medical College Hospital. 2019 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibitors on Islet Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014192</a>	Population
236	NCT04287387	Peking Union Medical College Hospital Chinese Academy of Sciences. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Response of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes to Hypoglycemic Agents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287387</a>	Intervention
237	NCT02914691	Peter Rossing Steno Diabetes Center Copenhagen. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin Treatment on Urinary Proteomic Patterns in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914691</a>	Studiendauer
238	NCT02284269	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency J. 2016 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Meta-analysis in Post-marketing Surveillances for SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284269">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284269</a>	Studientyp
239	NCT02561130	Population Health Research Institute AstraZeneca. 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561130</a>	Population
240	NCT02304081	Prof.Dr.Thomas Forst Profil Mainz GmbH & Co KG. 2018 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081</a>	Intervention
241	NCT03556033	Radboud University. 2020 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on IAH in T1DM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556033</a>	Population
242	NCT04451837	Region Skane Göteborg University. 2020 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Semaglutide and Dapagliflozin in Diabetic Patients With Different Pathophysiology. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451837</a>	Intervention
243	NCT02719756	Research Clinical Centre of the Russian Railways J. 2016 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719756</a>	Population
244	NCT03660683	Sabyasachi Sen George Washington University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Effect of Saxagliptin and Dapagliflozin on Endothelial Progenitor Cell in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660683</a>	Intervention
245	NCT02653482	Saint Luke's Health System. 2020 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653482</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
246	NCT03030235	Saint Luke's Health System. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030235</a>	Population
247	NCT04350593	Saint Luke's Health System Saint Luke's Hospital of Kansas City AstraZeneca George Clinical Pty Ltd. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04350593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04350593</a>	Population
248	NCT04027023	Sciema UG Innovative Diabetes Treatment Studies LLC.. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Impact of Intensive Short-Term Drug Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027023</a>	Studientyp, Studiendauer
249	NCT04570865	Scripps Health. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin And Pulmonary Artery Hemodynamics in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With CardioMEMS (DAPA-MEMS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570865</a>	Population
250	NCT02610088	Seoul National University Bundang Hospital. 2018 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088</a>	Vergleichstherapie
251	NCT02338921	Seoul National University Bundang Hospital. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921</a>	Intervention
252	NCT02501616	Seoul National University Hospital. 2015 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501616</a>	Studiendauer
253	NCT02420392	Seoul National University Hospital AstraZeneca. 2016 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on the Incretin Sensitivity of the Pancreatic Beta Cell. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420392</a>	Population, Studientyp
254	NCT04882358	Sequana Medical N.V. 2021 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Safety & Feasibility of DSR Therapy in Heart Failure Patients With Persistent Congestion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882358</a>	Population, Studiendauer, keine Ergebnisse (Studie laufend)
255	NCT04004793	Shanghai Zhongshan Hospital. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Remission of Type 2 Diabetes With Dapagliflozin (READ Trial). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004793</a>	Population
256	NCT03398577	Sheba Medical Center. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398577</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
257	NCT02253121	Slotervaart Hospital AstraZeneca Isala Spaarne Gasthuis. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Glucose Control During Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253121</a>	Population
258	NCT04696185	Spanish Society of Cardiology. 2021 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin After Transcatheter Aortic Valve Implantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696185</a>	Population
259	NCT03899402	State University of New York at Buffalo University of Glasgow. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Triple Therapy in T1DM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899402</a>	Population
260	NCT04193566	Steno Diabetes Center Copenhagen Glostrup University Hospital CNNAS. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Acute Effects of SGLT2 Inhibition on Renal Oxygenation and Autonomic Function in Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193566</a>	Population
261	NCT02695810	Steno Diabetes Center Copenhagen The Novo Nordic Foundation Rigshospitalet DAB. 2019 Okt 7. ClinicalTrials.gov: The PRE-D Trial: Effect of Dapagliflozin, Metformin and Physical Activity in Pre-diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695810</a>	Population
262	NCT03499704	Takeda. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of add-on Pioglitazone or Dapagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled by Alogliptin and Metformin Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499704</a>	Population
263	NCT04764097	Tan Tock Seng Hospital. 2021 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Outcomes in Haemodialysis for End Stage Renal Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764097</a>	keine Ergebnisse (Studie laufend)
264	NCT03961659	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Effects of Liraglutid, Dapagliflozin and Acarbose on the Cognitive Function, Olfactory Function, and Odor-induced Brain Activation in Overweight/Obese T2DM Patients Controlled Inadequately With Metformin Monotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961659</a>	Population
265	NCT02459353	The Catholic University of Korea AstraZeneca Severance Hospital Eulji General Hospital Kyung Hee University Hospital at Gangdong. 2017 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02459353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02459353</a>	Population
266	NCT04333823	The Hospital for Sick Children Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Juvenile Diabetes Research Foundation. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Adolescent Type 1 Diabetes Treatment With SGLT2i for hyperglycemia & hyperfiltration Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04333823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04333823</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
267	NCT04363697	The TIMI Study Group AstraZeneca Worldwide Clinical Trials. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure - Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363697</a>	Population
268	NCT04200586	The University of Hong Kong. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: The Effects of SGLT <sub>i</sub> on Diabetic Cardiomyopathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200586</a>	Population
269	NCT03959501	The University of Hong Kong. 2021 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Metabolic Responses of Dapagliflozin vs Sitagliptin in T2DM Patients Inadequately Controlled With Insulin Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959501</a>	Population
270	NCT02984644	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984644</a>	Population
271	NCT04401904	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: SGLT <sub>2</sub> Inhibition in Older Obese Adults With Pre-diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401904</a>	Population
272	NCT03878459	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Plus Pioglitazone in T1DM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878459</a>	Population
273	NCT02969798	The University of Texas Health Science Center at San Antonio American Diabetes Association AstraZeneca National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Pre-diabetes in Subject With Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02969798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02969798</a>	Population
274	NCT02613897	The University of Texas Health Science Center at San Antonio AstraZeneca. 2019 Aug 14. ClinicalTrials.gov: ESR-15-11293 - Saxa/Dapa, Safety and Efficacy Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613897</a>	Intervention
275	NCT02981069	The University of Texas Health Science Center at San Antonio AstraZeneca. 2021 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Effect of Chronic Exenatide Therapy on Beta Cell Function and Insulin Sensitivity in T2DM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981069">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981069</a>	Intervention
276	NCT02911792	The University of Texas Health Science Center at San Antonio AstraZeneca. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Farxiga on Renal Function and Size in Type 2 Diabetic Patients With Hyperfiltration. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911792</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
277	NCT02981966	The University of Texas Health Science Center at San Antonio AstraZeneca. 2021 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Hepatic and Renal Glucose Metabolism Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981966</a>	Studiendauer
278	NCT01439854	The University of Texas Health Science Center at San Antonio National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Study of Dapagliflozin on Mitochondrial Dysfunction and Impaired Insulin Signaling/Action. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439854</a>	Population
279	NCT03331289	The University of Texas Health Science Center at San Antonio National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Can Exenatide Prevent the Increase in EGP in Response to Dapagliflozin-induced Increase in Glucosuria. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331289</a>	Intervention
280	NCT02592421	The University of Texas Health Science Center at San Antonio National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2020 Sep 17. ClinicalTrials.gov: SGLT2 Inhibition and Stimulation of Endogenous Glucose Production: Protocol 2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592421</a>	Population, Studientyp
281	NCT03193684	The University of Texas Health Science Center at San Antonio National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2021 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin and Hepatic Glucose Metabolism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193684</a>	Population
282	NCT03168295	The University of Texas Health Science Center at San Antonio National Institutes of Health (NIH) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2020 Sep 17. ClinicalTrials.gov: PROTOCOL 3: Role of the Renal Nerves in the Increase in EGP in Response to Glucosuria. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168295</a>	Population
283	NCT04400760	The University of The West Indies. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: The Effect of Dapagliflozin on Platelet Function testing Profiles in Diabetic Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400760</a>	Population
284	NCT04304261	Third Military Medical University. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2i on the Cognitive Function in T2DM Patient (ESCDP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304261</a>	Population
285	NCT02796170	Tulane University School of Medicine AstraZeneca Tulane University. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Inhibition of Urinary Angiotensinogen and the Reduction of Blood Pressure by SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796170</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
286	NCT03419624	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf AstraZeneca. 2020 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: The Potential of Dapagliflozin Plus Exenatide in Obese Insulin-resistant Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419624</a>	Population
287	NCT02518945	University at Buffalo. 2015 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518945</a>	Population
288	NCT02777073	University at Buffalo. 2017 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Effects of Single Doses of Liraglutide and Dapagliflozin on Hyperglycemia and Ketogenesis in Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777073">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777073</a>	Population
289	NCT02962492	University at Buffalo AstraZeneca. 2016 Nov 16. ClinicalTrials.gov: An Investigation Into the Effect of Dapagliflozin on Ketogenesis in Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962492</a>	Population
290	NCT02433678	University at Buffalo Kaleida Health. 2019 Okt 30. ClinicalTrials.gov: An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433678</a>	Population
291	NCT02585804	University Health Network Toronto. 2018 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Treating to Reduce Albuminuria and Normalize Hemodynamic Function in Focal ScLerosis With dApagliflozin Trial Effects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585804</a>	Studiendauer
292	NCT04258371	University Health Network. 2020 Feb 6. ClinicalTrials.gov: DAPAgliflozin Sodium Water glucosE EffECtS in Patients at High Cardiovascular Risk. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04258371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04258371</a>	Population
293	NCT04035031	University Hospital Inselspital B. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on Hormonal Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04035031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04035031</a>	Population
294	NCT04049110	University Hospital Inselspital B. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Physical Exercise in Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049110</a>	Population
295	NCT04063098	University Hospital Inselspital B. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Glucose-homeostasis After Endoscopic Sleeve Gastroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063098</a>	Population
296	NCT04930549	University Hospital RA. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Vascular Impact of Dapagliflozin in CKD Patients (DAPAVASC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930549">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930549</a>	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
297	NCT02965443	University Hospital Tübingen. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965443</a>	Intervention
298	NCT03704818	University of California. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effects on Hypoglycemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704818</a>	Population
299	NCT04545411	University of California. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Combination GRA and SGLT-2i Treatment in Type 1 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545411</a>	Population
300	NCT04818034	University of California. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: The Effect of Sodium-glucose Cotransporter (SGLT) 2 Inhibitors on Cystine Stone Formation: A Preliminary Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04818034">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04818034</a>	Studientyp
301	NCT03918148	University of Campania ,Luigi Vanvitelli. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Gliflozins and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes (GIOIA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918148">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918148</a>	Population
302	NCT04196231	University of Campania ,Luigi Vanvitelli'. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Durability of Combination of Insulin and GLP-1 Receptor Agonist or SGLT-2 Inhibitors Versus Basal Bolus Insulin Regimen in Type 2 Diabetes (BEYOND). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196231</a>	Intervention
303	NCT02919345	University of Campinas BA. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919345</a>	Population
304	NCT03089333	University of Campinas. 2018 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089333</a>	Population
305	NCT02397421	University of Dundee European Foundation for the Study of Diabetes. 2018 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397421</a>	Population
306	NCT02956811	University of Dundee NHS Tayside AstraZeneca. 2019 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes? <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956811</a>	Population
307	NCT04591639	University of Edinburgh AstraZeneca NHS Lothian. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: The DAPA-MEMRI Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591639</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
308	NCT02383238	University of Erlangen-Nürnberg Medical School. 2018 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Microvascular and Macrovascular Circulation and Total Body Sodium Content. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383238</a>	Population
309	NCT02113241	University of Guadalajara. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin Administration on Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113241</a>	Population
310	NCT02700334	University of Guadalajara. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700334</a>	Population
311	NCT03006471	University of Guadalajara. 2020 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006471</a>	Population
312	NCT03592667	University of Guadalajara. 2020 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin on Blood Pressure Variability and Ambulatory Arterial Stiffness Index in Hypertension. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03592667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03592667</a>	Population
313	NCT03710460	University of Guadalajara. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin/Metformin XR vs Monotherapies on Anthropometric Indicators in Obesity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710460</a>	Population
314	NCT02798757	University of Ioannina. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using <sup>1</sup> HNMR Spectroscopy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798757</a>	Studientyp
315	NCT04219124	University of Leicester Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust AstraZeneca. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: The Effect of a SGLT2 Inhibitor on Glucose Flux, Lipolysis and Exercise in Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04219124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04219124</a>	Population
316	NCT02616666	University of Liverpool AstraZeneca Clinical Practice Research Datalink. 2020 Okt 27. ClinicalTrials.gov: A Pragmatic Randomized Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness Between Dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616666</a>	Population
317	NCT02966626	University of Malaya. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Real World Experience of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966626</a>	Studientyp
318	NCT02235298	University of Miami AstraZeneca. 2021 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effects on Epicardial Fat. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02235298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02235298</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
319	NCT02973477	University of Michigan AstraZeneca. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973477</a>	Population
320	NCT02696941	University of Oxford. 2018 Mai 4. ClinicalTrials.gov: SGLT2 Inhibitors and Metformin on Metabolism and Non-Alcoholic SteatoHepatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696941</a>	Population
321	NCT03537131	University of Oxford The Leona M.and Harry B.Helmsley Charitable Trust Oxford Brookes University. 2020 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin During Exercise for the PrevenTion of Hypoglycaemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537131</a>	Population
322	NCT04184947	University of Padova. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Cardiovascular Outcomes SGLT-2 Inhibitors Versus GLP-1 Receptor Agonists. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184947</a>	Population
323	NCT04304430	University of Padova. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Comparative Effectiveness of Dapagliflozin Versus DPP-4 Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304430">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304430</a>	Population
324	NCT02327039	University of Padova Azienda Ospedaliera di Padova. 2019 Aug 2. ClinicalTrials.gov: The Effects of Dapagliflozin on HDL Particles Subtypes and Reverse Cholesterol Transport in Type 2 Diabetic Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327039</a>	Population
325	NCT03377335	University of Palermo AstraZeneca University of Catania. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin, Cardio-Metabolic Risk Factors and Type-2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377335</a>	Population
326	NCT03714594	University of Pisa. 2019 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin+Saxagliptin in Addition to Metformin v/s Saxagliptin or Dapagliflozin in Patients With DM2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714594</a>	Intervention
327	NCT04242758	University of Pisa. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Phthalates Exposure in Type 2 Diabetic Patients and Diuretic Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04242758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04242758</a>	Population
328	NCT04735042	University of Pisa. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: SGLT-2 and DPP-4 Inhibition, Subclinical Inflammation of the Genito-urinary Tract and Risk of Infections. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04735042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04735042</a>	Studiendauer
329	NCT04792190	University of Rochester AstraZeneca. 2021 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Use of Dapagliflozin to Reduce Burden of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Catheter Ablation of Symptomatic Atrial Fibrillation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792190</a>	Population, keine Ergebnisse (Studie laufend)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
330	NCT04743453	University of Sao Paulo General Hospital Federal University of Sao Paulo. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: EFFECT OF ADDING DAPAGLIFLOZIN TO ALLOGRAFT DYSFUNCTION OF RENAL TRANSPLANTED PATIENTS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04743453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04743453</a>	keine Ergebnisse (Studie laufend)
331	NCT03917758	University of Turin. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Antidiuretic Function Before and During Treatment With SGLT2 Inhibitors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917758</a>	Population
332	NCT03782259	University of Washington AstraZeneca. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT-2 Inhibition on Myocardial Fibrosis and Inflammation as Assessed by Cardiac MRI in Patients With DM2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782259</a>	Population
333	NCT02765204	Uppsala University AstraZeneca. 2016 Dez 12. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765204</a>	Population
334	NCT02313220	Uppsala University Uppsala University Hospital AstraZeneca. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Exploratory Study to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Exenatide Combined on Body Weight. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313220</a>	Intervention
335	NCT03982381	Uppsala University Uppsala University Hospital Swedish Healthcare Regions Swedish National Board of Health and Welfare The Swedish National Diabetes Register. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: SGLT2 Inhibitor or Metformin as Standard Treatment of Early Stage Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982381</a>	Population
336	NCT04298229	Vanderbilt University Medical Center AstraZeneca. 2021 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298229</a>	Population
337	NCT03074630	VU University Medical Center Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2020 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin and Cholesterol Metabolism in Type 2 Diabetes (DM2). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074630</a>	Population, Studientyp
338	NCT03361098	VU University Medical Center AstraZeneca. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: DECREASE: Dapagliflozin Plus Exenatide on Central REGulation of Appetite in diabetes typE 2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361098</a>	Intervention
339	NCT04887935	Washington University School of Medicine. 2021 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant SGLT2 Inhibition in High-Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887935</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
340	NCT04542291	Washington University School of Medicine National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI). 2021 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Targeting Pancreatic Cancer With Sodium Glucose Transporter 2 (SGLT2) Inhibition. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542291">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542291</a>	Population
341	NCT02879409	Weill Cornell Medical College in Qatar Hamad Medical Corporation Sidra Medical and Research Center University of Hull. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: HbA1c Variability in Type II Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879409</a>	Intervention
342	NCT02811484	Weill Medical College of Cornell University. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Exenatide-LAR and Dapagliflozin in Overweight/Obese, Insulin Treated Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811484</a>	Intervention
343	NCT02338193	Woman's AstraZeneca. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin and Metformin, Alone and in Combination, in Overweight/Obese Prior GDM Women. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338193</a>	Population
344	NCT02635386	Woman's AstraZeneca. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: EQW, DAPA, EQW/DAPA, DAPA/MET ER and PHEN/TPM ER in Obese Women With PolycysticOvary Syndrome (PCOS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635386</a>	Population
345	NCT04707261	Xiangtan Central Hospital Second Xiangya Hospital of Central South University ZhuZhou Central Hospital. 2021 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Association Between Dapagliflozin-induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients (ADIDAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707261</a>	Population
346	NCT02751398	Yonsei University. 2020 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Impact of Dapagliflozin on DIAstolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751398</a>	Population
347	NCT03700801	Zhujiang Hospital. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy, Weight Control, and Safety in Newly-diagnosed Type 2 Diabetes With Different Antidiabetic Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700801</a>	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
348	2020-000664-31	Astra Zeneca AB. 2020 Aug 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Registry-based, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Cardiovascular Outcomes Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients without Diabetes with Acute Myocardial Infarction at Increased Risk for Subsequent Development of Heart Failure. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000664-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000664-31</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
349	2020-004101-32	AstraZeneca. 2021 Apr 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Multicentre, Randomised, Double-Blind, PlaceboControlled, Parallel Group Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Zibotentan and Dapagliflozin in Patients with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Between 20 and 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> . <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004101-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004101-32</a>	Studiendauer
350	2007-005220-33	AstraZeneca AB. 2008 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33</a>	Intervention
351	2007-007540-10	AstraZeneca AB. 2008 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10</a>	Population
352	2007-005931-27	AstraZeneca AB. 2008 Apr 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-Week Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimpiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimpiride Therapy Alone. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27</a>	Intervention
353	2008-004916-12	AstraZeneca AB. 2008 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
354	2008-004913-93	AstraZeneca AB. 2009 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Combination with Metformin on Body Weight in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Alone. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93</a>	Intervention
355	2009-012806-37	AstraZeneca AB. 2009 Okt 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37</a>	Population
356	2009-017061-28	AstraZeneca AB. 2010 Mrz 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28</a>	Population
357	2009-016791-71	AstraZeneca AB. 2010 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71</a>	Population
358	2010-019511-37	AstraZeneca AB. 2010 Okt 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patient... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
359	2011-002231-26	AstraZeneca AB. 2011 Sep 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a background combination of Metformin and Sulfonylurea. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26</a>	Population
360	2011-006323-37	AstraZeneca AB. 2012 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Saxagliptin added to Dapagliflozin in Combination with Metformin compared to Therapy with Placebo added to Dapagliflozin in combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Dapagliflozin. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37</a>	Intervention
361	2013-000239-28	AstraZeneca AB. 2013 Jul 15. ClinicalTrialsRegister.eu: DECLARE Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction or Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28</a>	Population
362	2014-003638-26	AstraZeneca AB. 2014 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003638-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003638-26</a>	Intervention
363	2014-003503-29	AstraZeneca AB. 2014 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Simultaneous Administration of Exenatide Once Weekly 2 mg and Dapagliflozin Once Daily 10 mg Compared to Exenatide Once Weekly 2 mg Alone and Dapagliflozin Once Daily 10 mg Alone in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003503-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003503-29</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
364	2013-004674-97	AstraZeneca AB. 2015 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004674-97">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004674-97</a>	Population
365	2014-001102-17	AstraZeneca AB. 2015 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17</a>	Intervention
366	2014-004599-49	AstraZeneca AB. 2015 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004599-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004599-49</a>	Population
367	2014-003721-18	AstraZeneca AB. 2015 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18</a>	Population
368	2015-002376-24	AstraZeneca AB. 2015 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24</a>	Population, Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
369	2015-001702-33	AstraZeneca AB. 2016 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33</a>	Intervention
370	2015-004825-14	AstraZeneca AB. 2016 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14</a>	Intervention
371	2015-005406-11	AstraZeneca AB. 2016 Mai 25. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005406-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005406-11</a>	Intervention
372	2015-005041-31	AstraZeneca AB. 2016 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Patients aged 10-24 years. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005041-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005041-31</a>	Population
373	2016-003897-41	AstraZeneca AB. 2017 Jan 19. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003897-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003897-41</a>	Population
374	2016-002961-79	AstraZeneca AB. 2017 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Impaired Renal Function and Non Diabetics with Impaired Renal Function. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002961-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002961-79</a>	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
375	2015-005042-66	AstraZeneca AB. 2017 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 10 mg, and Saxagliptin 2.5 and 5 mg in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who are between 10 and below 18 years of age. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66</a>	Population
376	2016-003991-27	AstraZeneca AB. 2017 Dez 27. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Skeletal Muscle in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003991-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003991-27</a>	Studiendauer
377	2017-003820-58	AstraZeneca AB. 2018 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 diabetes patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003820-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003820-58</a>	Population
378	2018-000802-46	AstraZeneca AB. 2018 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Reducing CV Death or Worsening Heart Failure in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000802-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000802-46</a>	Population
379	2018-003442-16	AstraZeneca AB. 2019 Apr 17. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Multicentre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the effect of Dapagliflozin on Exercise Capacity in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction (HFrEF). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003442-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003442-16</a>	Population
380	2018-003441-42	AstraZeneca AB. 2019 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Multicentre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the effect of Dapagliflozin on Exercise Capacity in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003441-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003441-42</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
381	2020-003126-23	AstraZeneca AB. 2021 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, study to evaluate efficacy, safety and tolerability of oral AZD9977 and dapagliflozin treatment in patients with heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 55% and chronic kidney disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003126-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003126-23</a>	keine Ergebnisse
382	2020-002263-54	AstraZeneca AB. 2021 Mrz 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre, Dose-Ranging Study of AZD5718 in Participants with Proteinuric Chronic Kidney Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002263-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002263-54</a>	Vergleichstherapie
383	2014-005377-36	AstraZeneca AB RMI. 2015 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 2 diabetes mellitus. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005377-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005377-36</a>	Population
384	2015-004164-11	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA. 2015 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004164-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004164-11</a>	Population
385	2009-010221-39	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2009 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular Filtration Rate (GFR) in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic and Blood Pressure (BP) Control. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39</a>	Studiendauer
386	2010-019797-32	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2010 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with inadequately controlled hypertension on an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019797-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019797-32</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
387	2010-019798-13	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2011 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes with Inadequately Controlled Hypertension treated with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) and an Additional Antihypertensive Medication. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019798-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019798-13</a>	Population
388	2011-005225-40	Bristol-Myers Squibb Company. 2013 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multi-Center, Parallel Group, Single-Dose, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Dapagliflozin in Children and Adolescents Aged 10 to 17 Years with Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005225-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005225-40</a>	Population
389	2012-000679-18	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2012 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy with Saxagliptin and Dapagliflozin added to Metformin compared to Add-On Therapy with Saxagliptin in combination with Metformin or Dapagliflozin in combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18</a>	Intervention
390	2011-006324-20	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2012 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Therapy with Dapagliflozin added to Saxagliptin in Combination with Metformin compared to Therapy with Placebo added to Saxagliptin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Saxagliptin. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20</a>	Intervention
391	2020-002229-27	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2020 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: mulTi-Arm Therapeutic study in pre-ICu patients admitted with Covid-19 - Experimental drugs and mechanisms. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002229-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002229-27</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
392	2015-005034-21	CHU de DIJON. 2016 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Effets de la Dapagliflozine sur la cinétique des lipoprotéines chez des patients diabétiques de type 2. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005034-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005034-21</a>	Population
393	2014-003432-39	Dept of Medical Sciences Clinical Diabetes and Metabolism, Uppsala University. 2014 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 with exenatide 2mg once weekly in obese non-diabetic subjects. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003432-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003432-39</a>	Intervention
394	2015-005549-30	Dept of Medical Sciences Clinical Diabetes and Metabolism, Uppsala University. 2016 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005549-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005549-30</a>	Population
395	2017-001454-33	Dr. Albert Lecube Torello. 2017 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001454-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001454-33</a>	Intervention
396	2019-000979-16	Dr.Guillem Cuatrecasas - CPEN S.L. 2019 Aug 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Dapagliflozin effect in the reduction of different abdominal fat layers in type 2 diabetic patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000979-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000979-16</a>	Population
397	2015-002963-40	Dra Cristina Avendano Sola. 2015 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact of treatment with Dapagliflozin (SGLT2 inhibitor) in metabolic control and glycemic pattern in type 1 diabetic patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002963-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002963-40</a>	Population
398	2016-001417-24	Franciscus Gasthuis. 2017 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: POSTPRANDIAL LIPEMIA, INFLAMMATION, AND VASCULAR FUNCTION IN DIABETES MODULATED BY SGLT2 INHIBITION. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001417-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001417-24</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
399	2017-005136-41	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina Y Salud (FIMABIS). 2018 Dez 12. ClinicalTrialsRegister.eu: SGLT-2 Inhibition and Cardiovascular Disease. Metabolomics Study of Potential Factors Involved in Cardioprotection. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005136-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005136-41</a>	Studiendauer
400	2019-002046-20	Fundación para la Innovación en Biomedicina-FIBMED. 2020 Jul 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of SGLT2 inhibition on the mechanisms of cardiac damage in the diabetic patient with HFpEF.-CARDIA-STIFF. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002046-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002046-20</a>	Population
401	2015-005288-17	Hellenic Society of Medical Education. 2016 Apr 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A study of the effects of dapagliflozin on ambulatory aortic pressure, arterial stiffness and urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005288-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005288-17</a> .	Population
402	2015-003873-13	Institute for the Study RaEiDMaMD. 2016 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of the tubular effects of dapagliflozin using <sup>1</sup> HNMR spectroscopy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003873-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003873-13</a>	Studientyp
403	2018-002614-12	Institute for the Study, Research and Education in Diabetes Mellitus and Metabolic Disorders. 2019 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO <sub>2</sub> in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Type 2 Diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002614-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002614-12</a>	Population
404	2016-001237-27	Instituto Gallego de Medicina Vasculare (IGAMEVAS S.L.). 2016 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 glycemic control. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001237-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001237-27</a>	Population
405	2014-003552-31	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2014 Nov 28. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003552-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003552-31</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
406	2013-004042-42	King's College London. 2014 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004042-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004042-42</a>	Intervention
407	2020-005842-41	KRKA, d.d., Novo mesto. 2021 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: COMPARATIVE, RANDOMISED, SINGLE-DOSE, CROSSOVER, 3-WAY BIOAVAILABILITY STUDY OF DAPAGLIFLOZIN 10 mg FORMULATIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS UNDER FED CONDITIONS. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005842-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005842-41</a>	Population
408	2017-002125-38	LM Diagnósticos S.L. 2018 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of dapagliflozin on nighttime blood pressure in type 2 diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002125-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002125-38</a>	Population
409	2015-001334-21	Lund University. 2015 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of the Effect of Vildagliptin versus Dapagliflozin on Glucagon Response to Mixed Meal in Metformin-treated Subjects with Type 2 Diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001334-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001334-21</a>	Vergleichstherapie
410	2017-004709-42	Martini Hospital. 2018 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004709-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004709-42</a>	Studiendauer
411	2014-001441-24	Medical University Innsbruck. 2014 Aug 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Short-term effect of SGLT 2-inhibitor dapagliflozin on postprandial glucose excursion and insulin sensitivity in type 1 diabetic patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001441-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001441-24</a>	Population
412	2016-000574-38	Medical University Vienna. 2016 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 hepatic, myocardial and pancreatic fat distribution in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000574-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000574-38</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
413	2017-002817-78	MedImmune Limited. 2017 Dez 6. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002817-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002817-78</a>	Intervention
414	2015-004637-27	Medizinische Universität Graz. 2016 Jan 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, three arm, three treatment period, cross-over 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 during hyper-, normo- and hypoglycaemia in subjects with type 2 diabetes using stable tracer technique. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27</a>	Population
415	2014-005525-13	Merck Sharp & Dohme Corp. 2015 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 With or Without a Sulfonylurea. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13</a>	keine Ergebnisse
416	2018-004120-11	NHS Greater Glasgow and Clyde. 2020 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Triple Therapy for Type 1 Diabetes with Insulin, Semaglutide and Dapagliflozin. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004120-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004120-11</a>	Population
417	2020-004832-48	NHS Greater Glasgow and Clyde. 2020 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: DAPA-RESIST - Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor DAPAgliflozin versus thiazide diuretic in patients with heart failure and diuretic RESISTance: a multi-centre, open-label, randomised controlled clinical trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004832-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004832-48</a>	Population
418	2015-002417-29	Novo Nordisk A/S. 2016 Jan 8. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 controlled with metformin monotherapy and treated in a primary care setting. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
419	2015-001596-48	Novo Nordisk A/S. 2016 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001596-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001596-48</a>	Intervention
420	2013-003171-35	Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH. 2013 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35</a>	Intervention
421	2014-003788-39	Profil Mainz GmbH & Co KG. 2014 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39</a>	Intervention
422	2018-001569-17	Radboud University Medical Center. 2018 Aug 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001569-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001569-17</a>	Population
423	2020-001473-79	Saint Luke's Hospital of Kansas City. 2020 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients with COVID-19. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001473-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001473-79</a>	Population
424	2018-003283-31	School of Nutrition and Translational Research in Metabolism (NUTRIM) MU. 2019 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: MaasFlex: A Double-Blind, Randomized, Phase IV, Mechanistic, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Center Study to Evaluate the Effects of 2 Weeks Dapagliflozin Treatment on Nocturnal Substrate Oxidation, Glucose Metabolism and Muscle Mitochondrial Function in Individuals with Impaired Glucose Homeostasis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003283-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003283-31</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
425	2014-002370-36	Slotervaart Hospital. 2015 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effectiveness and safety of dapagliflozin on blood glucose control during glucocorticoid treatment for acute exacerbation COPD. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002370-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002370-36</a>	Population
426	2015-000335-32	Steno Diabetes Center. 2015 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of dapagliflozin treatment on urinary proteomic patterns in patients with type 2 diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000335-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000335-32</a>	Studiendauer
427	2015-001552-30	Steno Diabetes Center A/S. 2015 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: 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, intervention study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001552-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001552-30</a>	Population
428	2019-004557-92	Steno Diabetes Center Copenhagen. 2020 Jan 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Acute effects of Sodium-glucose coTRansporter-2 inhibition on renal OxygeNation and AUTonomic function in type 1 diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004557-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004557-92</a>	Population
429	2016-002212-41	Stiftung Hannoversche Kinderheilstalt Kinder - und Jugendkrankenhaus Auf der Bult. 2016 Dez 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Single-center Phase 1 Inpatient Pilot Study to Explore the Safety and Efficacy of DAPAgliflozin as Add-on to day and night closed-loop control using the DreaMed Substance Administration Device Software in Adolescent and Adult Subjects with Type 1 Diabetes mellitus. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002212-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002212-41</a>	Population
430	2016-003614-27	UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE-POLICLINICO A. GEMELLI. 2017 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Study on the effect of dapagliflozin on myocardial insulin sensitivity and perfusion (DapaHeart). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003614-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003614-27</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
431	2015-005740-34	Universitätsklinikum Tübingen. 2017 Dez 8. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005740-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005740-34</a>	Intervention
432	2013-004169-14	University Hospital Erlangen. 2014 Feb 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation and total body sodium content. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004169-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004169-14</a>	Population
433	2017-004889-10	University Hospital Tübingen. 2021 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Dapagliflozin effect on erythropoiesis and physical fitness in patients with type 2 diabetes - a randomized, partly double-blinded, controlled, three armed, parallel group, exploratory study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004889-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004889-10</a>	Population
434	2014-000157-37	UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN. 2014 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A study to assess the anti-albuminuric effects and variability in response to dapagliflozin in subjects with type 2 diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000157-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000157-37</a>	Population
435	2017-001090-16	UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN. 2017 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001090-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001090-16</a>	Studiendauer
436	2017-004641-25	UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN. 2019 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004641-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004641-25</a>	Studientyp
437	2020-001247-12	UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN. 2021 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase IV, Mechanistic, Study to Evaluate the Natriuretic Effect of 2-Week Dapagliflozin treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Impaired Renal Function. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001247-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001247-12</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
438	2020-004929-23	UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN. 2021 Apr 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Individual albuminuria lowering response to dapagliflozin in a decentralized clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus and elevated albuminuria. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004929-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004929-23</a>	Studiendauer
439	2016-003738-25	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2017 Dez 28. ClinicalTrialsRegister.eu: 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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003738-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003738-25</a>	Population, Endpunkte
440	2016-000715-33	University of Dundee & NHS Tayside. 2016 Dez 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes? <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000715-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000715-33</a>	Population
441	2014-002742-42	University of Dundee/ NHS Tayside. 2014 Dez 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Research into the Effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular Remodelling in patients with heart failure and diabetes Mellitus. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42</a>	Population
442	2020-000913-33	University of Gothenburg. 2020 Jun 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Semaglutide and dapagliflozin in diabetic patients with different pathophysiology. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000913-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000913-33</a>	Intervention
443	2015-002094-38	University of Leicester. 2016 Dez 29. ClinicalTrialsRegister.eu: The Effect of an SGLT2 inhibitor on Glucose Flux, Lipolysis and Ketogenesis following insulin withdrawal in people with absolute or relative endogenous insulin deficiency. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002094-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002094-38</a>	Population
444	2016-004878-17	University of Leicester. 2017 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: The Effect of a SGLT2 inhibitor on Glucose flux, Lipolysis and Exercise in type 2 Diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004878-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004878-17</a>	Population
445	2019-004586-41	University of Leicester. 2020 Jun 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact of exercise training in combination with dapagliflozin on physical function in adults with type 2 diabetes mellitus: A Randomised controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004586-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004586-41</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
446	2015-001873-42	University of Liverpool. 2015 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Pragmatic Randomised 104 Week Multicentre Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness of dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes. The DECIDE Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001873-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001873-42</a>	Population
447	2015-005242-60	University of Liverpool. 2016 Okt 3. ClinicalTrialsRegister.eu: 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/m <sup>2</sup> ) patients with Type 2 diabetes mellitus. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005242-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005242-60</a>	Intervention
448	2017-003911-21	University of Oxford. 2018 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Dapagliflozin during exercise for the prevention of hypoglycaemia in Type 1 diabetes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003911-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003911-21</a>	Population
449	2019-001046-17	Uppsala University. 2019 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, register-based, randomized, controlled trial comparing dapagliflozin with metformin treatment in early stage type 2 diabetes patients by assessing mortality and macro- and microvascular complications. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001046-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001046-17</a>	Population
450	2015-003818-24	VU University Medical Center. 2015 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 transporters (SGLT)-2 inhibitor dapagliflozin versus the sulfonylurea (SU) derivative gliclazide on renal physiology and biomarkers in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24</a>	Studientyp
451	2017-000841-28	VU University Medical Center. 2017 Aug 14. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000841-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000841-28</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)<sup>a</sup></i>			
452	ChiCTR1800016123	Affiliated Hospital of Weifang Medical University. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: Effect of metformin combined with dapagliflozin or saxagliptin on short-term insulin intensive in patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016123">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016123</a>	Intervention
453	JPRN-UMIN000016921	Akishima C. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Efficacy of SGLT2 inhibitors on bone mineral density in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016921">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016921</a>	Population, Studientyp
454	EUCTR2017-001454-33-ES	Albert LT. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001454-33-ES">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001454-33-ES</a>	Intervention
455	TCTR20191008001	All Research Co.;#44;Ltd.. 2021 Mrz 3. WHO ICTRP: Bioequivalence study of Dafiga 10 mg under fasting condition in Healthy Thai volunteer. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20191008001">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20191008001</a>	Population
456	NTR6066	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Dapagliflozin on cholesterol metabolism in DM2: dissecting its effect on dyslipidemia by using stable isotope based cholesterol and glucose fluxes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR6066">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR6066</a>	Population
457	NCT03313752	Andrea G. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibition on Myocardial Insulin Sensitivity. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313752">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313752</a>	Population
458	ChiCTR1800016902	Armed Police Hospital of Chongqing. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: A randomized controlled study of metformin combined with insulin add different mechanismsoral hypoglycemic drugs in type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016902">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016902</a>	Population
459	KCT0005166	Asan Medical Center. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: Impact of sodium-glucose transportation protein 2 inhibitor therapy on Diastolic hEart function and left Atrial pressure in Atrial Fibrillation. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005166">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005166</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
460	KCT0004802	Asan Medical Center. 2021 Jan 28. WHO ICTRP: Effects of dapagliflozin Therapy on myocardial perfusion Reserve in prediabetic patients with stable coronary artery disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004802">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004802</a>	Population
461	NCT04385589	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Diabetic Patients (Type 2) With Decompensated Heart Failure. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385589">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385589</a>	Population
462	EUCTR2020-000664-31-GB	Astra Zeneca AB. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: Dapagliflozin effects on cardiovascular events in patients with an acute heart attack. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-GB</a>	Population
463	EUCTR2020-000664-31-SE	Astra Zeneca AB. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: Dapagliflozin effects on cardiovascular events in patients with an acute heart attack. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-SE</a>	Population
464	CTRI/2019/08/020909	ASTRA ZENECA PHARMACEUTICAL INDI. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibitor Therapy on Pancreatic and hepatic fat content in patients of Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020909">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020909</a>	Population
465	NCT01055691	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study Comparing the Amount of Metformin and After Taking a Combination Tablet vs. Separate Tablets. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055691">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055691</a>	Population
466	NCT01072578	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Dapagliflozin When Administered Once a Day Versus Twice a Day on Blood Glucose. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01072578">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01072578</a>	Intervention, Studientyp
467	NCT01055652	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug-drug Interaction Study of Dapagliflozin With Voglibose in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055652">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055652</a>	Intervention
468	NCT00688493	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effects of Single Oral Dose Dapagliflozin QT Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00688493">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00688493</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
469	NCT01257412	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Evaluation of Efficacy and Safety of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control With Diet and Exercise Alone. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01257412">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01257412</a>	Population
470	NCT01156246	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Food on Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet in Healthy Volunteers. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01156246">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01156246</a>	Population
471	NCT00538174	AstraZeneca. 2015 Mrz 30. WHO ICTRP: Phase I Multiple-Ascending Dose (Japan). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00538174">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00538174</a>	Studiendauer
472	NCT02060201	AstraZeneca. 2015 Jun 29. WHO ICTRP: Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02060201">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02060201</a>	Intervention
473	NCT01535677	AstraZeneca. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: To Compare the Similarity of a Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet With the Two Drugs Administered Separately. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01535677">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01535677</a>	Intervention
474	NCT02722239	AstraZeneca. 2016 Mai 30. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02722239">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02722239</a>	Population
475	NCT02719132	AstraZeneca. 2016 Mai 30. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes in a Real Clinical Practice. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02719132">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02719132</a>	Population
476	NCT01944618	AstraZeneca. 2016 Sep 26. WHO ICTRP: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01944618">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01944618</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
477	NCT01002807	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Bioavailability Study of Fixed Dose Combination (FDC) Formulations of Dapagliflozin and Metformin XR Versus Individual Component Coadministered to Healthy Subjects in a Fasted State. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01002807">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01002807</a>	Population
478	NCT01068756	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01068756">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01068756</a>	Population
479	NCT01135446	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Ultra Low Doses of Dapagliflozin in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01135446">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01135446</a>	Population
480	NCT00842556	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00842556">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00842556</a>	Population
481	NCT00839683	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Valsartan or Simvastatin in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00839683">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00839683</a>	Population
482	NCT00562250	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Drug Interaction Study With Dapagliflozin and Glimepiride in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00562250">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00562250</a>	Population
483	NCT00554450	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Renal Impairment in Type 2 Diabetic Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00554450">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00554450</a>	Studientyp
484	NCT00726505	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Renal Mechanism of Action/Splay vs. TmG. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00726505">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00726505</a>	Studiendauer
485	NCT00908271	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00908271">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00908271</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
486	NCT00904176	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Study of the Effect of Dapagliflozin on the Pharmacokinetics of Warfarin or Digoxin in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00904176">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00904176</a>	Population
487	NCT00930865	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction and Pharmacodynamic Effects on Renal Parameters of Bumetanide (1mg) and Dapagliflozin (10 mg) When Co-administered in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00930865">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00930865</a>	Population
488	NCT00162305	AstraZeneca. 2016 Nov 7. WHO ICTRP: A Phase IIA Study of BMS-512148 to Assess Safety, Exposure, and Biological Effects in Stable Type 2 Diabetic Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00162305">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00162305</a>	Population
489	NCT00263276	AstraZeneca. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00263276">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00263276</a>	Studiendauer
490	NCT01165268	AstraZeneca. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: Characterization of the Kinetics of Renal Glucose Reabsorption in Response to Dapagliflozin in Healthy Subjects and in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01165268">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01165268</a>	Studiendauer
491	NCT00546741	AstraZeneca. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Drug Interaction With Metformin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00546741">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00546741</a>	Intervention
492	NCT01095653	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01095653">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01095653</a>	Population
493	NCT00528879	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00528879">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00528879</a>	Population
494	NCT00528372	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00528372">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00528372</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
495	NCT01137474	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01137474">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01137474</a>	Population
496	NCT01195662	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequately Controlled Hypertension on an ACEI or ARB and an Additional Antihypertensive Medication. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01195662">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01195662</a>	Population
497	NCT02223065	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02223065">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02223065</a>	Population
498	NCT01498185	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01498185">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01498185</a>	Population
499	NCT00984867	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00984867">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00984867</a>	Population
500	NCT01662999	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01662999">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01662999</a>	Population
501	NCT01042977	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01042977">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01042977</a>	Population
502	NCT01031680	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01031680">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01031680</a>	Population
503	NCT00680745	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimpiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00680745">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00680745</a>	Intervention

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
504	NCT00660907	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00660907">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00660907</a>	Intervention
505	NCT00673231	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00673231">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00673231</a>	Population
506	NCT01294423	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01294423">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01294423</a>	Population
507	NCT01294436	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01294436">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01294436</a>	Population
508	NCT01217892	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01217892">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01217892</a>	Intervention
509	NCT01392677	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonylurea. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01392677">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01392677</a>	Population
510	NCT00855166	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00855166">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00855166</a>	Intervention
511	NCT02157298	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02157298">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02157298</a>	Population
512	NCT01646320	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01646320">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01646320</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
513	NCT01619059	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01619059">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01619059</a>	Intervention
514	NCT00859898	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00859898">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00859898</a>	Intervention
515	NCT00972244	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00972244">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00972244</a>	Population
516	NCT01095666	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01095666">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01095666</a>	Population
517	NCT00357370	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00357370">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00357370</a>	Population
518	NCT03169959	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03169959">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03169959</a>	Intervention
519	NCT02279407	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study to Investigate Effects of Omega-3 Carboxylic Acids and Dapagliflozin on Liver Fat Content in Diabetic Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02279407">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02279407</a>	Intervention
520	NCT00683878	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00683878">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00683878</a>	Intervention
521	NCT00643851	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00643851">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00643851</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
522	NCT03138356	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Bioequivalence Study of Combination Tablets of Saxagliptin / Dapagliflozin / Metformin XR (Extended-release) and Dapagliflozin / Metformin XR Relative to Individual Components in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03138356">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03138356</a>	Population
523	NCT02429258	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02429258">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02429258</a>	Population
524	NCT00831779	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00831779">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00831779</a>	Population
525	NCT02200627	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Forxiga Tablets Specific Clinical Experience Investigation for Elderly. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02200627">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02200627</a>	Population
526	NCT02096705	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02096705">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02096705</a>	Population
527	NCT01525238	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: PK Study of Dapagliflozin in Pediatric Subjects With T2DM. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01525238">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01525238</a>	Population
528	NCT01606007	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01606007">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01606007</a>	Intervention
529	NCT00736879	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00736879">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T00736879</a>	Population
530	JPRN-JapicCTI-142588	AstraZeneca. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-JapicCTI-142588">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-JapicCTI-142588</a>	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
531	JPRN-JapicCTI-111471	AstraZeneca. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111471">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111471</a>	Population
532	JPRN-JapicCTI-163161	AstraZeneca. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163161">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163161</a>	Population
533	JPRN-JapicCTI-163162	AstraZeneca. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163162">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163162</a>	Population
534	JPRN-JapicCTI-111475	AstraZeneca. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111475">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111475</a>	Population
535	JPRN-JapicCTI-090911	AstraZeneca. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090911">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090911</a>	Population
536	JPRN-JapicCTI-101033	AstraZeneca. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101033">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101033</a>	Intervention
537	JPRN-JapicCTI-184157	AstraZeneca. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: DELIVER. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184157">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184157</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
538	NCT02551874	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02551874">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02551874</a>	Intervention
539	NCT02419612	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02419612">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02419612</a>	Intervention
540	NCT03387683	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Clinical Study to Investigate the Effects of Dapagliflozin on Heart Work, Heart Nutrient Uptake, and Heart Muscle Efficiency in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03387683">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03387683</a>	Population
541	NCT02681094	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02681094">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02681094</a>	Intervention
542	NCT04170543	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase 2b Diabetic Kidney Disease Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04170543">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04170543</a>	Vergleichstherapie
543	NCT03344341	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase IV Study in Drug-Naive Patients With T2DM in China. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03344341">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03344341</a>	Vergleichstherapie
544	NCT02637037	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Bioequivalence of Dapagliflozin/Metformin XR Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02637037">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02637037</a>	Population
545	NCT03316131	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Intensive Uric Acid (UA) Lowering Therapy With RDEA3170, Febuxostat, Dapagliflozin on Urinary Excretion of UA. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03316131">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03316131</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
546	NCT03078049	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Treatment With Dapagliflozin Versus Sitagliptin: An Analysis of Commercial Claims and Linked Laboratory Data. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03078049">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03078049</a>	Studientyp
547	NCT02460978	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02460978">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02460978</a>	Population
548	NCT02268214	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02268214">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02268214</a>	Population
549	NCT02805283	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Patient Satisfaction Survey. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02805283">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02805283</a>	Population, Studientyp
550	NCT03877224	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: DETERMINE-preserved - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03877224">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03877224</a>	Population
551	NCT02471404	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02471404">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02471404</a>	Intervention
552	NCT02252224	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Forxiga (Dapagliflozin) Regulatory Postmarketing Surveillance. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02252224">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02252224</a>	Studientyp
553	NCT02200666	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Forxiga Tablets Specific Clinical Experience Investigation for Long-term Use. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02200666">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02200666</a>	Population
554	NCT02564926	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Foxiga Korea Local Phase 4 Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02564926">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02564926</a>	Population, Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
555	NCT01730534	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01730534">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01730534</a>	Population
556	NCT02229396	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02229396">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02229396</a>	Population
557	NCT02805361	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Real World Assessment of Clinical Outcome Changes -Including Month of Ramadan-for Dapagliflozin in Management of Type II Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02805361">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02805361</a>	Studientyp
558	NCT03084965	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Retrospective Study of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Dapagliflozin Therapy in Taiwan. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03084965">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03084965</a>	Studientyp
559	NCT03608358	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Asian T2DM Subjects With Inadequate Glycemic Control on Metformin/Saxagliptin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03608358">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03608358</a>	Population
560	NCT02725593	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02725593">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02725593</a>	Population
561	NCT02284893	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02284893">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02284893</a>	Intervention
562	NCT02971618	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study With Dapagliflozin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02971618">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02971618</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
563	NCT02582840	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The PK and PD of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02582840">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02582840</a>	Population
564	NCT03216278	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Purpose of the Study is to Compare Two Fixed Dose Combination Tablets of Dapagliflozin/Metformin XR in Healthy Subjects Under Fasting and Fed Conditions. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03216278">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03216278</a>	Population
565	NCT02582814	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Safety and Efficacy of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02582814">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02582814</a>	Population
566	NCT03152084	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03152084">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03152084</a>	Studiendauer
567	NCT04445714	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: To Assess the Safety of Fixed Dose Combination of Dapagliflozin and Saxagliptin in Indian Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04445714">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04445714</a>	Intervention
568	NCT03071016	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Usage of Dapagliflozin in the Management of Type-2 Diabetes Mellitus: A Real World Evidence Study in Indian Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03071016">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03071016</a>	Studientyp
569	NCT03038789	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: XIGDUO Extended Release (XR) Post Marketing Surveillance. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03038789">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03038789</a>	Studientyp
570	NCT03338855	AstraZeneca. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Effects of 5 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients on How the Hormone Insulin Acts on Sugar Uptake in Muscles. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03338855">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03338855</a>	Studiendauer
571	NCT02695121	AstraZeneca. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Cancer in Patients on Dapagliflozin and Other Antidiabetic Treatment. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02695121">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02695121</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
572	NCT03199053	AstraZeneca. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin and Saxagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10 to Below 18 Years Old. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03199053">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03199053</a>	Population
573	CTRI/2019/08/020642	AstraZeneca. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial conducted in pediatric patients with Type 2 Diabetes Mellitus who are of age between 10 to 18 years to evaluate the safety and efficacy of Dapagliflozin 5 and 10 mg and Saxagliptin 2.5 and 5 mg for 26 weeks with a 26 week Safety Extension Period. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020642">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020642</a>	Population
574	NCT04492722	AstraZeneca. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AZD5718 in Participants With Proteinuric Chronic Kidney Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04492722">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04492722</a>	Vergleichstherapie
575	NCT02695082	AstraZeneca. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Acute Kidney Injury in Patients on Dapagliflozin and Other Antidiabetic Medications. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02695082">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02695082</a>	Studientyp
576	NCT02695095	AstraZeneca. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Acute Liver Injury in Patients on Dapagliflozin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02695095">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02695095</a>	Population
577	NCT02695173	AstraZeneca. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Complications of UTI in Patients on Dapagliflozin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02695173">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02695173</a>	Population
578	NCT04595370	AstraZeneca. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Efficacy, Safety and Tolerability of AZD9977 and Dapagliflozin in Participants With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04595370">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04595370</a>	keine Ergebnisse
579	DRKS00009949	AstraZeneca. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009949">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009949</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
580	NCT03624803	AstraZeneca. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: DAPA - Egypt Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03624803">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03624803</a>	Population
581	NCT04564742	AstraZeneca. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events in Patients With an Acute Heart Attack. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04564742">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04564742</a>	Population
582	NCT03156985	AstraZeneca. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Multi-center, Single Arm, Observational Study to Evaluate the Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in China. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03156985">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03156985</a>	Studientyp
583	NCT04724837	AstraZeneca. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Zibotentan and Dapagliflozin for the Treatment of CKD (ZENITH-CKD Trial). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04724837">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04724837</a>	Studiendauer
584	EUCTR2007-005931-27-HU	AstraZeneca AB. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A 24-Week Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multi-centre, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimpiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimpiride Therapy Alone. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2007-005931-27-HU">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2007-005931-27-HU</a>	Intervention
585	EUCTR2008-004913-93-SE	AstraZeneca AB. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A 24-week, Multi-centre, International, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase III Study with a 78-week Extension Period to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Combination with Metformin on Body Weight in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Alone. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2008-004913-93-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2008-004913-93-SE</a>	Intervention
586	EUCTR2007-007540-10-FI	AstraZeneca AB. 2012 Jul 3. WHO ICTRP: A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled Phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2007-007540-10-FI">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2007-007540-10-FI</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
587	EUCTR2009-012806-37-DE	AstraZeneca AB. 2012 Okt 22. WHO ICTRP: A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, International Phase III Study with a 24-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on a DPP-4 inhibitor (Sitagliptin) Alone or in Combination with Metformin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE</a>	Population
588	EUCTR2010-019511-37-SK	AstraZeneca AB. 2013 Mai 27. WHO ICTRP: A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019511-37-SK">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019511-37-SK</a>	Intervention
589	EUCTR2011-002231-26-DE	AstraZeneca AB. 2014 Jun 16. WHO ICTRP: Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on background combination of Metformin and Sulfonylurea. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002231-26-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002231-26-DE</a>	Population
590	EUCTR2014-003638-26-SE	AstraZeneca AB. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: A double-blind randomized placebo-controlled, parallel-group study during 12 weeks to investigate whether the drugs Epanova <sup>™</sup> and dapagliflozin can diminish the liver fat content in patients with diabetes type 2. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003638-26-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003638-26-SE</a>	Intervention
591	EUCTR2015-004825-14-ES	AstraZeneca AB. 2016 Aug 29. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES</a>	Intervention
592	EUCTR2008-004916-12-SK	AstraZeneca AB. 2017 Mrz 13. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK</a>	Population
593	EUCTR2015-002376-24-CZ	AstraZeneca AB. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptinin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-CZ">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-CZ</a>	Population, Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
594	EUCTR2015-002376-24-DE	AstraZeneca AB. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin plus Saxagliptin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients compared with Sulphonylurea. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE</a>	Population, Endpunkte
595	EUCTR2016-002961-79-NL	AstraZeneca AB. 2018 Jun 5. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002961-79-NL">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002961-79-NL</a>	Studiendauer
596	EUCTR2013-000239-28-BG	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP:. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-BG">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-BG</a>	Population
597	EUCTR2014-004599-49-GB	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Double-Blind, Placebo-controlled, 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, Parallel Group. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004599-49-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004599-49-GB</a>	Population
598	EUCTR2014-004599-49-SE	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Double-Blind, Placebo-controlled, 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, Parallel Group. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004599-49-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004599-49-SE</a>	Population
599	EUCTR2013-000239-28-SE	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: This study is being carried out to evaluate the effect of a drug called dapagliflozin when added to current treatment for type 2 diabetes on cardiovascular events. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-SE</a>	Population
600	EUCTR2013-000239-28-CZ	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: This study is being carried out to evaluate the effect of a drug called dapagliflozin when added to current treatment for type 2 diabetes on cardiovascular events. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-CZ">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-CZ</a>	Population
601	EUCTR2013-000239-28-GB	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: This study is being carried out to evaluate the effect of a drug called dapagliflozin when added to current treatment for Type 2 diabetes on cardiovascular events. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-GB</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
602	EUCTR2017-003820-58-FI	AstraZeneca AB. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: A study in type 2 diabetes patients to investigate the effects of DAPAgliflozin on the heart (CARDiac) work, heart nutrient uptake and heart muscle work. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003820-58-FI">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003820-58-FI</a>	Population
603	EUCTR2007-005220-33-GB	AstraZeneca AB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A 52-Week, International, Multi-centre, Randomised, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005220-33-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005220-33-GB</a>	Intervention
604	EUCTR2014-003721-18-CZ	AstraZeneca AB. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: 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 Glimpiride in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003721-18-CZ">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003721-18-CZ</a>	Population
605	EUCTR2016-003897-41-DE	AstraZeneca AB. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Study to evaluate if dapagliflozin treatment is effective in patients with heart failure by reducing the number of hospitalizations and urgent visits due to heart failure, and by reducing the risk of death. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-DE</a>	Population
606	EUCTR2016-003897-41-SE	AstraZeneca AB. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Study to evaluate if dapagliflozin treatment is effective in patients with heart failure by reducing the number of hospitalizations and urgent visits due to heart failure, and by reducing the risk of death. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-SE</a>	Population
607	EUCTR2018-000802-46-CZ	AstraZeneca AB. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: Study to evaluate if dapagliflozin treatment is effective in patients with heart failure with preserved ejection fraction in reducing the risk of cardiovascular death and hospitalizations/urgent outpatient visits due to worsening heart failure. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000802-46-CZ">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000802-46-CZ</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
608	EUCTR2018-003442-16-SE	AstraZeneca AB. 2020 Mai 11. WHO ICTRP: DETERMINE-reduced $\dot{O}_2$ Dapagliflozin Effect on Exercise capacity using a 6-MINutE walk test in patients with heart failure with reduced ejection fraction. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003442-16-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003442-16-SE</a>	Population
609	EUCTR2016-003991-27-NL	AstraZeneca AB. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: Effects of 5 weeks treatment with dapagliflozin in type 2 diabetes patients on how the hormone insulin acts on sugar uptake in muscles. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003991-27-NL">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003991-27-NL</a>	Studiendauer
610	EUCTR2018-000802-46-PL	AstraZeneca AB. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Study to evaluate if dapagliflozin treatment is effective in patients with heart failure with preserved ejection fraction in reducing the risk of cardiovascular death and hospitalizations/urgent outpatient visits due to worsening heart failure. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000802-46-PL">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000802-46-PL</a>	Population
611	EUCTR2015-005042-66-FI	AstraZeneca AB. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Study to evaluate safety and efficacy of Dapagliflozin and Saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus aged 10 to below 18 years old. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005042-66-FI">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005042-66-FI</a>	Population
612	CTRI/2017/08/009207	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial to determine if the test drug (Dapagliflozin) is better than placebo (Dummy drug) when used along with the standard therapy in patients with chronic heart failure in reducing incidence of worsening of this condition. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009207">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009207</a>	Population
613	CTRI/2017/08/009535	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial to determine if the test drug (Dapagliflozin) is better than placebo (Dummy drug) when used along with the standard therapy in patients with chronic kidney disease in reducing incidence of worsening of this condition. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009535">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009535</a>	Population
614	CTRI/2015/07/005987	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005987">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005987</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
615	CTRI/2014/08/004872	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58) in Type II diabetes patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004872">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004872</a>	Population
616	PER-026-18	AstraZeneca AB. 2021 Feb 25. WHO ICTRP: AN INTERNATIONAL, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON REDUCING CV DEATH OR WORSENING HEART FAILURE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION (HFPEF)&#x0D;. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-18">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-18</a>	Population
617	EUCTR2014-005377-36-FI	AstraZeneca AB R&D Mölnda. 2016 Jun 20. WHO ICTRP: A clinical trial investigating the effects of dapagliflozin 10 mg on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005377-36-FI">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005377-36-FI</a>	Population
618	KCT0003600	AstraZeneca K. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: A study to learn more about how dapagliflozin affects body fat levels compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes who are taking metformin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003600">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003600</a>	Population, Studientyp
619	JPRN-JapicCTI-142473	AstraZeneca KK. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: DECLARE-TIMI58. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142473">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142473</a>	Population
620	JPRN-JapicCTI-173524	AstraZeneca KK. 2020 Jan 9. WHO ICTRP: DAPA-HF. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173524">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173524</a>	Population
621	JPRN-JapicCTI-194724	AstraZeneca KK. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: DETERMINE preserved. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194724">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194724</a>	Population
622	JPRN-JapicCTI-194723	AstraZeneca KK. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: DETERMINE reduced. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194723">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194723</a>	Population
623	CTRI/2017/03/008011	AstraZeneca Pharma India Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Usage of Dapagliflozin in the management of Type-2 Diabetes Mellitus in Indian patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008011">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008011</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
624	NCT03407196	AstraZeneca T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients, a Retrospective Cohort Study From Turkey. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03407196">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03407196</a>	Population
625	ACTRN 12617000789369	Austin H. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Triple therapy for new onset Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12617000789369">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12617000789369</a>	Intervention
626	EUCTR2015-004164-11-IT	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIV. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Effect of the glucose-lowering drug dapagliflozin on vascular function and blood pressure. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-004164-11-IT">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-004164-11-IT</a>	Population
627	ACTRN 12619001393145	Baker Heart and Diabetes Institute. 2020 Mrz 10. WHO ICTRP: Determining the effect of Dapagliflozin on preventing heart failure in patients with type 2 diabetes (The LEAVE-DM trial). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12619001393145">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12619001393145</a>	Population
628	NCT02608905	Baylor College of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02608905">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02608905</a>	Population
629	NCT04215523	Brigham and Women's Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Replication of the DECLARE Diabetes Trial in Healthcare Claims. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04215523">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04215523</a>	Studientyp
630	PER-047-11	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY. 2021 Feb 25. WHO ICTRP: 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). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER -047-11">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER -047-11</a>	Population
631	PER-094-08	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY. 2021 Feb 25. WHO ICTRP: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER -094-08">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER -094-08</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
632	CTRI/2011/09/001983	Bristol Myers Squibb India Pvt Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: 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). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/001983">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/001983</a>	Studiendauer
633	EUCTR2009-010221-39-NL	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: An Exploratory Phase 2 Study to Assess the Effect of Dapagliflozin on Glomerular. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010221-39-NL">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010221-39-NL</a>	Studiendauer
634	DRKS00009951	Bristol-Myers S. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009951">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009951</a>	Population
635	DRKS00009978	Bristol-Myers S. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009978">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009978</a>	Population
636	CTRI/2010/091/002828	BristolMyers Squibb India pvt Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: 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). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002828">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002828</a>	Population
637	NCT04393246	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: mulTi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICu Patients Admitted With Covid-19 - Experimental Drugs and Mechanisms. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393246">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393246</a>	Population
638	NCT03269058	Centre Hospitalier Univ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269058">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269058</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
639	NCT02925559	Centro de Diabetes Curitiba Ltd. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02925559">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02925559</a>	Population
640	RBR-48rxwb	Centro EH. 2021 Feb 23. WHO ICTRP: Efficacy of SGLT2 inhibitor for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RB R-48rxwb">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=RB R-48rxwb</a>	Population
641	NCT03968224	Centro Medico Nacional Siglo XXI IMSS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effectiveness of Dapagliflozin for Weight Loss. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03968224">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03968224</a>	Population
642	NCT04195243	Centro Univ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin vs Empagliflozin on Flow Mediated Dilation in Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04195243">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04195243</a>	Population
643	NCT04255238	Chem LG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dual add-on Therapy With Gemigliptin 50 mg and Dapagliflozin 10 mg Added to Metformin Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04255238">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04255238</a>	Population
644	NCT03842267	Chem LG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Gemigliptin in Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Dapagliflozin and Metformin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03842267">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03842267</a>	Intervention
645	NCT04544319	Chem LG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clinical Trial to Compare the PK of the Fixed-dose Combinations and Each Component of Gemigliptin/Dapagliflozin 50/10 mg. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04544319">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04544319</a>	Intervention
646	NCT03565458	Chem LG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Gemigliptin, Dapagliflozin, Empagliflozin DDI Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03565458">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03565458</a>	Population
647	NCT03202563	Chem LG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Trial to Evaluate the Efficacy on Glycemic Variability and Safety of Gemigliptin Compared With Dapagliflozin Added on Metformin Alone or Diabetes Medication Na <sup>+</sup> in Type 2 Diabetes Mellitus (Stable II Study). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03202563">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03202563</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
648	NCT04575675	Cheng-Hsin General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04575675">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04575675</a>	Population
649	NCT04330079	CHEOL WHAN LEE MD. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of dapagliflozin Therapy on Myocardial Perfusion Reserve in Prediabetic Patients With Stable coronary Artery Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04330079">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04330079</a>	Population
650	NCT03178591	Chiang Mai University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03178591">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03178591</a>	Population
651	JPRN-UMIN000022661	Chiba Central Medical Center DC. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022661">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022661</a>	Population
652	NCT04534270	Children's Hospital of Fudan University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Proteinuria. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04534270">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04534270</a>	Population
653	NCT04531397	Children's Hospital of Fudan University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Proteinuric Chronic Kidney Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04531397">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04531397</a>	Population
654	NCT02371187	Christopher B. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Does Dapagliflozin Augment The Favorable Adaptation To Endurance Exercise Training? <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02371187">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02371187</a>	Studientyp
655	NCT02520518	Christopher B. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Does Dapagliflozin Promote Favorable Health Benefits That Are Independent Of Weight Loss? <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02520518">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02520518</a>	Population, Studientyp
656	NCT03180489	Christopher B. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Does Dapagliflozin Provide Additional Health Benefits To Dietary Counseling For Weight Loss?. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03180489">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03180489</a>	Population
657	EUCTR2015-005034-21-FR	CHU de DIJO. 2016 Jan 11. WHO ICTRP: N/A. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005034-21-FR">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005034-21-FR</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
658	NCT03748810	Chungbuk National University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Head-to-head Comparison of Empagliflozin and Dapagliflozin. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03748810">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03748810</a>	Vergleichstherapie
659	NCT04640493	Columbia University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: SGLT2-Inhibitors for Sleep Apnea in Heart Failure. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04640493">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04640493</a>	Population
660	NCT03970044	Consano Clinical Research LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effectiveness of Exenatide Plus Dapagliflozin on 24 Hour Glucose Variability Measured by CGM. A Proof of Concept. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03970044">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03970044</a>	Population
661	NCT03364985	Daewoong Pharmaceutical Co.LTD.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of DWP16001 After Oral Administration in Healthy Male Volunteers. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03364985">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03364985</a>	Population
662	NCT04634500	Daewoong Pharmaceutical Co.Ltd. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of DWP16001 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04634500">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04634500</a>	Population
663	NCT04304560	Damanhour University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Value of SGLT2 Inhibitor (Dapagliflozin) as an Added Therapy in Diabetic Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction; Randomized Controlled Clinical Trial. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04304560">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04304560</a>	Population
664	NCT04240171	Damanhour University. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Dapagliflozin Versus Glimpiride Effect in Patient With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04240171">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04240171</a>	Vergleichstherapie
665	JPRN-UMIN000025102	Department of Clinical Medicine and Development National Cerebral and Cardiovascular Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: An exploratory study of dapagliflozin for the attenuation of albuminuria in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000025102">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000025102</a>	keine Ergebnisse

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
666	ChiCTR 1800019724	Department of Endocrinology - The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College. 2018 Dez 4. WHO ICTRP: Efficacy and safety of dapagliflozin and acarbose in type 1 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019724">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019724</a>	Population
667	JPRN- UMIN000018592	Department of Epidemiology and Preventive Medicine - Ehime University Graduate School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The investigation of the effectiveness by dapagliflozin on severity of sleep disorder breathing (SDB) among the Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018592">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018592</a>	Studientyp
668	JPRN- UMIN000027304	Department of Hepatology - Shimane University Hospital. 2020 Dez 1. WHO ICTRP: A study on the effect of diabetes drugs (SGLT2 inhibitor and DPP4 inhibitor) for nonalcoholic fatty liver disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027304">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027304</a>	Population
669	JPRN- UMIN000019192	Department of Medicine and Bioregulatory - Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Investigation of the Effect of Dapagliflozin on Body Composition and Diet in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019192">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019192</a>	Population
670	EUCTR2015- 005549-30-SE	Dept of Medical Sciences - Clinical Diabetes and Metabolism, Uppsala University. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: A study to assess direct and indirect effects of the drug dapagliflozin on pancreatic cells in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE</a>	Population
671	EUCTR2014- 003432-39-SE	Dept of Medical Sciences - Clinical Diabetes and Metabolism, Uppsala University. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Combination treatment with dapagliflozin and exenatide to investigate the effect of weight loss in subjects with obesity compared to placebo. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003432-39-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003432-39-SE</a>	Intervention
672	ChiCTR 1800015030	Dept. Rheumatology - Renji Hospital South Campus. 2018 Mrz 5. WHO ICTRP: A Clinical Trial on Safety and effect of Dapagliflozin to Control Blood Glucose Levels in Systemic Lupus Erythematosus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015030">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015030</a>	Population
673	JPRN- UMIN000020185	Diamond study group. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Effects of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes [Diamond study-4]. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020185">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020185</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
674	JPRN-UMIN000027422	Division of Cardiology - Nagoya Graduate School of Medicine Cardiology. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Stabilizing Coronary Atherosclerotic Plaques: Using IB-IVUS Imaging Study. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027422">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027422</a>	Population
675	JPRN-UMIN000019789	Division of Cardiovascular Medicine - Kobe University Graduate School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetic patients with chronic heart failure. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019789">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019789</a>	Population
676	JPRN-UMIN000020141	Division of Diabetes and Endocrinology Department of Internal Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Defining a novel law of glucose homeostasis under SGLT-2 inhibitor usage by mathematical model approach. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020141">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020141</a>	Studientyp
677	JPRN-UMIN000022794	Division of Diabetes and Endocrinology Department of Internal Medicine- Kobe University Graduate School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Defining a novel law of glucose homeostasis. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022794">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022794</a>	Studientyp
678	JPRN-UMIN000019476	Division of Diabetes and Endocrinology Department of Internal Medicine - Kobe University Graduate School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Defining a novel law of glucose homeostasis. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019476">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019476</a>	Studientyp
679	JPRN-UMIN000029550	Nippon Medical School Chiba-Hokusho Hospital Division of Endocrinology. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: The mechanism of the preventive effect on nocturnal hypoglycemia by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029550">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029550</a>	Population
680	JPRN-UMIN000022561	Dokkyo Medical University - Nikko Medical Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Investigation of the visceral fat and adipocytokine by SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022561">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022561</a>	Population
681	JPRN-UMIN000024821	Dokkyo Medical University - Nikko Medical Center. 2019 Dez 3. WHO ICTRP: Acute effects of the sodium glucose transporter (SGLT) -2 inhibitors, Dapagliflozin, on Hemorheology, Leukocyte Activation and Oxidative Stress in type 2 diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024821">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024821</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
682	JPRN-UMIN000025771	Dokkyo Medical University - Nikko Medical Center. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Effects of Long-term Dapagliflozin Treatment on Hemorheology, Leukocyte Activation and Oxidative Stress. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025771">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025771</a>	Population
683	NCT04356742	Dong A. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin When Added to Ongoing Metformin and Evogliptin Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04356742">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04356742</a>	Population
684	NCT04170998	Dong A. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Evogliptin When Added to Ongoing Metformin and Dapagliflozin Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04170998">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04170998</a>	Population
685	NCT03766724	Dong A. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug-Drug Interaction of Evogliptin and Empagliflozin or Dapagliflozin in Healthy Male Adults. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03766724">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03766724</a>	Population
686	NCT04473417	Dong A. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Safety/Tolerability Profiles of DA-2811 in Healthy Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04473417">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04473417</a>	Population
687	CTRI/2020/11/028806	Dr. A. Sharma. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Study of the effect of SGLT2 Inhibitors on oxidative stress parameters in Type II Diabetes Mellitus Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/028806">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/028806</a>	Population
688	CTRI/2019/05/019286	Dr. Shashi Panicker. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Dapagliflozin is a licensed medicine used for reducing blood sugar in people with diabetes and this study will test whether it can also reduce the stiffness in the liver which commonly occurs in diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019286">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019286</a>	Population
689	EUCTR2015-002963-40-ES	Dra Cristina Avendaño Sola. 2015 Nov 16. WHO ICTRP: Impact of treatment with Dapagliflozin in type 1 diabetic patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002963-40-ES">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002963-40-ES</a>	Population
690	NCT04249778	Emory University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Heart Failure Readmission. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04249778">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04249778</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
691	NCT03766750	EMS. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lima Association in the Control of Type II Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03766750">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03766750</a>	Population
692	ChiCTR1900026285	First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: A Randomized Controlled Trial for Comparing the Effects of Dapagliflozin and Sitagliptin on Glucose Fluctuation and Control Measured by CGM in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026285">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026285</a>	Population
693	ACTRN12618001981213	Flinders Medical Centre. 2019 Jan 7. WHO ICTRP: Exercise effects of Dapagliflozin in type II diabetes and heart failure. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001981213">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001981213</a>	Population
694	ACTRN12620001256965	Flinders University of South Australia. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Chronic Myocardial Injury-Evaluating The Possible Role Of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibition (CHIRON). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001256965">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001256965</a>	Population
695	NTR6651	Franciscus Gasthuis. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Postprandial effects of dapagliflozin on lipemia and inflammation. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NT R6651">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NT R6651</a>	Population
696	JPRN-jRCTs051180091	Fujita Y. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Dapagliflozin Liver Metabolism Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180091">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180091</a>	Population
697	JPRN-UMIN000025585	Fukuoka University Chikushi Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Evaluation of feasibility, safety and pleiotropic effects of dapagliflozin -Multicenter trial. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025585">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025585</a>	Population
698	NCT04149067	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Real-world Evidence With SGLT2i (Dapagliflozin) and DPP4i (Sitagliptin) in Type 2 Diabetes Patients in Spain. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04149067">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04149067</a>	Studientyp
699	EUCTR2017-005136-41-ES	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina Y Salud (FIMABIS) 2019 Feb 28. WHO ICTRP: SGLT-2 Inhibition, Metabolomics and Cardiovascular Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005136-41-ES">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005136-41-ES</a>	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
700	NCT03919656	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina Y Salud (FIMABIS). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: SGLT-2 Inhibition, Metabolomics and Cardiovascular/Kidney Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03919656">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03919656</a>	Studiendauer
701	NCT04197635	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación de Valencia. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO2 in HFrEF. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04197635">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04197635</a>	Population
702	NCT04707352	Fundacion para la Formacion e Investigacion Sanitarias de la Region de Murcia. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Impact on Atrial Remodeling of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04707352">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04707352</a>	Population
703	NCT04620590	George Clinical Pty Ltd. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Open Label Phase IV Study to Evaluate Dapagliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Impaired Renal Function. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04620590">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04620590</a>	Studientyp
704	CTRI/2017/07/009121	Glenmark Pharmaceuticals Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial to study effect of a remogliflozin etabonate in the treatment of diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009121">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009121</a>	Intervention
705	JPRN-UMIN000020263	Graduate School of Medical Sciences KU. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Combination Therapy of SGLT2 Inhibitor and intensive Physical Exercises, focusing on the Prevention of Muscle Mass Reduction in Patients with Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020263">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020263</a>	Population
706	EUCTR2019-000979-16-ES	Guillem C. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Dapagliflozin effect in the reduction of abdominal fat layers in type 2 diabetic patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000979-16-ES">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000979-16-ES</a>	Population
707	ChiCTR2000036159	Guizhou Provincial PH. 2020 Aug 31. WHO ICTRP: Impact of early using of Dapagliflozin on left ventricular mass and infarct size in patients with STEMI. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036159">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036159</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
708	NCT02372955	Gulf RR;Educational Services. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02372955">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02372955</a>	Population
709	NCT03423355	GWT-TUD GmbH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effect on Erythropoiesis and Physical Fitness. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03423355">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03423355</a>	Population
710	NCT03658031	Hamad Medical Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on the Progression From Prediabetes to T2DM in Subjects With Myocardial Infarction. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03658031">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03658031</a>	Population
711	NCT03794518	Hamad Medical Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin Plus Low Dose Pioglitazone on Hospitalization Rate in Patients With HF and HFpEF. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03794518">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03794518</a>	Population
712	NCT02887677	Hellenic Society for Medical Education. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Central Hemodynamics and Urine Albumin Excretion in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02887677">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02887677</a>	Population
713	EUCTR2015-005288-17-GR	Hellenic Society of Medical Education. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-005288-17-GR">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-005288-17-GR</a>	Population
714	JPRN-jRCT 2031200272	Hibi K. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Efficacy, safety and tolerability of AZD9977 and dapagliflozin in patients with heart failure and chronic kidney disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-jRCT2031200272">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-jRCT2031200272</a>	keine Ergebnisse
715	NCT03190694	Hiddo LH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin in Non-diabetic Patients With Proteinuria. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03190694">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03190694</a>	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
716	IRCT 20170614034526 N5	Hilton Pharma Pvt Ltd. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Dapagliflozin Efficacy & Safety as Mono or Combination therapy in reduction of HbA1C and Body Weight in Type II Diabetes Mellitus Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170614034526N5">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170614034526N5</a>	Population
717	JPRN-UMIN 000022804	Hokkaido University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The efficacy of SGLT2 inhibitor switching from thiazolidine about body weight and metabolic-related factors in type 2 diabetes patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022804">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022804</a>	Vergleichstherapie
718	JPRN-UMIN 000015033	Hokkaido University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: 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-. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033</a>	Vergleichstherapie
719	NCT04340908	Hongchang G. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibitor on Type 2 Diabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04340908">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04340908</a>	Population
720	NCT04739215	Hospital General Universitario Gregorio Marañon. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibition on the Mechanisms of Cardiac Damage in the Diabetic Patient With HFpEF. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04739215">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04739215</a>	Population
721	ChiCTR 2000035387	HuaDong H. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: A prospective, randomized, controlled trial for the efficacy and safety of improving left ventricular remodeling in combined use of sacubitril-valsartan and dapagliflozin compared to RAAS inhibitors in very elderly patients with acute myocardial infarction at the early stage of hospitalization. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035387">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035387</a>	Population
722	ChiCTR 2000033664	Huaian First PH. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: A head-to-head study of SGLT2 inhibitors and ARB in patients with diabetes and proteinuria. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033664">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033664</a>	keine Ergebnisse
723	NCT02919059	Istituto Gallego de Medicina Vascolar. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study to Asses the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02919059">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02919059</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
724	JPRN-jRCT 1031180386	Ikejima K. 2020 Nov 4. WHO ICTRP: Dapagliflozin vs vitamin E against NAFLD with type 2 DM. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031180386">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031180386</a>	Population
725	EUCTR2015- 003873-13-GR	Institute for the Study, Research and Education in Diabetes Mellitus and Metabolic Disorders. 2018 Nov 26. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003873-13-GR">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003873-13-GR</a>	Studientyp
726	EUCTR2018- 002614-12-ES	Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: DAPA-HF. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002614-12-ES">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002614-12-ES</a>	Population
727	EUCTR2016- 001237-27-ES	Instituto Gallego de Medicina Vascular. 2016 Sep 12. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001237-27-ES">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001237-27-ES</a>	Population
728	NCT04717986	Instituto Mexicano del Seguro Social. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effects on Mayor Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction (DAPA-AMI). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04717986">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04717986</a>	Population, keine Ergebnisse / Studie laufend
729	NCT04090580	Instituto Nacional de Ciencias Medicas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Impact on Glycemic Variability After Treatment With Dapagliflozin on Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04090580">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04090580</a>	Population
730	TCTR 20201217001	International Bio Service Co. Ltd.. 2021 Mrz 3. WHO ICTRP: Open-label, Randomized, Two-way Crossover, Two-sequence, Two-period, Two-treatment Bioequivalence Study of Dapagliflozin Tablet 10 mg in Healthy Thai Volunteers <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20201217001">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20201217001</a>	Population
731	JPRN-jRCTs 051180165	Ishii H. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: The Japanese T2D study for evaluating Benefits Of a New first-line therapy with Dapagliflozin in consideration of improving QOL. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180165">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180165</a>	Population
732	JPRN-jRCTs 031180272	Issiki M. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: ROAD-EURASIA. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180272">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180272</a>	Studientyp

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
733	JPRN-UMIN 000014922	Iwasaki NC. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014922">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014922</a>	Studientyp
734	NCT03249506	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Cardiovascular Outcomes in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03249506">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03249506</a>	Population
735	NCT03492580	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03492580">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03492580</a>	Population
736	NCT01877889	Janssen-Cilag International NV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Compare the Pharmacodynamics of Canagliflozin and Dapagliflozin in Healthy Volunteers. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01877889">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01877889</a>	Population
737	JPRN-UMIN 000018754	Japan Society for Patient Report Outcome. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Dapagliflozin effectiveness on the vascular endothelial function and glycemic control in T2D with moderately inadequate glycemic control. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018754">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018754</a>	Population
738	JPRN-UMIN 000016304	Japan Society for Patient Reported Outcome. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Patient Reported Outcome study of Dapagliflozin on glycemic control and treatment satisfaction in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016304">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016304</a>	Population
739	NCT03801642	Jeff Burns MD. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin In Alzheimer's Disease. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03801642">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03801642</a>	Population
740	JPRN-UMIN 000029205	Jinnouchi H. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin, a SGLT2 inhibitor, on Body Composition in Japanese Type 2 Diabetes Patients without severe Obesity. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029205">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029205</a>	Population
741	ACTRN 12616000833460	John W. 2020 Mrz 3. WHO ICTRP: Real life assessment of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000833460">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000833460</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
742	JPRN-UMIN 000023681	Juntendo University Urayasu Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Evaluation of efficiency and safety of dapagliflozin in treating of type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023681">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023681</a>	Population
743	JPRN-UMIN 000026549	Kagawa prefectural central hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus with fatty liver. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026549">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026549</a>	Population
744	JPRN-UMIN 000026335	Kanazawa university. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Investigation about the relationship between systemic sympathetic nerve activity and use of SGLT2 inhibitor in patients with type2 diabetes mellitus. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026335">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026335</a>	Population
745	NCT0005497	Kangbuk Samsung Medical Center. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, multi-center, active controlled, Investigator Initiated Trial (IIT) to evaluate the efficacy and safety of adding SGLT-2 inhibitor or switching DPP-4 inhibitor to SGLT-2 inhibitor and Lofeglitazone as triple oral combination therapy to patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by DPP-4 inhibitor and Metformin. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005497">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005497</a>	Intervention
746	JPRN-UMIN 000039340	Kansai Medical University. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of combination therapy with tolvaptan and dapagliflozin in patients with acute decompensated heart failure: A randomized controlled trial. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039340">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039340</a>	Population
747	JPRN-UMIN 000021291	Kawasaki Medical School Kawasaki Medical School Division of Diabetes. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The effectiveness of oral hypoglycemic agents in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. - Multiple comparison, Dapagliflozin, Pioglitazone vs Glimperide-. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021291">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021291</a>	Population
748	NCT02325206	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: Phase 1 Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02325206">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02325206</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
749	NCT02987738	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pilot Study to Explore the Efficacy of Dapagliflozin as add-on to Closed-loop Control in Patients With Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987738">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987738</a>	Population
750	NCT04234867	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Explore the Effect of Dapagliflozin and Stress in Adolescent and Adult Subjects With Type 1 Diabetes (T1D). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234867">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234867</a>	Population
751	EUCTR2014-003552-31-DE	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2014 Dez 1. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003552-31-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003552-31-DE</a>	Population
752	EUCTR2013-004042-42-GB	King's College London. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: This study aims to investigate the potential beneficial effects on the kidney of a new medication called Dapagliflozin in type 2 diabetic patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004042-42-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004042-42-GB</a>	Intervention
753	JPRN-jRCTs 051180135	Kitakaze M. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: DAPPER study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180135">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180135</a>	Population
754	NCT02946632	Korea University Anam Hospital. 2016 Nov 7. WHO ICTRP: Effectiveness & Tolerability of Novel, Initial Triple Combination Therapy vs Conventional Therapy in Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946632">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946632</a>	Intervention
755	NCT02682563	Kramer MHH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Renoprotective Effects of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682563">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682563</a>	Studientyp
756	CTRI/2020/12/030147	Kumar G. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Comparative study of efficacy, safety and patient compliance of Dapagliflozin(anti diabetic drug) and Metformin(anti diabetic drug) Vs Vildagliptin(anti diabetic drug) and Metformin combination therapy in newly diagnosed Type 2 diabetes patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/030147">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/030147</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
757	JPRN-UMIN000026042	Kurume University School of Medicine. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Long-term effects of dapagliflozin, a SGLT2 inhibitor, on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026042">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026042</a>	Population
758	JPRN-UMIN000020331	Kyoto Prefectural University of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The potential effect of Dapagliflozin on diabetic macular edema. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020331">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020331</a>	Population
759	JPRN-UMIN000024822	Kyoto University Graduate School of Medicine. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Effect of SGLT2 inhibitor on energy metabolism in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024822">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024822</a>	Population
760	KCT0005710	Kyung Hee University Hospital at Gangdong. 2021 Jan 6. WHO ICTRP: A multicenter exploratory clinical trial to evaluate the bone metabolism and the blood sugar of evogliptin and dapagliflozin in the menopause female patients with osteopenia and type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005710">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005710</a>	Population
761	NCT04706637	Kyung Hee University Hospital at Gangdong. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: A Clinical Trial to Evaluate the Bone Metabolism and the Blood Sugar of Evogliptin and Dapagliflozin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04706637">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04706637</a>	Population
762	NCT02899949	Lawson Health Research Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Health Outcomes of Patients With Type 2 Diabetes Treated With Dapagliflozin in Conjunction With Insulin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02899949">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02899949</a>	Population
763	EUCTR2017-002125-38-ES	LM Diagnósticos S.L.. 2019 Jan 7. WHO ICTRP: Effect of dapagliflozin on nighttime blood pressure in type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002125-38-ES">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002125-38-ES</a>	Population
764	NCT03887416	LM Diagnósticos S.L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Nighttime Blood Pressure in Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03887416">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03887416</a>	Population
765	EUCTR2015-001334-21-SE	Lund University. 2017 Jul 24. WHO ICTRP: Study of the Effect of Vildagliptin versus Dapagliflozin on Glucagon Response to Mixed Meal in Metformin-treated Subjects with Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001334-21-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001334-21-SE</a>	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
766	NCT02475070	Lund University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02475070">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02475070</a>	Vergleichstherapie
767	ACTRN 12619001577101	Lyndra Australia Pty Ltd. 2020 Mrz 3. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Dapagliflozin Extended Release Capsules in Healthy Volunteers. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12619001577101">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12619001577101</a>	Population
768	NCT03721874	Maastricht University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of 2 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Subjects With an Impaired Glucose Homeostasis on Nocturnal Substrate Oxidation. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03721874">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03721874</a>	Population
769	NCT03871621	Mackay MH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Left Ventricular Functional Changes of Uncontrolled Diabetes by Dapagliflozin Treatment Trial. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03871621">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03871621</a>	Population
770	NCT03982238	Majianhua. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Hypoglycemic Drugs on Testosterone Levels in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03982238">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03982238</a>	Population
771	NCT04475042	Mariëlle Scheffer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Stratified Treatment to Ameliorate Diastolic Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04475042">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04475042</a>	Population
772	EUCTR2017-004709-42-NL	Martini H. 2018 Mai 7. WHO ICTRP: Study to evaluate the effect of dapagliflozin, exenatide and their combination on the loss of protein in urine in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-004709-42-NL">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-004709-42-NL</a>	Studiendauer
773	NCT04730947	Mayo C. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Dapagliflozin (DAPA) Effects in HFpEF. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04730947">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04730947</a>	Population, keine Ergebnisse (Studie laufend)
774	NCT02211742	Medical University Innsbruck. 2015 Apr 20. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02211742">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02211742</a>	Population
775	EUCTR2014-001441-24-AT	Medical University Innsbruck. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Short-term effects of the substance dapagliflozin on the increase of blood sugar concentrations after meal and insulinsensitivity in type 1 diabetic patients. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-001441-24-AT">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-001441-24-AT</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
776	NCT02558270	Medical University of Vienna. 2016 Okt 10. WHO ICTRP: Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02558270">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02558270</a>	Population
777	EUCTR2016-000574-38-AT	Medical University Vienna. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin and Exenatide versus Dapagliflozin and Placebo on liver, heart and pancreatic fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2016-000574-38-AT">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2016-000574-38-AT</a>	Population
778	EUCTR2017-002817-78-HU	MedImmune Limited. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-002817-78-HU">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-002817-78-HU</a>	Intervention
779	NCT03444584	MedImmune LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of MEDI0382 in Combination With Dapagliflozin and Metformin in Overweight/Obese Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03444584">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03444584</a>	Intervention
780	EUCTR2015-004637-27-AT	Medizinische Univ. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-004637-27-AT">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-004637-27-AT</a>	Population
781	DRKS00021284	Medizinische Universität Graz U. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: A placebo-controlled, randomized, double-blind trial to investigate the impact of dapagliflozin on the development of diabetic ketoacidosis and intermediate metabolism in type 1 diabetes using a dual stable tracer method: A safety study investigating the fuel shift theory in the human model. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DR KS00021284">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DR KS00021284</a>	Population
782	NCT02532855	Merck S;Dohme Corp. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 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). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02532855">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02532855</a>	keine Ergebnisse

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
783	EUCTR2014-005525-13-LT	Merck S;Dohme Corp. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Sitagliptin vs. Dapagliflozin As Add-on to Metformin in Subjects with Mild Renal Impairment. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT</a>	keine Ergebnisse
784	PER-051-15	MERCK SHAR;DOHME PERU SRL. 2021 Feb 25. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15</a>	Population
785	ChiCTR1800015072	Metabolic DH;Tianjin Institute of Endocrinology TMU. 2018 Mrz 12. WHO ICTRP: Clinical effect of Andatang on uric acid metabolism and renal tubular function in type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015072">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015072</a>	Intervention
786	JPRN-UMIN000026442	Nagoya University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effects of concomitant administration of DPP-4 and SGLT2 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442</a>	Population
787	JPRN-UMIN000021584	Nagoya University. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor on metabolic parameters in patients with diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021584">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021584</a>	Population
788	NCT03723252	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Efficacy and Action in NASH. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723252">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723252</a>	Population
789	NCT04213677	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Efficacy and Action in PCOS. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04213677">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04213677</a>	Population
790	NCT04120623	Nanjing First Hospital NMU. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Therapeutic Effect of Dapagliflozin Combined With CSII on Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04120623">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04120623</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
791	NCT04080518	National Heart Centre. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Hepato-renal Regulation of Water Conservation in Heart Failure Patients With SGLT-2 Inhibitor Treatment. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04080518">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04080518</a>	Population
792	JPRN-UMIN 000021479	National Hospital Organization Kyoto Medical Center. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000021479">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000021479</a>	Population
793	EUCTR2018-004120-11-GB	NHS Greater Glasgow and Clyde. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Triple Therapy for Type 1 Diabetes with Insulin, Semaglutide and Dapagliflozin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-004120-11-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-004120-11-GB</a>	Population
794	EUCTR2020-004832-48-GB	NHS Greater Glasgow and Clyde. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor dapagliflozin versus thiazide diuretic in patients with heart failure and diuretic resistance. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2020-004832-48-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2020-004832-48-GB</a>	Population
795	CTRI/2020/02/023195	Nizams Institute of Medical Sciences. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Effect of SGLT2 inhibitors on heart function in type 2 diabetic patients in south India. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2020/02/023195">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2020/02/023195</a>	Population
796	JPRN-UMIN 000021177	Nonprofit Organization Hokkaido Health-Science Institute. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Renin Observed with Added Dapagliflozin - an Evaluation under Unexceptional RAS Inhibitor Administration. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000021177">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000021177</a>	Population
797	JPRN-UMIN 000024580	Nonprofit Organization Hokkaido Health-Science Institute. 2019 Dez 3. WHO ICTRP: Effect of concomitant use of formula diet with dapagliflozin on body compositions, metabolic improvement, and its safety in type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000024580">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000024580</a>	Population
798	JPRN-UMIN 000021262	Non-Profit Organization West Tokyo Diabetes Association. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Multicenter Parallel-group Study for Effect of Dapagliflozin on Dietary Behavior of Patients with Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000021262">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000021262</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
799	EUCTR2015-002417-29-LV	Novo NA. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV</a>	Intervention
800	ACTRN12620001187932	Novotech (Australia) Pty Limited. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: An Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Dapagliflozin 70 mg Extended Release Capsules in Healthy Volunteers. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001187932">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001187932</a>	Population
801	JPRN-UMIN000024427	Ogawa Red CH. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427</a>	Intervention
802	JPRN-UMIN000028438	Ogawa Red CH. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438</a>	Studientyp
803	JPRN-UMIN000015369	Okayama University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The study of dapagliflozin (sodium glucose cotransporter 2 inhibitor) to verify the efficacy of combination therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015369">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015369</a>	Population
804	JPRN-UMIN000018871	Osaka University. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Hyperlipidemia, Glycemic Control and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS study). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018871">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018871</a>	Population
805	NCT02577159	Osaka University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577159">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577159</a>	Population
806	NCT04014192	Peking Union Medical College Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibitors on Islet Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014192">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014192</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
807	NCT04287387	Peking Union Medical College Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Response of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes to Hypoglycemic Agents. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04287387">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04287387</a>	Intervention
808	ChiCTR 1900020955	People Hospital of Nanhai District in Foshan. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: A randomized controlled study for dapagliflozin reversed left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1900020955">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1900020955</a>	Population
809	NCT02914691	Peter R. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin Treatment on Urinary Proteomic Patterns in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02914691">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02914691</a>	Studiendauer
810	TCTR 20180713001	Phramongkutklo Hospital and College of Medicine. 2021 Mrz 3. WHO ICTRP: Effect of SGLT&#45;2 inhibitor to Proximal Tubular Function and Injury in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCT R20180713001">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCT R20180713001</a>	Population
811	NCT02561130	Population Health Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02561130">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02561130</a>	Population
812	CTRI/2019/03/017915	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effect of a drug,dapagliflozin in type 2 diabetic mellitus patient having diabetic macular edema. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2019/03/017915">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2019/03/017915</a>	Population
813	EUCTR2014-003788-39-DE	Profil MG;Co KG. 2017 Apr 3. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-003788-39-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-003788-39-DE</a>	Intervention
814	ChiCTR 1800019332	Qingdao CH. 2018 Nov 19. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on blood glucose and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800019332">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800019332</a>	Studientyp
815	NCT03556033	Radboud University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on IAH in T1DM. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03556033">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03556033</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
816	EUCTR2018-001569-17-NL	Radboud university medical center. 2020 Jun 29. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001569-17-NL">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001569-17-NL</a>	Population
817	TCTR 20180712002	Ratchadapiseksompote F. 2021 Mrz 3. WHO ICTRP: Genetic Analysis of Thai Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180712002">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180712002</a>	Population
818	NCT04451837	Region S. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Semaglutide and Dapagliflozin in Diabetic Patients With Different Pathophysiology. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04451837">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04451837</a>	Intervention
819	NCT02719756	Research Clinical Centre of the Russian Railways J. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02719756">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02719756</a>	Population
820	ChiCTR 2000036769	Ruijin Hospital SJUSoM. 2020 Sep 21. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, parallel controlled, open-label study on the effects of SGLT2 inhibitor on the renal prognosis of patients with chronic kidney disease with type 2 diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036769">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036769</a>	keine Ergebnisse
821	NCT03660683	Sabyasachi S. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Saxagliptin and Dapagliflozin on Endothelial Progenitor Cell in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03660683">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03660683</a>	Intervention
822	EUCTR2020-001473-79-GB	Saint Luke´s Hospital of Kansas City KCMU. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Respiratory failure in patients with COVID-19. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001473-79-GB">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001473-79-GB</a>	Population
823	NCT02653482	Saint Luke´s HS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02653482">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02653482</a>	Population
824	NCT03030235	Saint Luke´s HS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03030235">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03030235</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
825	NCT04350593	Saint Luke's HS. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04350593">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04350593</a>	Population
826	CTRI/2020/09/027829	Saint Lukes Mid America Heart Institute. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: DARE-19 (Dapagliflozin in Respiratory failure in patients with COVID-19). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2020/09/027829">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2020/09/027829</a>	Population
827	JPRN-UMIN 000030548	Saitama Medical University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000030548">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000030548</a>	Population
828	JPRN-UMIN 000015876	Saitama Medical University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Open prospective randomized controlled trials on efficacy of dapagliflozin and low carbohydrate diet on glycemic and lipid control. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000015876">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000015876</a>	Population
829	JPRN-jRCTs 051180058	Sakaguchi K. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Defining a novel law of glucose homeostasis under Dapagliflozin usage by mathematical model approach. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-jRCTs051180058">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-jRCTs051180058</a>	Studientyp
830	EUCTR2018-003283-31-NL	School of Nutrition and Translational research in Metabolism (NUTRIM). 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Effects of 2 Weeks treatment with Dapagliflozin in subjects with an Impaired Glucose Homeostasis on Nocturnal substrate oxidation. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-003283-31-NL">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-003283-31-NL</a>	Population
831	NCT04570865	Scripps H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin And Pulmonary Artery Hemodynamics in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With CardioMEMS™. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04570865">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04570865</a>	Population
832	NCT02610088	Seoul National University Bundang Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Vascular Functions in Patients With Type 2 Diabetes Compared to Gliclazide. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02610088">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02610088</a>	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
833	NCT02338921	Seoul National University Bundang Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02338921">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02338921</a>	Intervention
834	NCT02501616	Seoul National University Hospital. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02501616">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02501616</a>	Studiendauer
835	NCT02420392	Seoul National University Hospital. 2016 Mai 2. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on the Incretin Sensitivity of the Pancreatic Beta Cell. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02420392">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02420392</a>	Population, Studientyp
836	ChiCTR1800017353	Shanghai CH. 2018 Jul 31. WHO ICTRP: The Effect of dapagliflozin on hemodynamics in patients with acute heart failure complicated with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017353">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017353</a>	Population
837	ChiCTR2000036076	Shanghai General Hospital. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Comparison of the efficacy and safety of pioglitazone/metformin (FDC) in combination with dapagliflozin therapy versus basal insulin in combination with metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036076">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036076</a>	Intervention
838	ChiCTR2000037196	Shanghai General Hospital. 2020 Okt 5. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetic Patients with Hyperfiltration: a Randomized Controlled Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037196">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037196</a>	Population
839	ChiCTR1900028227	Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Construction of efficacy prediction model for dapagliflozin with genetic variation combined with serum metabolites. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028227">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028227</a>	Population
840	ChiCTR2000037907	Shanghai MH. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Effects of DPP-4 inhibitors on health-related quality of life in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037907">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037907</a>	Population
841	NCT04004793	Shanghai ZH. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Remission of Type 2 Diabetes With Dapagliflozin (READ Trial). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04004793">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04004793</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
842	NCT03398577	Sheba Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03398577">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03398577</a>	Population
843	JPRN-UMIN 000020239	Shiga University of Medical Science. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Body Weight in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000020239">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000020239</a>	Intervention
844	JPRN-UMIN 000025536	Shizuoka General Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Evaluation of appropriate nutrient intake for patients treated with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitor. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000025536">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000025536</a>	Population
845	JPRN-UMIN 000042603	Showa University Northern Yokohama Hospital. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: The Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial Evaluating Efficacy of Dapagliflozin to Improve Long-Term Outcome of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000042603">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000042603</a>	Population
846	JPRN-UMIN 000020984	Showa University School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The clinical study to explore the effects of SGLT2-inhibitors or DPP-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000020984">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000020984</a>	Intervention
847	CTRI/2017/04/008424	Siddhartha MC. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A comparative study on efficacy, safety and reduction of diabetic complications, with regimens of metformin, glimeperide, &vildagliptin vs metformin, Glimeperide, &dapagliflozin in type 2 diabetic patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2017/04/008424">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2017/04/008424</a>	Intervention
848	EUCTR2014-002370-36-NL	Slotervaart H. 2015 Mrz 16. WHO ICTRP: Glucose Control during glucocorticoid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-002370-36-NL">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-002370-36-NL</a>	Population
849	NCT02253121	Slotervaart H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Glucose Control During Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02253121">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02253121</a>	Population
850	NCT04696185	Spanish Society of Cardiology. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Dapagliflozin After Transcatheter Aortic Valve Implantation. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04696185">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04696185</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
851	CTRI/2018/03/012561	SRM College of Pharmacy. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Effect of Oral Hypoglycemics in Combination. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012561">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012561</a>	Intervention
852	JPRN-UMIN000030446	St.Marianna University School of Medicine. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: Effect of SGLT2 inhibitor, Dapagliflozin combined with or without metformin on body composition in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030446">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030446</a>	Population
853	NCT03899402	State University of New York at Buffalo. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Triple Therapy in T1DM. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899402">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899402</a>	Population
854	EUCTR2015-000335-32-DK	Steno Diabetes Center. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: Effects of dapagliflozin treatment on urinary proteomic patterns in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000335-32-DK">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000335-32-DK</a>	Studiendauer
855	EUCTR2015-001552-30-DK	Steno Diabetes Center. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Effects of glucose-lowering interventions in pre-diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001552-30-DK">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001552-30-DK</a>	Population
856	NCT02695810	Steno Diabetes Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The PRE-D Trial: Effect of Dapagliflozin, Metformin and Physical Activity in Pre-diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695810">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695810</a>	Population
857	NCT04193566	Steno Diabetes Center. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Acute Effects of SGLT2 Inhibition on Renal Oxygenation and Autonomic Function in Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04193566">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04193566</a>	Population
858	EUCTR2016-002212-41-DE	Stiftung Hannoversche Kinderheilstalt. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Single-center Phase 1 Inpatient Pilot Study to Explore the Safety and Efficacy of DAPAgliflozin as Add-on to day and night closed-loop control using the DreaMed Substance Administration Device Software in Adolescent and Adult Subjects with Type 1 Diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002212-41-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002212-41-DE</a>	Population
859	JPRN-UMIN000035660	Tachikawa General Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The impact of Dapagliflozin on epicardial. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035660">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035660</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
860	NCT03499704	Takeda. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of add-on Pioglitazone or Dapagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled by Alogliptin and Metformin Therapy. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03499704">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03499704</a>	Population
861	JPRN-UMIN 000015203	Takeda Hospital Medical Examination Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of dapagliflozin on blood pressure, cardiac function, visceral fat in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000015203">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000015203</a>	Population
862	NCT04764097	Tan Tock SH. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Outcomes in Haemodialysis for End Stage Renal Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04764097">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04764097</a>	keine Ergebnisse / Studie laufend
863	ChiCTR 1800018292	Teda International CH. 2018 Sep 17. WHO ICTRP: Study for the effect of dapagliflozin combined with insulin pump in type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800018292">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800018292</a>	Population
864	ChiCTR 1900025357	The Affiliated Hospital of Qingdao University. 2019 Aug 27. WHO ICTRP: A randomized open parallel controlled study for reversing diabetes by reducing liver fat deposition. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1900025357">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1900025357</a>	Population
865	NCT03961659	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Liraglutid, Dapagliflozin and Acarbose on the Cognitive Function, Olfactory Function, and Odor-induced Brain Activation in Overweight/Obese T2DM Patients Controlled Inadequately With Metformin Monotherapy. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03961659">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03961659</a>	Population
866	ACTRN 12621000187842	The Alfred Hospital. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12621000187842">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12621000187842</a>	Population
867	NCT02459353	The Catholic University of Korea. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02459353">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02459353</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
868	TCTR 20170511001	The Faculty of Medicine endowment Fund. 2021 Mrz 3. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on hepatic fat&#44; visceral fat and hepatic inflammatory makers in non alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170511001">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170511001</a>	Population
869	NCT04333823	The Hospital for Sick Children. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Adolescent Type 1 Diabetes Treatment With SGLT2i for hyperglycEMia & hyPerfilTration Trial. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04333823">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04333823</a>	Population
870	JPRN-UMIN 000023834	The Japan Society for Patient Reported Outcome. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Impact of Dapagliflozin on Left ventricular hemodynamics and Exercise-induced Pulmonary hypertension evaluated by echocardiography in patients with type 2 diabetes; an open-label prospective randomized controlled trial. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000023834">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000023834</a>	Population
871	JPRN-UMIN 000030514	The Japan Society for Patient Reported Outcome (PRO). 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The Japanese T2D study for evaluating Benefits Of a New first-line therapy with Dapagliflozin in consideration of improving QOL (J-BOND study). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000030514">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000030514</a>	Population
872	JPRN-UMIN 000028014	The Japan Society for Patient Reported Outcome (PRO). 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (DIVERSITY-CVR study). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000028014">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000028014</a>	Population
873	JPRN-UMIN 000029640	The Japan Society for Patient Reported Outcome (PRO). 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The study of dapagliflozin versus sitagliptin treatment efficacy on preventing cardiovascular risk factors in type 2 DM patients (sub study). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000029640">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000029640</a>	Vergleichstherapie
874	CTRI/2009/091/ 000100	The pharmaceutical company sponsoring this study is Bristol-Myers Squibb. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2009/091/000100">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTR I/2009/091/000100</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
875	CTRI/2009/091/000174	The pharmaceutical company sponsoring this study is Bristol-Myers Squibb. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000174">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000174</a>	Population
876	CTRI/2010/091/000429	The pharmaceutical company sponsoring this study is BristolMyers Squibb India. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000429">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000429</a>	Population
877	CTRI/2008/091/000186	The pharmaceutical company sponsoring this study is Bristol-Myers Squibb.. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000186">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000186</a>	Intervention
878	CTRI/2010/091/000430	The pharmaceutical company sponsoring this study is BristolMyers SquibbAddress. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone. 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000430">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000430</a>	Population
879	ChiCTR1900026681	The Second Hospital of Jilin University. 2019 Okt 21. WHO ICTRP: Analysis for different expressed of circnas and urine proteomics in urine exosomes of patients with mild to moderate type 2 diabetic nephropathy to be treated by Dapagliflozin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026681">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026681</a>	Studientyp
880	ChiCTR1900021490	The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2019 Feb 25. WHO ICTRP: The effect of one-week sequential treatment of dapagliflozin combined with long acting insulin after one-week intensive insulin therapy. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021490">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021490</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
881	ChiCTR1900025034	The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2019 Aug 27. WHO ICTRP: Effects of different OADs on intensive therapy of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 2 diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025034">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025034</a>	Population
882	NCT04363697	The TIMI Study Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure -Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04363697">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04363697</a>	Population
883	NCT03959501	The University of Hong Kong. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Metabolic Responses of Dapagliflozin vs Sitagliptin in T2DM Patients Inadequately Controlled With Insulin Therapy. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959501">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959501</a>	Population
884	NCT04200586	The University of Hong Kong. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effects of SGLTi on Diabetic Cardiomyopathy. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200586">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200586</a>	Population
885	NCT03331289	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Can Exenatide Prevent the Increase in EGP in Response to Dapagliflozin-induced Increase in Glucosuria. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331289">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331289</a>	Intervention
886	NCT03193684	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Hepatic Glucose Metabolism. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193684">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193684</a>	Population
887	NCT02981069	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Chronic Exenatide Therapy on Beta Cell Function and Insulin Sensitivity in T2DM. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981069">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981069</a>	Intervention
888	NCT02981966	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Hepatic and Renal Glucose Metabolism Subjects. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981966">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981966</a>	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
889	NCT02911792	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Farxiga on Renal Function and Size in Type 2 Diabetic Patients With Hyperfiltration. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02911792">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02911792</a>	Population
890	NCT02613897	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ESR-15-11293 - Saxa/Dapa, Safety and Efficacy Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02613897">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02613897</a>	Intervention
891	NCT02984644	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02984644">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02984644</a>	Population
892	NCT02969798	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pre-diabetes in Subject With Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02969798">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02969798</a>	Population
893	NCT03168295	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: PROTOCOL 3: Role of the Renal Nerves in the Increase in EGP in Response to Glucosuria. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03168295">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03168295</a>	Population
894	NCT02592421	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: SGLT2 Inhibition and Stimulation of Endogenous Glucose Production: Protocol 2. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02592421">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02592421</a>	Population, Studientyp
895	NCT01439854	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Dapagliflozin on Mitochondrial Dysfunction and Impaired Insulin Signaling/Action. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01439854">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T01439854</a>	Population
896	NCT03878459	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Dapagliflozin Plus Pioglitazone in T1DM. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03878459">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03878459</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
897	NCT04401904	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: SGLT2 Inhibition in Older Obese Adults With Pre-diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04401904">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04401904</a>	Population
898	NCT04400760	The University of The West Indies. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Dapagliflozin on Platelet Function testinG Profiles in Diabetic PatiEnts. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04400760">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04400760</a>	Population
899	NCT04304261	Third Military Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2i on the Cognitive Function in T2DM Patient (ESCDP). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04304261">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04304261</a>	Population
900	NCT02304081	Thomas F. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02304081">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02304081</a>	Intervention
901	ChiCTR 1800014499	Tianjin Fourth CH. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: The observation of clinical changes in refractory patients with type 2 diabetes before and after using dapagliflozin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800014499">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800014499</a>	Studientyp
902	ChiCTR 1800015830	Tianjin Fourth CH. 2018 Apr 30. WHO ICTRP: The effect of dapagliflozin on blood uric acid in diabetic patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800015830">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800015830</a>	Population
903	ChiCTR 1800019864	Tianjin Medical University Metabolic Diseases Hospital. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: Efficacy of dapagliflozin versus liraglutide in overweight and obese patients with inadequately controlled type 2 diabetes with insulin therapy. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800019864">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1800019864</a>	Vergleichstherapie
904	ChiCTR 1900023470	Tianjin Metabolic DH. 2019 Jun 3. WHO ICTRP: Study for dapagliflozin on glomerular hyperfiltration and visceral fat redistribution in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1900023470">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR1900023470</a>	Population
905	JPRN-UMIN 000018997	Toho University School of Medicine Dodmae. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The Sodium glucose transporter 2 inhibitor with acute insulin treatment for controlling severe hyperglycemia in patients with type 2 Diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000018997">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-UMIN000018997</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
906	JPRN-UMIN 000030498	Tokai University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin (Forxiga) on hepatic lipid content and microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030498">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030498</a>	Population
907	JPRN-UMIN 000032705	Tokorozawa Heart Center. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Prospective, randomized, open-label, clinical trial comparing the effects of dapagliflozin and sitagliptin on glucose/lipids metabolism and endothelial function in diabetic patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032705">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032705</a>	Intervention
908	JPRN-UMIN 000019457	Tokushima University Graduate School. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on 24-h Glycemic Changes in Japanese Patients with type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), who Receives Basal supported Oral Therapy. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019457">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019457</a>	Population
909	JPRN-UMIN 000032220	Tokushima University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of dapagliflozin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032220">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032220</a>	Population
910	JPRN-UMIN 000016306	Tokyo Medical and Dental University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The efficacy and safety of SGLT2 inhibitor for non alcoholic fatty liver disease in Japanese patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016306">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016306</a>	Population
911	JPRN-UMIN 000017974	Tokyo Medical University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The open-label study of the impact of dapagliflozin to the visceral fat for diabetes patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017974">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017974</a>	Population
912	JPRN-UMIN 000028153	Tokyo Medical University. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Clinical data over 24 months with dapagliflozin treatment for type 2 diabetes patients in our hospital. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028153">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028153</a>	Population
913	JPRN-UMIN 000021954	Tonami general hospital. 2020 Nov 4. WHO ICTRP: Examination of the efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021954">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021954</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
914	NCT02796170	Tulane University School of Medicine. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Inhibition of Urinary Angiotensinogen and the Reduction of Blood Pressure by SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02796170">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02796170</a>	Population
915	ChiCTR1800015822	Tungwah Hospital of Sun Yat-sen University. 2018 Apr 30. WHO ICTRP: Effects of dapagliflozin combined with intensive insulin therapy on beta cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015822">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015822</a>	Population
916	NCT03419624	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Potential of Dapagliflozin Plus Exenatide in Obese Insulin-resistant Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03419624">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03419624</a>	Population
917	EUCTR2015-005740-34-DE	Universitätsklinikum Tübingen. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: Effectiveness of Dapagliflozin + Saxagliptin to revert from a standard basalbolus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005740-34-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005740-34-DE</a>	Intervention
918	NCT02518945	University at Buffalo. 2015 Aug 17. WHO ICTRP: Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02518945">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02518945</a>	Population
919	NCT02962492	University at Buffalo. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: An Investigation Into the Effect of Dapagliflozin on Ketogenesis in Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02962492">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02962492</a>	Population
920	NCT02777073	University at Buffalo. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effects of Single Doses of Liraglutide and Dapagliflozin on Hyperglycemia and Ketogenesis in Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02777073">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02777073</a>	Population
921	NCT02433678	University at Buffalo. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02433678">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02433678</a>	Population
922	NCT04258371	University Health Network T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: DAPAgliflozin Sodium Water glucosE EffecTs in Patients at High Cardiovascular Risk. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04258371">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04258371</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
923	NCT02585804	University Health Network T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Treating to Reduce Albuminuria and Normalize Hemodynamic Function in Focal ScLerosis With dApagliflozin Trial Effects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02585804">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02585804</a>	Studiendauer
924	EUCTR2013-004169-14-DE	University Hospital Erlangen. 2015 Okt 12. WHO ICTRP: Randomized, placebo controlled, crossover clinical study to analyse the effect of dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation and total body sodium content. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2013-004169-14-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2013-004169-14-DE</a>	Population
925	NCT04049110	University Hospital Inselspital Berne. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Physical Exercise in Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04049110">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04049110</a>	Population
926	NCT04035031	University Hospital Inselspital Berne. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Hormonal Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04035031">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04035031</a>	Population
927	NCT02965443	University Hospital Tübingen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02965443">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02965443</a>	Intervention
928	EUCTR2014-000157-37-NL	UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN. 2014 Jun 10. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-000157-37-NL">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-000157-37-NL</a>	Population
929	EUCTR2017-004641-25-ES	UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetic and non diabetic Chronic Kidney Disease. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-004641-25-ES">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-004641-25-ES</a>	Studientyp
930	EUCTR2017-004641-25-IT	UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetic and non diabetic CKD. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-004641-25-IT">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-004641-25-IT</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
931	NTR4439	UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: IMPROVE. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR4439">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR4439</a>	Population
932	NTR6839	University Medical Center Groningen (UMCG). 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: 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; <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR6839">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NTR6839</a>	Intervention
933	NL9060	University Medical Center Groningen (UMCG). 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Individual albuminuria lowering response to dapagliflozin in a decentralized clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus and elevated albuminuria. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NL9060">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NL9060</a>	Population
934	EUCTR2016-003738-25-DE	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: 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). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003738-25-DE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003738-25-DE</a>	Population, Endpunkte
935	NCT04545411	University of California. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Combination GRA and SGLT-2i Treatment in Type 1 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04545411">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04545411</a>	Population
936	NCT03704818	University of California. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effects on Hypoglycemia. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03704818">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03704818</a>	Population
937	NCT02919345	University of Campinas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02919345">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02919345</a>	Population
938	NCT03089333	University of Campinas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03089333">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03089333</a>	Population
939	NCT02956811	University of Dundee. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02956811">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02956811</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
940	NCT02397421	University of Dundee. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02397421">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02397421</a>	Population
941	NCT04591639	University of Edinburgh. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The DAPA-MEMRI Trial. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04591639">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04591639</a>	Population
942	NCT02383238	University of Erlangen-Nürnberg Medical School. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Microvascular and Macrovascular Circulation and Total Body Sodium Content. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02383238">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02383238</a>	Population
943	EUCTR2020-000913-33-SE	University of Gothenburg. 2020 Jun 29. WHO ICTRP: Personalized treatment of type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2020-000913-33-SE">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2020-000913-33-SE</a>	Intervention
944	NCT03592667	University of Guadalajara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin on Blood Pressure Variability and Ambulatory Arterial Stiffness Index in Hypertension. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03592667">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03592667</a>	Population
945	NCT02113241	University of Guadalajara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin Administration on Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02113241">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02113241</a>	Population
946	NCT03006471	University of Guadalajara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03006471">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03006471</a>	Population
947	NCT02700334	University of Guadalajara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02700334">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02700334</a>	Population
948	NCT03710460	University of Guadalajara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin/Metformin XR vs Monotherapies on Anthropometric Indicators in Obesity. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03710460">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03710460</a>	Population
949	NCT02798757	University of Ioannina. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using <sup>1</sup> HNMR Spectroscopy. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02798757">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02798757</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
950	EUCTR2015-002094-38-GB	University of Leicester. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: The effect of SGLT2 inhibitors on glucose and ketone production. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002094-38-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002094-38-GB</a>	Population
951	EUCTR2016-004878-17-GB	University of Leicester. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: The effect of SGLT2 inhibitors in people with type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004878-17-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004878-17-GB</a>	Population
952	ISRCTN 16404006	University of Leicester. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: Glucose absorption inhibitors given during insulin withdrawal in type 1 and type 3c diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16404006">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16404006</a>	Population
953	EUCTR2019-004586-41-GB	University of Leicester. 2020 Aug 18. WHO ICTRP: Dapagliflozin, Exercise Training and physical function: the DETA trial. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004586-41-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004586-41-GB</a>	Population
954	ISRCTN 11459997	University of Leicester. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Impact of exercise training in combination with dapagliflozin on physical function in adults with type 2 diabetes mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11459997">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11459997</a>	Population
955	EUCTR2015-005242-60-GB	University of Liverpool. 2017 Apr 10. WHO ICTRP: RESILIENT. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005242-60-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005242-60-GB</a>	Intervention
956	ISRCTN 14818531	University of Liverpool. 2019 Mrz 4. WHO ICTRP: Dapagliflozin energy balance in type 2 diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14818531">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14818531</a>	Population
957	EUCTR2015-001873-42-GB	University of Liverpool. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: 104 Week Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness of dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes. The DECIDE Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001873-42-GB">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001873-42-GB</a>	Population
958	NCT02616666	University of Liverpool. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Pragmatic Randomized Trial to Evaluate the Comparative Effectiveness Between Dapagliflozin and Standard of Care in Type 2 Diabetes Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616666">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616666</a>	Population
959	ISRCTN 52028580	University of Liverpool. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: RESILIENT. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52028580">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52028580</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
960	NCT02966626	University of Malaya. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Real World Experience of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02966626">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02966626</a>	Studientyp
961	NCT02235298	University of Miami. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effects on Epicardial Fat. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02235298">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02235298</a>	Population
962	NCT02973477	University of Michigan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02973477">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02973477</a>	Population
963	EUCTR2017-003911-21-GB	University of Oxford. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Dapagliflozin during exercise for the prevention of Hypoglycaemia in Type 1 diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-003911-21-GB">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-003911-21-GB</a>	Population
964	NCT03537131	University of Oxford. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin During Exercise for the Prevention of Hypoglycaemia. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03537131">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03537131</a>	Population
965	NCT04304430	University of Padova. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparative Effectiveness of Dapagliflozin Versus DPP-4 Inhibitors. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04304430">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04304430</a>	Population
966	NCT02327039	University of Padova. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effects of Dapagliflozin on HDL Particles Subtypes and Reverse Cholesterol Transport in Type 2 Diabetic Patients. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02327039">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02327039</a>	Population
967	NCT03377335	University of Palermo. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin, Cardio-Metabolic Risk Factors and Type-2 Diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03377335">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03377335</a>	Population
968	NCT03714594	University of Pisa. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin+Saxagliptin in Addition to Metformin v/s Saxagliptin or Dapagliflozin in Patients With DM2. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03714594">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03714594</a>	Intervention
969	NCT04242758	University of Pisa. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phthalates Exposure in Type 2 Diabetic Patients and Diuretic Therapy. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04242758">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04242758</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
970	NCT04735042	University of Pisa. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: SGLT-2 and DPP-4 Inhibition, Subclinical Inflammation of the Genitourinary Tract and Risk of Infections. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04735042">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04735042</a>	Studiendauer
971	NCT04743453	University of Sao Paulo General Hospital. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: EFFECT OF ADDING DAPAGLIFLOZIN TO ALLOGRAFT DYSFUNCTION OF RENAL TRANSPLANTED PATIENTS. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04743453">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04743453</a>	keine Ergebnisse / Studie laufend
972	NCT03782259	University of Washington. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT-2 Inhibition on Myocardial Fibrosis and Inflammation as Assessed by Cardiac MRI in Patients With DM2. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03782259">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03782259</a>	Population
973	EUCTR2019-001046-17-SE	Uppsala University. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: SGLT2 inhibitor or metformin as standard treatment in early type 2 diabetes (SMART). <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-001046-17-SE">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-001046-17-SE</a>	Population
974	NCT03982381	Uppsala University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: SGLT2 Inhibitor or Metformin as Standard Treatment of Early Stage Type 2 Diabetes. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03982381">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03982381</a>	Population
975	NCT04298229	Vanderbilt University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04298229">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04298229</a>	Population
976	EUCTR2015-003818-24-NL	VU University Medical Center. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: The renal effects of the new glucose lowering drug dapagliflozin with another glucose lowering drug gliclazide in type 2 diabetes mellitus patients. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-003818-24-NL">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-003818-24-NL</a>	Studientyp
977	EUCTR2017-000841-28-NL	VU University Medical Center. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: De effects of the bloodglucose lowering drugs exenatide (GLP-1 receptor agonist) and dapagliflozine ( a SGLT2 inhibitor) on the brain, food intake and bodyweight. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-000841-28-NL">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-000841-28-NL</a>	Intervention
978	NCT03361098	VU University Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: DECREASE: Dapagliflozin Plus Exenatide on Central REgulation of Appetite in diabeteS type 2. <a href="https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03361098">https://ictptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03361098</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
979	NCT03074630	VU University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Cholesterol Metabolism in Type 2 Diabetes (DM2). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03074630">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03074630</a>	Population, Studientyp
980	NCT04542291	Washington University School of Medicine. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Targeting Pancreatic Cancer With Sodium Glucose Transporter 2 (SGLT2) Inhibition. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04542291">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04542291</a>	Population
981	NCT02879409	Weill Cornell Medical College in Qatar. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: HbA1c Variability in Type II Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02879409">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02879409</a>	Intervention
982	NCT02811484	Weill Medical College of Cornell University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Efficacy of Exenatide-LAR and Dapagliflozin in Overweight/Obese, Insulin Treated Patients With Type 2 Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02811484">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02811484</a>	Intervention
983	ChiCTR-IPR-17013484	Weishan People's Hospital S. 2017 Nov 27. WHO ICTRP: To observe the effect of dapagliflozin on serum uric acid in healthy men. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013484">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013484</a>	Population
984	ChiCTR2000040135	Weishan PH. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: To observe the effect of dapagliflozin on serum uric acid in Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040135">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040135</a>	Population
985	NCT02635386	Woman's. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: DAPA, EQW, DAPA/MET ER and PHEN/TPM ER in Obese Women With PolycysticOvary Syndrome (PCOS). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02635386">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02635386</a>	Population
986	NCT02338193	Woman's. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Metformin, Alone and in Combination, in Overweight/Obese Prior GDM Women. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02338193">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02338193</a>	Population
987	NCT04707261	Xiangtan CH. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Association Between Dapagliflozin-induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients (ADIDAS). <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04707261">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T04707261</a>	Population
988	JPRN-jRCTs071180044	Yasu T. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Effects of Long-term Dapagliflozin Treatment on Hemorheology, Leukocyte Activation and Oxidative Stress. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180044">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180044</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
989	JPRN-UMIN 000018930	Yokohama City University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Yokohama Add-on Inhibitory efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018930">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018930</a>	Studientyp
990	JPRN-UMIN 000038380	Yokohama city university medical center. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Yokohama Add-on Inhibitory Efficacy of Dapagliflozin on Left Ventricular Filling Pressure in Patients with Acute Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Complicated with type 2 Diabetes Study. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038380">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038380</a>	Population
991	NCT02751398	Yonsei University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Impact of Dapagliflozin on DIAstolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02751398">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T02751398</a>	Population
992	JPRN-jRCTs 071180050	Yoshihiro O. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Combination of SGLT2 inhibitor and Intensive Exercise in Diabetes. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180050">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180050</a>	Population
993	ChiCTR 1900023745	Zhongshan Hospital FU. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: READ Study: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Effect of Dapagliflozin add-on Intensive Lifestyle Intervention for Remission of Type 2 Diabetes Mellitus. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023745">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023745</a>	Population
994	NCT03700801	Zhujiang H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Efficacy, Weight Control, and Safety in Newly-diagnosed Type 2 Diabetes With Different Antidiabetic Therapy. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03700801">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NC T03700801</a>	Intervention
995	ChiCTR 1800017885	Zhujiang Hospital SMU. 2018 Aug 27. WHO ICTRP: 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. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017885">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017885</a>	Population
996	ChiCTR 1900022751	Zhujiang Hospital SMU. 2019 Sep 2. WHO ICTRP: Efficacy of Dapagliflozin and Acarbose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Metformin Monotherapy: A Multi-centre Randomized Controlled trial. <a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022751">https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022751</a>	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i>  <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i>  <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p> <p>a: Wegen einer technischen Umstellung im Suchportal der WHO sind die angegebenen Hyperlinks nicht mehr funktional. Diese Änderung hat sich nach der finalen Recherche ergeben.</p>			

**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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-274 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 4-274 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-274 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-CKD

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DAPA-CKD ist eine multizentrische, ergebnisgesteuerte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3b-Studie zur Untersuchung des Effektes von Dapagliflozin auf renale Endpunkte sowie auf die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.  Die zu untersuchende Hypothese bezog sich auf den primären kombinierten renalen Endpunkt (einseitiges $\alpha = 0,025$ ): H <sub>0</sub> : HR [Dapagliflozin:Placebo] $\geq 1$ vs. H <sub>1</sub> : HR [Dapagliflozin:Placebo] $< 1$
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, ergebnisgesteuert, randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte Phase 3-Studie Zuteilungsverhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b>Amendment 1 des Studienberichts (26. September 2017):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung der UE von besonderem Interesse bezüglich der Kategorie Amputationen, die folglich auch UE, die zu einem höheren Amputationsrisiko führen, umfassen</li> <li>• Klarstellung des Inklusionskriteriums #4 und des Exklusionskriteriums #11 sowie Erweiterung der Angaben zur Empfängnisverhütung</li> <li>• Spezifizierung zum Umgang mit inkorrekt randomisierten Patienten</li> <li>• Bereitstellung zusätzlicher Informationen beim Umgang mit Herzversagen oder anderen akuten Situationen</li> <li>• Entfernung der Parathyroidhormonmessung als Laborparameter</li> <li>• Bereitstellung zusätzlicher Informationen bezüglich der SoC-Behandlung von Patienten, welche die Studienbehandlung stoppen</li> <li>• Entfernen der Anforderung zur Adjudizierung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>potenzieller Endpunkte, die im Zusammenhang mit einem eGFR-Rückgang stehen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen bezüglich der Definition von UE von besonderem Interesse bezüglich renaler Ereignisse</li> <li>• Bei der Erfassung von UE werden potenzielle renale Endpunkte, die nur auf Laborergebnissen basierten, nicht berücksichtigt, es sei denn, sie erfüllten die SUE-Kriterien oder die Kriterien der UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>• Nur Endpunkte zum Herzversagen oder fatale UE wurden von der Meldung an die Gesundheitsbehörden zurückgehalten</li> <li>• Weitere Informationen zur Definition von Behandlungsfehlern und dessen Berichterstattung</li> <li>• Die Anwendung mit einem SGLT-2-Inhibitor war nicht untersagt, wenn der Patient keine Studienmedikation bekam, sollte jedoch vermieden werden</li> <li>• Inklusion der detaillierten Berichterstattung zur Anwendung von kardiovaskulären Medikamenten im eGFR während der Studie</li> <li>• Möglichkeit des DMC mehr als eine Interimsanalyse der Effektivitätsdaten durchzuführen, wenn dieses notwendig war</li> </ul> <p><b>Amendment 2 des Studienberichts (22. Januar 2020):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen eines neuen explorativen Ziels: Untersuchung, ob Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo in einer Reduktion der Inzidenz des zusammengesetzten Endpunktes aus chronischer Dialyse, renalem Tod oder Nierentransplantation resultiert</li> <li>• Hinzufügen eines neuen explorativen Endpunktes: Untersuchung, ob Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo in einer Reduktion der Inzidenz des zusammengesetzten Endpunktes kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall resultiert</li> <li>• Geänderter Wortlaut für die Messung explorativer Ziele, um zu bestimmen, ob Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo zu einer Verringerung der Inzidenz von Ereignissen der Verdoppelung von Serum-Kreatinin führt: Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Ereignisses anstelle der Anzahl der Ereignisse.</li> </ul> <p><b>Amendment 3 des Studienberichts (17. März 2020):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung des gesamten Textes zur Interims-Analyse. Die statistische Teststufe für Endpunkte auf 2,5 % statt 2,496 % geändert.</li> </ul> <p>Die hier aufgeführten Änderungen, die im Studienbericht genannt werden, sind auch in der Versionshistorie des Studienprotokolls berichtet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment zu den statistischen Analysen im statistischen Analyseplan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR-Endpunkte wurden programmatisch aus den Serum-Kreatinin-Werten abgeleitet und wurden nicht adjudiziert</li> <li>• UESI wurden um UE erweitert, die zu einem Risiko der Amputation der unteren Gliedmaßen führen</li> <li>• Explorative Zielsetzungen wurden hinzugefügt: MACE und kombinierter Endpunkt aus chronischer Dialyse, Nierentransplantation und renalem Tod</li> <li>• Die Verdopplung des Serum-Kreatinins wurde als Zeit bis zum ersten Ereignis analysiert</li> <li>• Interimsanalyse wurde entfernt und Alpha-Level für die endgültige Analyse aktualisiert</li> <li>• TTE-Analysen sollten <math>\geq 15</math> Ereignisse enthalten, um analysiert zu werden.</li> <li>• Klarstellung, dass die Baseline in Bezug auf das Datum der Randomisierung definiert ist.</li> <li>• Die Subgruppenvariable ACE-I/ARB wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße von Patienten ohne ACE-I/ARB entfernt.</li> <li>• Ergänzung, dass Subgruppenanalysen für alle sekundären Endpunkte durchgeführt werden.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Einschlusskriterien:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen einer Einverständniserklärung vor Studienaktivitäten</li> <li>2. Männlich oder weiblich, <math>\geq 18</math> Jahre bei Einverständniserklärung</li> <li>3. eGFR <math>\geq 25</math> und <math>\leq 75</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI Formel) bei Visite 1</li> <li>4. Belegte erhöhte Albuminurie seit mind. 3 Monaten vor Visite 1 sowie UACR <math>\geq 200</math> und <math>\leq 5000</math> mg/g bei Visite 1</li> <li>5. Behandlung für mind. 4 Wochen vor der ersten Visite, stabile und für den Patienten maximal tolerierbare tägliche Dosis mit einem ACE-Inhibitor oder ARB, sofern medizinisch nicht kontraindiziert.</li> </ol> <p><b><u>Ausschlusskriterien:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Autosomal dominant oder autosomal rezessive Polyzystische Niereninsuffizienz, Lupus-Nephritis, ANCA-assoziierte Vaskulitis</li> <li>2. Erhalt von zytotoxischer, immunsuppressiver Therapie oder einer anderen Immuntherapie zur Behandlung einer primären oder sekundären Niereninsuffizienz innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>3. Vorherige Organtransplantation</li> <li>4. Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss sowie eine vorangegangene Intoleranz gegenüber einem SGLT-2-Inhibitor</li> <li>5. Diabetes mellitus Typ1</li> <li>6. NYHA Klasse IV kongestive Herzinsuffizienz bei</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studieneinschluss</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Herzinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall oder TIA innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>8. Durchführung einer koronaren Revaskularisation (perkutane Koronarintervention oder Koronararterien-Bypassoperation) oder Herzklappenreparatur, -ersatz innerhalb der letzten 12 Wochen vor Studieneinschluss oder nach Randomisierung</li> <li>9. Jegliche Kondition nebst der renalen und kardiovaskulären Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes mit einer Lebenserwartung von weniger als 2 Jahren einhergeht, z. B. bösartiger Tumor (Malignom)</li> <li>10. Behandlung eines aktiven Malignoms zum Zeitpunkt der Visite 1 (Ausnahme stellen erfolgreich behandelte Basalzellen sowie ein behandeltes Plattenepithelkarzinom dar)</li> <li>11. Leberfunktionsstörung AST oder ALT &gt; 3-fach des ULN oder Total Bilirubin &gt; 2-fach des ULN bei Studieneinschluss); ein isolierter Anstieg von Bilirubin bei Patienten mit diagnostiziertem Gilbert's Syndrom ist kein Ausschlusskriterium</li> <li>12. Bekannte, durch Blut übertragende Krankheiten wie im Appendix B des CSP (Kategorie A und B) spezifiziert</li> <li>13. Gebärfähige Frauen (d. h. Frauen, die nicht chemisch oder operativ sterilisiert oder postmenopausal sind), die nicht bereit sind, eine nach Meinung des Prüfarztes akzeptierte Methode der Schwangerschaftsverhütung während der Studie bis 4 Wochen nach der Studie anzuwenden ODER Frauen, die bei Studieneinschluss schwanger waren oder stillten</li> <li>14. Personen, die an der Planung und/oder Durchführung der Studie beteiligt waren (zutreffend u. a. für Angestellte von AstraZeneca)</li> <li>15. Vorherige Randomisierung in der vorliegenden Studie</li> <li>16. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit der Prüfmedikation innerhalb des letzten Monats vor Studieneinschluss</li> <li>17. Bei Vorliegen eines, laut Meinung des Prüfarztes, Unvermögens des Patienten, die Prüfmedikation, den Ablauf und die Nachbeobachtung zu verstehen und diese zu befolgen oder jegliche Kondition, die nach Meinung des Prüfarztes dazu führen könnte, dass der Patient die Studie nicht beenden kann <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, welche die Patienten-berichtete Datenerhebung nicht abschließen können, können trotzdem an der Studie teilnehmen</li> </ul> </li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 405 Zentren in 21 Ländern

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1. Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich oral) 2. Placebo (einmal täglich, oral)
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>Der primäre Endpunkt umfasst die Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden renalen Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> <li>• Erreichen ESRD <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>○ Chronische Dialyse-Behandlung</li> <li>○ Erhalt eines Nierentransplants</li> </ul> </li> <li>• Kardiovaskulärer Tod</li> <li>• Renaler Tod</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden renalen Ereignisse (kombinierter Endpunkt): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> <li>○ Erreichen ESRD</li> <li>○ Renaler Tod</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kardiovaskulärer Tod</li> <li>○ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache (Gesamt mortalität)</li> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit / Auftreten von UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SUE</li> <li>○ Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</li> <li>○ Veränderungen von klinischen / hämatologischen Parametern</li> <li>○ UE von besonderem Interesse: Dehydration, renale Ereignisse, Hypoglykämie, Frakturen, diabetische Ketoacidose, UE, die zu Amputationen führen, und UE, die zu einem Risiko für eine Amputation einer unteren Extremität führen</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden ESRD-bezogenen Ereignisse (kombinierter Endpunkt): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chronische Dialyse-Behandlung</li> <li>○ Erhalt eines Nierentransplants</li> <li>○ Renaler Tod</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zum ersten Erreichen folgender individueller renaler Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erreichen ESRD</li> <li>○ Kardiovaskulärer Tod oder</li> <li>○ Renaler Tod</li> <li>● Zeit bis zum ersten Erreichen eines der konsekutiven Ereignisse zur Nierenfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥ 40%ige Reduzierung der eGFR im Vergleich zu Baseline</li> <li>○ ≥ 30%ige Reduzierung der eGFR im Vergleich zu Baseline</li> </ul> </li> <li>● Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR über die Zeit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung der eGFR von Baseline bis zum Ende der Studienmedikation</li> <li>○ Veränderung der eGFR ab erster Behandlung bis zum Ende der Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>● Anteil der Studienteilnehmer mit eGFR &gt; 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zu Baseline, die während der Studie das CKD-Stadium 4 erreichen</li> <li>● Veränderung der Albuminurie im Vergleich zu Baseline gemessen anhand der UACR</li> <li>● Zeit bis zum ersten Erreichen einer der folgenden Serumkaliumwerte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt; 6,0 mmol/L</li> <li>○ &gt; 5,5 mmol/L</li> <li>○ &lt; 3,5 mmol/L</li> <li>○ &lt; 3 mmol/L</li> </ul> </li> <li>● Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels</li> <li>● Anteil der Studienteilnehmer, die zu Baseline keine Diabeteserkrankung aufwiesen und bei denen ein T2DM während der Studie neu diagnostiziert wurde</li> <li>● Veränderung des Blutzuckerspiegels im Vergleich zu Baseline gemessen anhand des HbA1c-Wertes</li> <li>● Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zu Baseline</li> <li>● Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu Baseline</li> <li>● Zeit bis zum ersten Erreichen eines der folgenden kardiovaskulären Ereignisse (kombinierter Endpunkt): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kardiovaskulärer Tod</li> <li>○ Myokardinfarkt</li> <li>○ Schlaganfall</li> </ul> </li> <li>● Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</li> <li>● Zeit bis zum ersten fatalen oder nicht-fatalen Herzinfarkt</li> <li>● Zeit bis zum ersten fatalen oder nicht-fatalen Schlaganfall</li> <li>● Veränderung der nierenspezifischen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline gemessen anhand des Gesamt-Scores des KDQOL<sup>TM</sup>-36</li> <li>● Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus im Vergleich zu Baseline gemessen anhand des EQ-5D-5L</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme eines HR von 0,78 zwischen Dapagliflozin und Placebo sowie unter Verwendung eines einseitigen $\alpha$ von 2,5 % in Bezug auf den primären Endpunkt würden n = 681 Ereignisse des primären Endpunktes eine statistische Aussagekraft von 90 % ermöglichen. Dies basiert auf einer Zuordnung der Studienteilnehmer auf beide Behandlungsarme im Verhältnis von 1:1. Die Studie war ereignisgesteuert. Bei einer jährlichen Ereignisrate von 7,5 % in der Kontrollgruppe wurden 4.000 Patienten geschätzt, um die erforderliche Anzahl an Ereignissen des primären Endpunktes zu erreichen, basierend auf einer erwarteten Rekrutierungszeit von 24 Monaten und einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von etwa 33 Monaten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie war ereignisgesteuert. Die antizipierte Studiendauer lag bei etwa 45 Monaten mit einer geschätzten mittleren Behandlungsdauer von 33 Monaten pro Studienteilnehmer.  Es war präspezifiziert, dass die Studie beendet werden sollte, wenn die Anzahl an Studienteilnehmer, die den primären Endpunkt erreicht haben, bei n = 681 lag. Die Studie konnte zudem ebenfalls vorzeitig beendet werden, wenn ein klarer Vorteil oder ein eindeutiger Nachteil der Studienbehandlung gemäß der Bewertung des DMC vorlag.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhielten einen E-Code (Randomisierungsnummer) nach dem Unterschreiben der Patienteninformation und Einwilligungserklärung. Computergenerierte Randomisierungssequenz; Zuteilung über IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1</li> <li>• Stratifizierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T2DM bei Randomisierung (ja vs. nein)</li> <li>○ UACR bei Randomisierung (&gt; 1.000 mg/g vs. ≤ 1.000 mg/g)</li> </ul> </li> </ul>
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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	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 wurden computergeneriert durch AstraZeneca R&D unter Verwendung des GRand erstellt. Die Randomisierung wurde zu der 2. Visiten mit Hilfe eines IVRS/IWRS durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Tabletten mit Placebo war jener Tablette von Dapagliflozin ähnlich, sodass anhand der Erscheinung der Tabletten nicht auf die Zuteilung zu der Behandlung rückgeschlossen werden konnte.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Statistische Methoden</b> Das primäre Ziel der Studie ist die Untersuchung der Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo bei der Reduzierung der Inzidenz von Ereignissen des primären zusammengesetzten Endpunkts. Unter der Annahme eines tatsächlichen HR von 0,78 zwischen Dapagliflozin und Placebo sowie bei einem einseitigen alpha-Fehler von 2,5 % sollten 681 Ereignisse des zusammengesetzten primären Endpunkts eine statistische Aussagekraft von 90 % bei einer 1:1 Zuteilung zu den Behandlungsarmen ermöglichen. Die Studie war ergebnisgesteuert.</p> <p><b>Hypothese</b> Die zu untersuchende Hypothese bezog sich auf den primären kombinierten renalen Endpunkt (einseitiges <math>\alpha = 0,025</math>): H<sub>0</sub>: HR [Dapagliflozin:Placebo] <math>\geq 1</math> vs. H<sub>1</sub>: HR [Dapagliflozin:Placebo] <math>&lt; 1</math></p> <p><b>Testverfahren</b> Ein geschlossenes Testverfahren, das eine vordefinierte hierarchische Anordnung der primären und sekundären Endpunkte umfasst, sollte verwendet werden. Der Typ-I-Fehler der primären und sekundären Endpunkte sollte einseitig auf einem Level von 0,025 liegen. Die statistische Signifikanz wurde in der vorgegebenen Reihenfolge der Endpunkte bewertet.</p> <p><b>Analysesets</b> <u>FAS</u> Das FAS enthält alle randomisierten Patienten, ungeachtet ihrer Protokolladhärenz oder ob sie die Studie beendet haben. Bei der Auswertung der Daten auf Basis des FAS werden die Patienten gemäß ihrer zugeteilten Behandlung ausgewertet.</p>

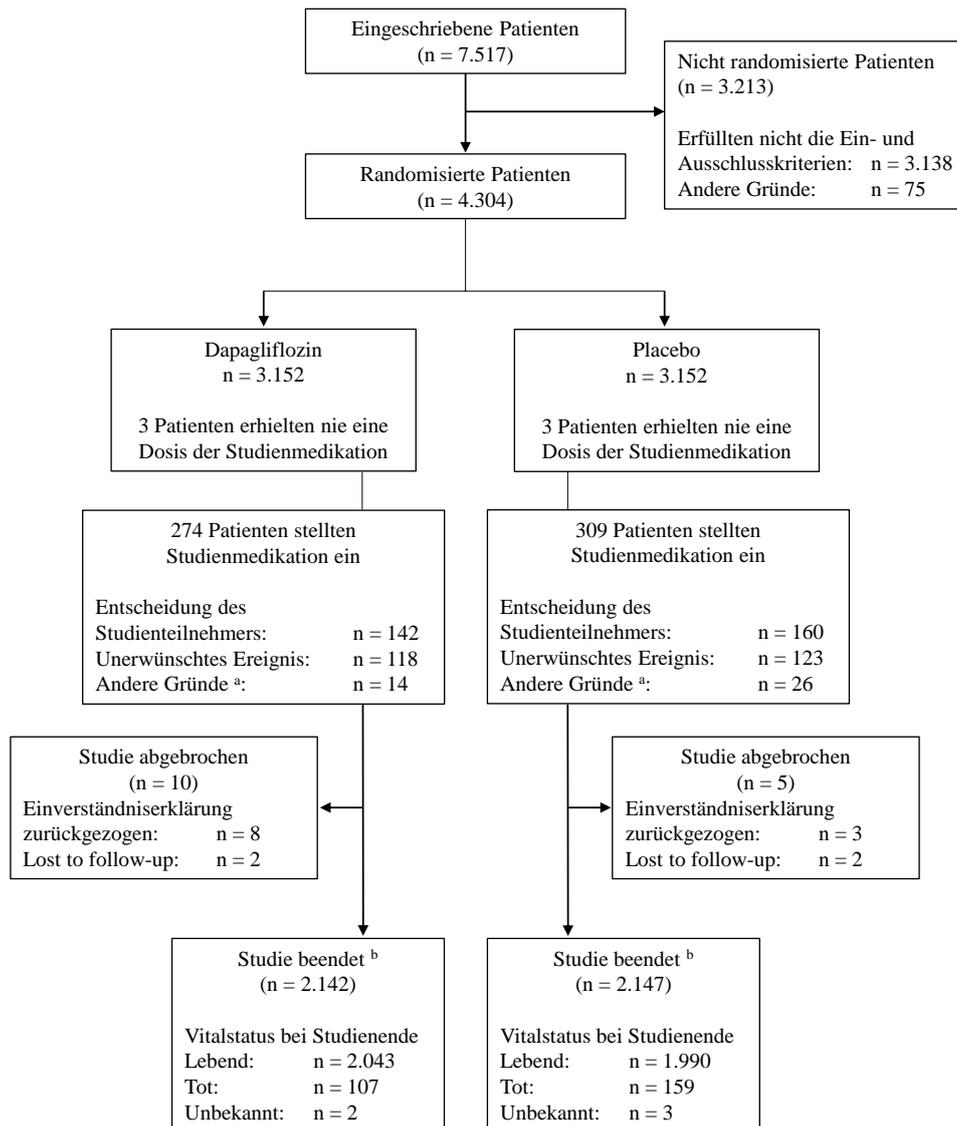
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>SAS</u> Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes</u> Der primäre Untersuchungsziel umfasste die Zeit bis zum ersten Eintreffen eines Ergebnisses des kombinierten, zusammengesetzten Endpunktes. Die primäre Analyse basierte auf dem ITT-Prinzip unter Verwendung des FAS.</p> <p>Todesfälle, die als "Ursache unbestimmt" im Hinblick auf CV-Tod oder nicht-CV-Tod beurteilt wurden, gingen in die Analysen als CV-Todesfälle ein, wurden aber nicht als renale Todesfälle betrachtet. Bei der Analyse des primären zusammengesetzten Endpunktes wurden die Behandlungen (Dapagliflozin versus Placebo) unter Verwendung eines <i>Cox-Proportional-Hazards-Modells</i> mit einem Faktor für die Behandlungsgruppe verglichen, der auf der Basis von UACR und T2DM nach dem Zufallsprinzip geschichtet und um die eGFR zu bereinigt wurde. Es wurden die Ereignisraten (pro 100 Personenjahre), der p-Wert, das HR und das 95 %-KI bestimmt.</p> <p>Patienten, bei denen kein Ereignis des primären Endpunktes vorlag, wurden zum frühesten Zeitpunkt des Verwurfs der Einwilligungserklärung oder des nicht-CV-Todes bzw. des nicht-renalen Todes zensiert, falls dies zutraf, oder ansonsten zum frühesten Zeitpunkt der letzten Bewertung des klinischen Ereignisses und des PACD.</p> <p>Zudem wurde der Beitrag jeder einzelnen Komponente des primären zusammengesetzten Endpunktes zum Gesamtbehandlungseffekt untersucht. Es wurden hierbei ähnliche Methoden wie die für die primäre Analyse verwendet, um die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten jeder Komponente des primären zusammengesetzten Endpunktes getrennt zu analysieren. HR und 95 % KI wurden hierzu ermittelt. Kaplan-Meier-Schätzungen der kumulativen Inzidenz bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses des primären zusammengesetzten Endpunktes wurden für die Gesamtanalyse und für die einzelnen Komponenten berechnet und grafisch dargestellt.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte</u> Die sekundären Endpunkte wurden ähnlich dem primären Endpunkt ausgewertet. Details bezüglich der Zensierung der sekundären Variablen waren im statistischen Analyseplan präspezifiziert.</p> <p><u>Analyse der explorativen Endpunkte</u> Die Analysen der explorativen Endpunkte waren im statistischen Analyseplan präspezifiziert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Analyse der Sicherheitsdaten</u> Die Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin wurde auf der Grundlage von SUE, UE die zum Therapieabbruch/Studienabbruch geführt haben, Änderungen der klinisch-chemischen/hämatologischen Parameter und UE von besonderem Interesse bewertet. Die Analysen wurden auf Basis des SAS durchgeführt. Die „On-Treatment“-Periode umfasste zudem alle Ereignisse, die nach der ersten Dosis und 30 Tage vor der letzten Dosis Studienmedikation aufgetreten sind (on-treatment-SAS). Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit entsprechenden UE wurden auf SOC- und PT-Eben nach MedDRA für die Behandlungsarme zusammengefasst.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es waren Subgruppenanalysen des primären zusammengesetzten Endpunktes für folgende Merkmalskategorien präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\leq 65</math> vs. <math>&gt; 65</math>)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Ethnie (kaukasisch vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)</li> <li>• Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein / Südamerika)</li> <li>• T2DM zu Baseline (ja vs. nein)</li> <li>• UACR zu Baseline (<math>\leq 1.000</math> vs. <math>&gt; 1.000</math>)</li> <li>• eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] zu Baseline (<math>&lt; 45</math> vs. <math>\geq 45</math>)</li> <li>• Systolischer Blutdruck [mmHg] zu Baseline (<math>&gt; 130</math> vs. <math>\leq 130</math>)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<p>Dapagliflozin vs. Placebo</p> <p>a) 2.152 vs. 2.152 b) 2.149 vs. 2.149 c) 2.152 vs. 2.152</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe untenstehendes Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss des ersten Patienten: 02. Februar 2017</p> <p>Letzte Visite des letzten Patienten: 12. Juni 2020</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Vorzeitiges, Protokoll-konformes Studienende aufgrund überzeugender Daten zur Wirksamkeit des Arzneimittels

a: nach CONSORT 2010.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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



<sup>a</sup> : Fasst die verbleibenden möglichen Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation zusammen: schwere Protokollverletzung, Entwicklung von Studien-spezifischen Abbruchkriterien (bestätigte DKA, positiver Schwangerschaftstest), andere

<sup>b</sup> : Definiert als alle Studienteilnehmer, die die Studie nicht abgebrochen haben.

Abbildung 4-412: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie DAPA-CKD

Tabelle 4-275 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DECLARE-TIMI 58

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-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.
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte Phase 3-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b>Amendments und andere wesentliche Veränderungen der Studiendurchführung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einem HbA1c zwischen &gt; 6,5 % bis &lt; 7,0 % ist auf 5 % zu begrenzen, um eine breite Streuung von Patienten mit unterschiedlichen Niveaus der glykämischen Kontrolle zu ermöglichen.</li> <li>• Zusätzliche Anweisung zur genaueren Überwachung von Patienten, die aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion das Studienmedikament eingestellt haben, um eine genauere Überwachung von Patienten mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion zu gewährleisten.</li> <li>• 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 %).</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Folgendes wurde als Sicherheitsereignis hinzugefügt, für welches Daten gesammelt werden sollen: Herzinsuffizienzen, die keine Hospitalisierung erforderten, potenzielle DKA, alle Amputationen.</li> <li>• Beurteilung aller potenziellen DKA wurde hinzugefügt, zur weiteren Bewertung einer möglichen Assoziation zwischen DKA und SGLT2-Behandlung.</li> </ul> <p><b>Amendments bezüglich Änderungen der geplanten Analyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Festlegung, dass das Taillen-Hüft-Verhältnis berechnet werden soll, um weitere Informationen zu Baseline zu erhalten.</li> <li>• Überarbeitete <math>\alpha</math>-Level bzgl. der sekundären Zielvariablen, die auf dem Signifikanzniveau der primären Variablen basiert, aufgrund einer Empfehlung der FDA.</li> <li>• Überarbeitete Methode der Interim-Analyse, um das Gesamtüberleben als zweite zu testende Variable nach der primären Variablen 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 <math>\alpha</math> in zwei Hierarchien getestet. Das Vorgehen begründet sich auf einer Empfehlung der FDA.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz wurde aus den sekundären Variablen entfernt, da Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienzen nun Teil des primären kombinierten Endpunkts sind.</li> <li>• 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.</li> <li>• MMRM-Analysen geändert, um Messungen bis zu 4 Jahren nach Studienbeginn zu ermöglichen.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen einer Einverständniserklärung vor Studienaktivitäten</li> <li>2. Männlich oder weiblich, <math>\geq 40</math> Jahre</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Dokumentierte T2DM-Diagnose</p> <p>4. Hohes Risiko auf ein kardiovaskuläres Ereignis definiert als eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung und/oder mindestens zwei Risikofaktoren zusätzlich zu T2DM definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alter <math>\geq 55</math> Jahren bei Männern und <math>\geq 60</math> Jahren bei Frauen</li> </ul> <p>Und zudem mindestens einer der folgenden Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dyslipidämie</li> <li>○ Hypertonie</li> <li>○ Aktueller Raucher</li> </ul> <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"> <li>1. Verwendung einer der folgenden ausgeschlossenen Medikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten 24 Monate) Behandlung mit Pioglitazon und/oder Gebrauch von Pioglitazon</li> <li>○ Aktuelle oder vergangene (innerhalb der letzten 12 Monate) Behandlung mit Rosiglitazon</li> <li>○ Vorherige Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor</li> <li>○ Jeglicher Patient, der aktuell eine chronische (<math>&gt;30</math> aufeinander folgenden Tage) Behandlung mit einem oralen Steroid mit einer Dosis äquivalent zu oralem Prednisolon <math>\geq 10</math> mg pro Tag</li> </ul> </li> <li>2. Akutes kardiovaskuläres Ereignis <math>&lt; 8</math> Wochen vor Randomisierung</li> <li>3. Systolischer Blutdruck <math>&gt; 180</math> oder diastolischer Blutdruck <math>&gt; 100</math> mmHg bei Randomisierung</li> <li>4. Diagnose der T1DM, MODY oder sekundärer Diabetes mellitus</li> <li>5. Vorhergehender Blasenkrebs oder Strahlungs-therapie der unteren Abdomen oder Becken</li> <li>6. Vorgeschichte eines beliebigen bösartigen Tumors innerhalb der letzten 5 Jahre (mit der Ausnahme eines erfolgreich behandelten weißen Hautkrebses)</li> <li>7. Chronische Zyste und/oder wiederkehrende Harnwegsinfektionen (drei oder mehr innerhalb des letzten Jahres)</li> <li>8. Jegliche Kondition, die nach Meinung des Prüfarztes dazu führen könnte, dass der Patient die Studie nicht beenden kann</li> <li>9. Schwangere oder stillende Patientinnen</li> <li>10. Beteiligung in der Planung der Studie oder anderen Dapagliflozin-Studien</li> <li>11. Vorheriger Einschluss oder Randomisierung in der</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 <math>\geq 12\%</math> oder HbA1c <math>\leq 6,5\%</math> basierend auf den Ergebnissen des Zentrallabors</p> <p>15. AST oder ALT <math>&gt; 3 \cdot \text{ULN}</math> oder Total Bilirubin <math>&gt; 2,5 \cdot \text{ULN}</math></p> <p>16. CrCl <math>&lt; 60 \text{ mL/min}</math> (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>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 882 Zentren in 33 Ländern.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>1. Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC</p> <p>2. Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC</p> <p>Vier bis acht Wochen Placebo-run-in-Phase (zusätzlich zu Vorbehandlung) für alle Patienten</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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 co-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"> <li>• Kombiniertes renaler Endpunkt: Bestätigte</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anhaltende <math>\geq 40\%</math>ige Reduzierung der eGFR zu eGFR <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (mittels CKD-EPI-Gleichung) und/oder ESRD (Dialyse <math>\geq 90</math> Tage oder Nierentransplantation, bestätigt anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) und/oder Nierentod oder kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum ersten Ereignis)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität (Zeit bis zum Ereignis)</li> </ul> <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die individuellen Komponenten der primären Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)</li> <li>• 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).</li> <li>• HbA1c</li> <li>• Beginn der Insulintherapie bei Patienten, die zu Beginn der Studie keine Insulintherapie hatten</li> <li>• Notwendigkeit eines der folgenden: eine Erhöhung der Dosis einer oralen Diabetes-Medikation, eine <math>\geq 25\%</math>ige Erhöhung einer Insulindosis oder eine zusätzliche neue Anti-Diabetes Medikation <math>\geq 3</math> Monate</li> <li>• Schwere Hypoglykämie und/oder Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämie</li> <li>• Bildung einer bestätigten anhaltenden Makroalbuminurie (UACR <math>\geq 300</math> mg/g) bei Patienten ohne Makroalbuminurie zu Studienbeginn</li> <li>• Bildung einer bestätigten anhaltenden Albuminurie bei Patienten ohne Albuminurie zu Studienbeginn</li> <li>• Rückbildung einer bestätigten anhaltenden Albuminurie definiert in drei Arten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbesserung von Mikroalbuminurie zu Normoalbuminurie</li> <li>○ Verbesserung von Makroalbuminurie zu Mikroalbuminurie</li> <li>○ Die vorherigen zwei Punkte kombiniert</li> </ul> </li> <li>• eGFR (bestätigte anhaltende Reduzierung <math>\geq 30\%</math> zu bestätigter anhaltender eGFR <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mittels der CKD-EPI Gleichung; Zeit bis zum ersten Ereignis)</li> <li>• eGFR (bestätigte anhaltende Reduzierung <math>\geq 40\%</math> zu bestätigter anhaltender eGFR <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mittels der CKD-EPI Gleichung; Zeit bis zum ersten Ereignis)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albumin/Kreatinin-Verhältnis (adjustierter mittlere prozentuelle Veränderung nach zwei und nach drei Jahren)</li> <li>• Veränderung des Körpergewichts nach zwei und nach drei Jahren</li> <li>• Anteil an Patienten mit 5% Gewichtsreduktion und 10% Gewichtsreduktion nach zwei und nach drei Jahren</li> <li>• Netzhautlaser und/oder intraokulare Behandlung aufgrund einer Entwicklung und/oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie</li> <li>• Blutdruckveränderung ab Studienbeginn</li> <li>• Periphere Revaskularisierung/Glied ischämisches Ereignis</li> <li>• Chirurgische Amputationen und ähnliche Ereignisse</li> <li>• Jeglicher Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt)</li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate SUE</li> <li>• UESI</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
<b>7a</b>	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 geschätzten Ereignisrate von 2,1% im Jahr innerhalb der Placebo-Gruppe und einer jährlichen Rücktrittsquote von 1,0%.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	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.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		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.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem Unterschreiben der Patienteninformation und Einwilligungserklärung Computergenerierte Randomisierungssequenz; Zuteilung über IVRS/IWRS
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den zwei Behandlungsarmen erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach kardiovaskulärem Risiko und Hämaturie-Status zu Baseline
<b>9</b>	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
<b>10</b>	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 GRand. Die Randomisierung wird zur 2. Visiten mit Hilfe eines IVRS/IWRS durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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, <i>single-dummy</i> Studie.
<b>11b</b>	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.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>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.</p> <p><u>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.</p> <p><u>SAS:</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunkts</u> 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: Nullhypothese <math>H_0</math>: <math>HR [Dapagliflozin:Placebo] \geq 1,30</math> Alternativhypothese <math>H_A</math>: <math>HR [Dapagliflozin:Placebo] &lt; 1,30</math> mit einem einseitigen <math>\alpha=0,0231</math>. Falls der erste Schritt erfüllt ist, wird im zweiten Schritt bestimmt, ob Dapagliflozin bei den co-primären Endpunkten MACE-3 und dem kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod gegenüber Placebo überlegen ist. Das HR und das dazugehörige Konfidenzintervall werden mittels eines <i>Cox-Proportional-Hazards-Modells</i> mit einem Faktor für Behandlungsgruppe, stratifiziert nach kardiovaskulärer Risikokategorie und Hämaturie zu Studienbeginn, berechnet.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> Die Analysen bezüglich der sekundären Endpunkte werden analog zu den Analysen der primären Endpunkte berechnet. Für die Zeit bis zu der Reduzierung um <math>\geq 40\%</math> der eGFR <math>&lt; 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> oder einem eGFR-Wert von <math>&lt; 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math>, wird eine Bestätigung benötigt, insofern dass die Beobachtung in zwei Zentrallabormessungen mindestens vier Wochen voneinander getrennt vorliegt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<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*Behandlungsgruppe und Baseline als Kovariate. Das Modell wird verwendet, um einen kleinsten Quadrat Schätzer des Behandlungsunterschiedes abzuleiten mit einem 95%-Konfidenzintervall und einem dazugehörigem zweiseitigem p-Wert. Fehlende Daten werden nicht imputiert.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen:</u></p> <p>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 Behandlungsarme 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"> <li>• Alter (&lt;65 Jahre, ≥65Jahre)</li> <li>• Alter (&lt;75 Jahre, ≥75Jahre)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ethnie</li> <li>• Ethnizität</li> <li>• Taille-Hüft-Verhältnis</li> <li>• BMI</li> <li>• T2DM-Dauer (≤5 Jahre, &gt;5 Jahre)</li> <li>• T2DM-Dauer (≤10 Jahre, &gt;10 Jahre)</li> <li>• T2DM-Dauer (≤20 Jahre, &gt;20 Jahre)</li> <li>• Diastolischer Blutdruck</li> <li>• Systolischer Blutdruck</li> <li>• Kombination aus diastolischem und systolischem Blutdruck</li> <li>• Blutdruck</li> <li>• HbA1c</li> <li>• FPG</li> <li>• eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• eGFR (MDRD) (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Harnalbumin/Kreatinin-Verhältnis</li> <li>• CrCl</li> <li>• Region</li> <li>• Land</li> <li>• Insulingebrauch zu Baseline</li> <li>• Diabetische Medikation zu Baseline zusätzlich zu Insulin</li> <li>• Diabetische Medikation zu Baseline (bei Patienten ohne Insulin)</li> <li>• Diabetische Medikation zu Baseline (unabhängig vom Insulingebrauch)</li> <li>• Kardiovaskuläre Behandlung zu Baseline</li> <li>• Hämaturie-Status</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline</li> <li>• MRF</li> <li>• Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren</li> <li>• Bestehende kardiovaskuläre Erkrankung</li> <li>• Anzahl an dokumentierten kardiovaskulären Erkrankungen</li> <li>• Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz</li> <li>• LVEF zu Baseline</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	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
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

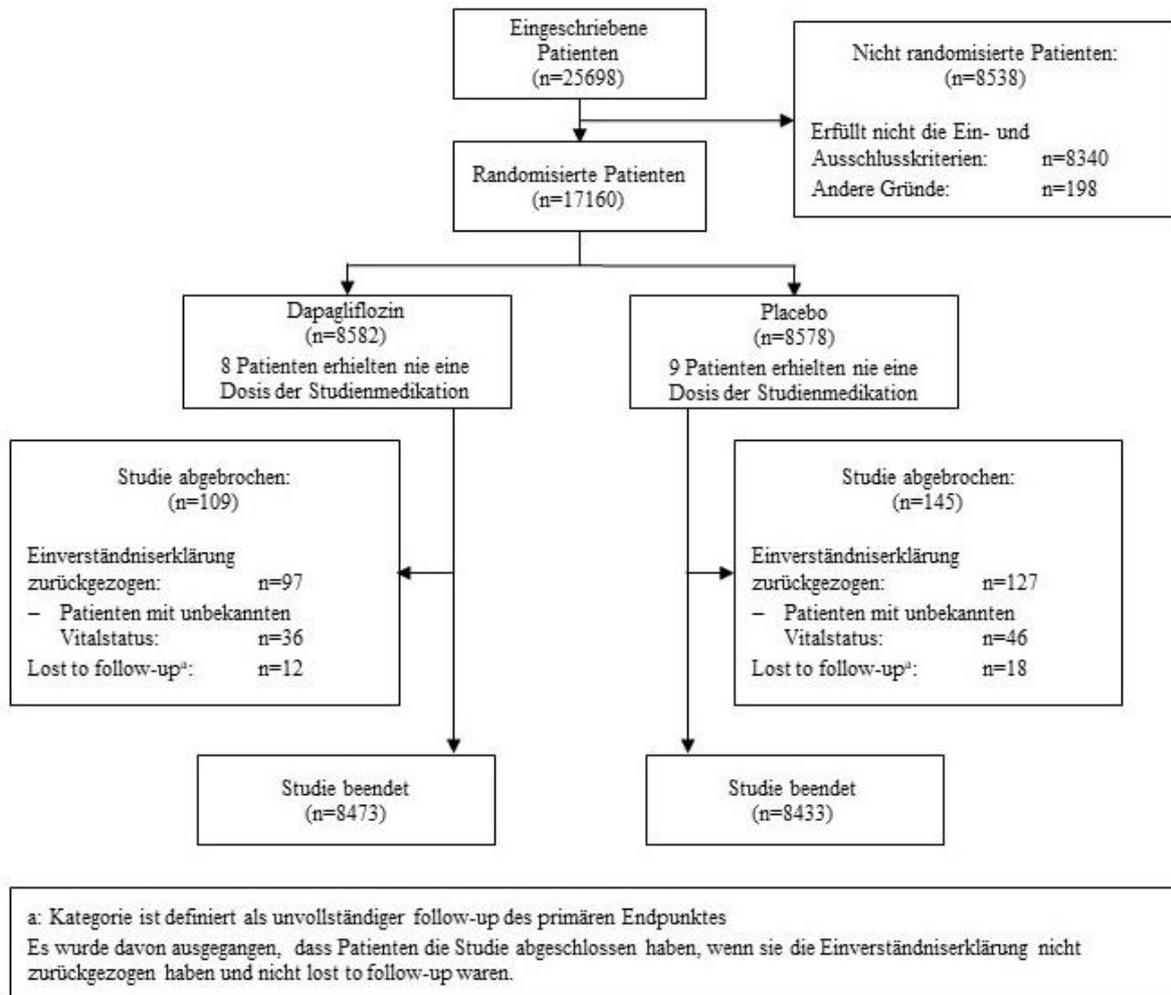


Abbildung 4-413: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DECLARE-TIMI 58

Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-HF

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DAPA-HF ist eine multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie, die den Effekt von Dapagliflozin auf die Inzidenz von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion untersucht.  Das primäre Zielkriterium ist die Bestimmung, ob Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich gegeben zu SoC, hinsichtlich der Inzidenz von HF-Ereignissen und kardiovaskulärem Tod, überlegen ist.  Nullhypothese H0: HR [Dapagliflozin:Placebo] $\geq$ 1 Alternativhypothese: H1: HR [Dapagliflozin:Placebo] $<$ 1
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte Phase 3-Studie  Zuteilungsverhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b><u>Änderung 1 vom 26.10.2017:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des KCCQ-CSS bzw. KCCQ-OSS zu KCCQ-TSS, aufgrund von Interaktionen mit der Aufsichtsbehörde.</li> <li>• Erweiterung der UESI, sodass UE, die zu einem Risiko einer Amputation der unteren Extremitäten, ebenfalls eingeschlossen werden.</li> <li>• Die Anforderung der Adjudizierung potenzieller Ereignisse hinsichtlich einer Absenkung der eGFR wurde entfernt.</li> <li>• Änderung der Erfassung von UE, sodass potenzielle renale Endpunkte, die ausschließlich auf Laborparameter basieren nicht berücksichtigt werden, es sei denn, sie erfüllen die Kriterien eines SUE oder eines UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führt.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b><u>Einschlusskriterien:</u></b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen einer Einverständniserklärung vor Studienaktivitäten</li> <li>2. Männlich oder weiblich, <math>\geq</math>18 Jahre</li> <li>3. Etablierte dokumentierte Diagnose einer symptomatischen HFrEF (NYHA-Klasse II-IV), die seit mindestens zwei Monaten besteht und optimal mit einer pharmakologischen Therapie behandelt wurde</li> <li>4. LVEF <math>\leq</math>40% <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn mehr als eine Messung des LVEF vorlag, wurde der Wert aus der letzten Messung zur Beurteilung herangezogen</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die sich einer koronaren Revaskularisation (PCI oder CABG), einer Klappenrekonstruktion/-Ersatz oder Implantation eines CRT-Geräts oder eines anderen chirurgischen, gerätespezifischen oder pharmakologischen Eingriffs (z. B. Einnahme eines Betablockers) zur Verbesserung der LVEF unterzogen haben, müssen mindestens 3 Monate nach Intervention eine Messung des LVEF erhalten haben, um für die Studie verfügbar zu sein.</li> </ul> <p>5. NT-proBNP <math>\geq 600</math> pg/mL (oder falls hospitalisiert aufgrund einer Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten, NT-proBNP <math>\geq 400</math> pg/mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn gleichzeitig Vorhofflimmern oder – Flattern zur ersten Visite auftritt, muss NT-proBNP <math>\geq 900</math> pg/mL sein.</li> </ul> <p>6. Die Patienten sollten SoC zu HFrEF erhalten und nach lokal anerkannten Richtlinien behandelt werden. Die von der Richtlinie empfohlenen Medikamente waren in empfohlenen Dosen zu verwenden, es sei denn, sie sind kontraindiziert oder nicht verträglich. Die Therapie sollte vor der 1. Visite individuell optimiert und für <math>\geq 4</math> Wochen stabil sein (dies gilt nicht für Diuretika) und (sofern nicht kontraindiziert oder nicht verträglich) folgendes beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACE-Inhibitor, ARB oder Sacubitril/Valsartan</li> <li>○ Betablocker</li> <li>○ wenn es der behandelnde Arzt des Patienten für angemessen hält: MRA</li> </ul> <p>7. eGFR <math>\geq 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (gemäß CKD-EPI-Formel)</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor innerhalb von 8 Wochen vor der Einschreibung oder eine vorherige Unverträglichkeit eines SGLT2-Inhibitors.</li> <li>2. T1DM</li> <li>3. Symptomatische Hypotonie oder systolischer Blutdruck <math>&lt; 95</math> mmHg bei zwei von drei Messungen zur 1. oder 2. Visite</li> <li>4. Aktuelle akut dekompensierte HF oder Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten HF <math>&lt; 4</math> Wochen vor Einschreibung</li> <li>5. Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall oder TIA innerhalb 12 Wochen vor Einschreibung</li> <li>6. Koronare Revaskularisation (PCI oder CABG) oder eine Klappenrekonstruktion/-Ersatz innerhalb von 12 Wochen vor Einschreibung oder Planung sich einer dieser Operationen nach Randomisierung zu unterziehen</li> <li>7. Implantation eines CRT innerhalb von 12 Wochen vor Einschreibung oder Absicht sich ein CRT-Gerät zu implantieren</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>8. Frühere Herztransplantation oder Implantation einer ventrikulären Assistenzvorrichtung oder einer ähnlichen Vorrichtung oder Implantation, die nach der Randomisierung erwartet wird.</li> <li>9. Herzinsuffizienz aufgrund von restriktiver Kardiomyopathie, aktiver Myokarditis, konstriktorischer Perikarditis, hypertropher (obstruktiver) Kardiomyopathie oder unkorrigierter primärer Klappenerkrankung</li> <li>10. Symptomatische Bradykardie oder AV-Block zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher</li> <li>11. Alle Erkrankungen, mit Ausnahme von kardiovaskulären und Niereninsuffizienzen, wie z.B. Malignität, mit einer Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren, basierend auf dem klinischen Urteil des Prüfarztes</li> <li>12. Aktive Malignität, welche zum Zeitpunkt der 1. Visite behandelt werden muss (mit Ausnahme von erfolgreich behandelten Basalzellen oder behandelten Plattenepithelkarzinomen)</li> <li>13. Leberfunktionsstörung (AST oder ALT &gt;3 x ULN; oder total Bilirubin &gt;2 x ULN). Ein isolierter Anstieg des Bilirubins bei Patienten mit bekanntem Gilbert-Syndrom ist kein Grund zum Ausschluss.</li> <li>14. Bekannte durch Blut übertragbare Krankheiten</li> <li>15. Schwere (eGFR &lt;30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), instabile oder schnell fortschreitende Niereninsuffizienz</li> <li>16. Frauen im gebärfähigem Alter, die nicht bereit sind, eine medizinisch anerkannte Verhütungsmethode anzuwenden, die nach Urteil des Prüfarztes als zuverlässig gilt, oder Frauen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder Randomisierung einen positiven Schwangerschaftstest haben, oder Frauen, die stillen</li> <li>17. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie</li> <li>18. Vorherige Randomisierung in die Studie</li> <li>19. Teilnahme in einer anderen klinischen Studie mit einem Studienmedikament innerhalb des letzten Monats vor Einschreibung</li> <li>20. Unfähigkeit des Patienten, nach Ansicht des Prüfarztes, Studienmedikamente, Verfahren und/oder Folgemaßnahmen zu verstehen und/oder einzuhalten oder Bedingungen, die nach Ansicht des Prüfarztes dazu führen können, dass der Patient die Studie nicht abschließen kann.</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 410 Zentren in 20 Ländern: Europa (Bulgarien, Tschechische Republik, Dänemark, Deutschland, Ungarn, Niederlande, Polen, Russland, Slowakei, Schweden, Großbritannien), Nordamerika (Kanada, USA), Südamerika (Argentinien, Brasilien), Asien (China, Indien, Japan, Taiwan, Vietnam).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC</li> <li>2. Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC</li> </ol>
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> Der primäre Endpunkt ist die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Die drei Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts werden vom CEA-Komitee individuell beurteilt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz</li> <li>• Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund Herzinsuffizienzen und kardiovaskulärem Tod</li> <li>• Veränderung des KCCQ-TSS zu Monat 8 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kombiniertes renaler Endpunkt: Bestätigte anhaltende <math>\geq 50\%</math>ige Reduzierung der eGFR und/oder ESRD (chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) und/oder renaler Tod</li> <li>○ Gesamtmortalität</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Klinische Parameter</li> <li>• UESI</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Ziel der Studie war die Bestimmung der Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduzierung der Inzidenz des primären Endpunktes. Angenommen das wahre HR von Dapagliflozin gegenüber Placebo beträgt 0,80, würden 844 Ereignisse bzgl. des primären Endpunktes zu einer statistischen Power von 90% führen (bei Verwendung eines einseitigen $\alpha$ von 2,5%). Dies basiert auf einer 1:1 Verteilung auf die beiden Behandlungsarme. Es handelt sich um eine ergebnisgesteuerte Studie. Die angenommene HR von 0,80 wurde als klinisch relevant angesehen und berücksichtige die HF-Ereignisse in der EMPA-REG Studie.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei einer jährlichen Ereignisrate von 11% in der Placebo-Gruppe werden 4500 Patienten benötigt, um die Anzahl an benötigten Ereignissen zu erhalten, basierend auf einer voraussichtlichen Rekrutierungsphase von 18 Monaten und einer durchschnittlichen <i>Follow-up</i> Phase von 24 Monaten.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interim-Analyse war geplant, sobald 75% der primären Ereignisse adjudiziert worden sind (mittels Haybittle-Peto-Regel). Die Interim-Analyse soll die Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo bewerten, mittels eines einseitigen $\alpha$ -Level von 0,001. Zunächst wird in der Interim-Analyse der kombinierte primäre Endpunkt mit dem angegebenen $\alpha$ -Level getestet. Falls die Überlegenheit gezeigt werden konnte, wird auf Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich kardiovaskulärem Tod getestet bei einem einseitigen $\alpha$ -Level von 0,001. Falls die Überlegenheit von Dapagliflozin für kardiovaskulären Tod gezeigt werden konnte, wird das DMC die Gesamtheit der Daten bewerten, um festzustellen, ob der Nutzen so eindeutig und überwältigend ist, dass der DMC empfiehlt, die Studie zu beenden.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgt mittels computergenerierter Randomisierungssequenz und IVRS/IWRS.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den zwei Behandlungsarmen erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach T2DM. Die Randomisierung erfolgt mittels Blockrandomisierung mit fester Größe.
<b>9</b>	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
<b>10</b>	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 Randomisierungscodes werden computergeneriert durch AstraZeneca erstellt. Die Randomisierung wird zur 2. Visite mit Hilfe eines IVRS/IWRS durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen,	a) Ja b) Ja c) Ja

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
<b>11b</b>	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.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse des primären Endpunkts:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Analyse basiert auf dem FAS.</p> <p>Nullhypothese <math>H_0</math>: <math>HR \geq 1</math>  Alternativhypothese: <math>H_1</math>: <math>HR &lt; 1</math>  mit einem einseitigem Signifikanzniveau von 2,496%.</p> <p><u>FAS:</u></p> <p>Das FAS enthält alle randomisierten Patienten. Patienten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, zu der sie zugeteilt wurden.</p> <p><u>SAS:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, werden in den SAS eingeschlossen. Die Patienten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für folgende Merkmale wurden Subgruppenanalysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\leq 65</math> Jahre vs. <math>&gt; 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</li> <li>• Ethnie (Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)</li> <li>• Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Südamerika)</li> <li>• NYHA-Klasse (II vs. III/IV)</li> <li>• LVEF (<math>\leq</math>Median vs. <math>&gt;</math>Median)</li> <li>• NT-proBNP (<math>\leq</math>Median vs. <math>&gt;</math>Median)</li> <li>• Frühere Hospitalisierung aufgrund HF (Ja vs. Nein)</li> <li>• MRA zu Baseline (Ja vs. Nein)</li> <li>• T2DM (Ja vs. Nein)</li> <li>• Vorhofflimmern (Ja vs. Nein)</li> <li>• BMI (<math>&lt; 30</math> kg/m<sup>2</sup> vs. <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• eGFR (<math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. <math>\geq 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	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) 2.373 vs. 2.371 b) 2.368 vs. 2.368 c) 2.373 vs. 2.371
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 08. Februar 2017 Letzte Visite des letzten Patienten: 17. Juli 2019
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis beschrieben.		

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

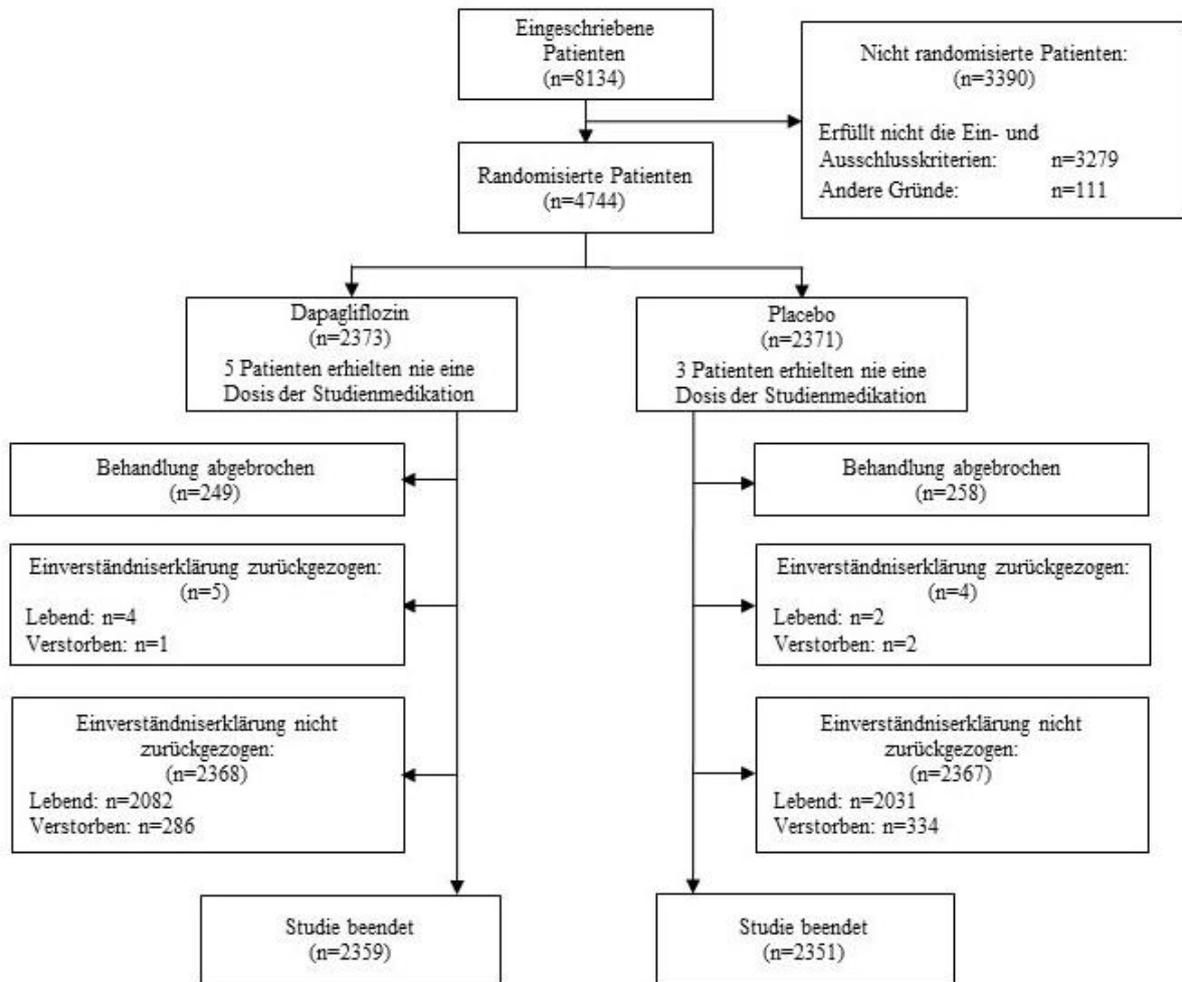


Abbildung 4-414: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-HF

Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DELIGHT

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie DELIGHT ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2/3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakodynamik von Dapagliflozin sowie von Dapagliflozin in Kombination mit Saxagliptin bei CKD-Patienten mit einem T2DM und einer Albuminurie, die mit ACE-I oder ARB vorbehandelt sind, und einen unzureichend kontrollierten Blutzucker sowie eine Nierenfunktionsschädigung (eGFR <math>\geq 25</math>-<math>\leq 75</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) aufweisen.</p> <p><b>Hypothese:</b></p> <p><i>Dapagliflozin (10 mg) plus Saxagliptin (2,5 mg)</i></p> <p>Nach 24 Wochen täglicher oraler Gabe wird mit Dapagliflozin plus Saxagliptin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit T2DM und CKD eine größere Reduzierung des HbA1c sowie eine größere prozentual Reduzierung der UACR gegenüber Baseline erreicht.</p> <p><i>Dapagliflozin (10 mg)</i></p> <p>Nach 24 Wochen täglicher oraler Gabe wird mit Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit T2DM und CKD eine größere prozentuale Reduzierung der UACR gegenüber Baseline erreicht.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, dreiarmlig, placebokontrollierte, explorative Phase 2/3-Studie im Parallelgruppen-Design Zuteilungsverhältnis 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 des Studienprotokolls (16. November 2015):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung des Texts zu Nutzen/Risiko und Überdosierung an die neue Saxagliptin V14 Prüfartbroschüre.</li> <li>• Zu den 24 Stunden-Laboruntersuchungen wurden als Parameter Albumin, Harnsäure, Harnstoff, Phosphat und 24 Stunden-Urin hinzugefügt.</li> <li>• Änderung des Texts zur Begleitmedikation, um zu spezifizieren, dass die Dosierung sowohl während der 24 -wöchigen Behandlungsphase als auch während der 3-wöchigen Nachbeobachtungszeit konstant bleiben sollte.</li> <li>• Anhebung der BMI-Obergrenze in den Einschlusskriterien von 40 kg/m<sup>2</sup> auf 45 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Erweiterung des UACR-Einschlusskriteriums auf mg/mmol Einheiten.</li> <li>• Entfernung der 24 Stunden-Urinmessungen zu Visite 5 und Visite 7, da diese nicht benötigt wurden und für die Zentren umständlich zu erheben waren.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 2 des Studienprotokolls (08. Januar 2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Abschnitt Explorative Endpunkte wurde sowohl für den Saxagliptin/Dapagliflozin- als auch für den Dapagliflozin-Behandlungsarm aufgeführt. Diesem Abschnitt wurde folgendes hinzugefügt: „Für Patienten, die in Kanada, Spanien und USA randomisiert wurden: Untersuchung der mittleren Veränderung des CSBP, CPP, A1x und PWV von Baseline nach 24-wöchiger oraler Gabe der doppelblinden Behandlung von 10 mg Dapagliflozin gegenüber Placebo sowie von 10 mg Dapagliflozin plus 2,5mg Saxagliptin gegenüber Placebo</li> <li>• Im Abschnitt zur Nutzen/Risikobewertung: Ergänzung des Risikos einer Ketoazidose bei Patienten mit T1DM und T2DM, die Dapagliflozin und andere SGLT2-Inhibitoren einnehmen, obwohl unbekannt ist, ob ein ursächlicher Zusammenhang besteht.</li> <li>• Zur Spezifizierung wurde das Ausschlusskriterium 10 wie folgt geändert: Patienten mit T1DM, oder mit einer Vorgeschichte einer Pankreatitis oder einem chirurgischen Pankreaseingriff.</li> </ul> <p><b>Amendment 3 des Studienberichts (01. April 2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protokollsynopse- Anpassung (Zielpopulation): Patienten mit einer länger als 12 Monate andauernden T2DM Krankheitsgeschichte sowie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unzureichende glykämische Kontrolle, definiert als <math>HbA1c \geq 7,0\%</math> und <math>\leq 11,0\%</math> vor Randomisierung UND</li> <li>○ einer stabilen antidiabetischen Therapie und einer Albuminurie (UACR 30-3.500 mg/g) vor Randomisierung</li> </ul> </li> <li>• Erweiterung der explorativen Endpunkte (für den Saxagliptin/Dapagliflozin-Behandlungsarm und für den Dapagliflozin-Behandlungsarm): Vergleich des Anteils an Patienten, die gerettet wurden, weil der FPG nicht unter den vorgegebenen Rescue-Kriterien gehalten werden konnte oder die eine Erhöhung der Insulindosis um <math>&gt; 10\%</math> benötigten zu den Wochen 4, 12 und 24 in den Behandlungen 10 mg Dapagliflozin gegenüber Placebo sowie 10 mg Dapagliflozin plus 2,5mg Saxagliptin gegenüber Placebo</li> <li>• Aktualisierung der Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unzureichende glykämische Kontrolle, definiert als <math>HbA1c \geq 7,0\%</math> und <math>\leq 11,0\%</math> zu Visite 1.</li> <li>○ Stabiles antidiabetisches Behandlungsregime, definiert als: Stabile Diät und Bewegung allein oder in Kombination mit einer oder beiden der folgenden Therapien: a. ein zugelassenes orales Antidiabetikum (außer SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und DPP4-</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inhibitoren), ohne Dosisveränderung 12 Wochen vor der Randomisierung</p> <p>b. Jedes Insulinregime ist erlaubt, wenn die Dosierung 12 Wochen vor Randomisierung stabil ist. Änderungen <math>\pm 10\%</math> sind erlaubt (in Bezug auf Anzahl der Einheiten bei Randomisierung).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Renale Beeinträchtigung definiert als eGFR 25 – 64 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, einschließlich bei Visite 1, und 30 – 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> einschließlich bei Visite 1 oder Visite 2</li> <li>• Aktualisierung der Abbruchregelungen Patienten brechen beim Auftreten von schweren und/oder häufigen Episoden einer Hypoglykämie die Studienmedikation ab. Diese Hypoglykämien sind definiert als mehr als eine schwere Episode oder wiederkehrende nicht-schwere Episoden, wenn Faktoren wie eine Heruntertitrierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika und/oder andere beitragende Faktoren (z. B. übermäßige körperliche Aktivität) berücksichtigt wurden</li> <li>• Aktualisierung der Guidelines zur Insulindosierung: Eine Hochtitrierung der Insulindosis ist nicht erlaubt, es sei denn die Rescue-Kriterien auf Basis des Nüchternblutzuckers sind erfüllt oder der Insulinbedarf ist temporär erhöht, z. B. durch eine Infektion und die erhöhte Insulindosis ist nach einer Woche <math>\leq 10\%</math> zur Baseline. Wenn eine dauerhafte Erhöhung der Insulindosis vorgenommen wird, d. h. die Insulindosis ist 1 Woche nach der Hochtitrierung immer noch <math>&gt; 10\%</math> höher als der Ausgangswert, wird die Insulingabe als "Verabreichung einer antidiabetischen Notfallmedikation betrachtet" und der Patient als "gerettet" behandelt (d. h. der Patient muss die Visiten in Woche 24, wie in Abschnitt 4.5.7 beschrieben, abschließen und der Patient wird den Behandlungszeitraum gemäß des ursprünglichen Studienplans fortsetzen.</li> <li>• Aktualisierung der Abbruchkriterien in Anlehnung an einen FDA-Kommentar: <i>Lost to Follow-up</i> wurde als Kriterium für das Ausscheiden aus der Studie hinzugefügt. Ein zusätzlicher Punkt wird unter Abschnitt 9.2 des Studienreports aufgenommen, um zu verdeutlichen, dass die Studienzentren die Studienabläufe einhalten müssen, um Lost to Follow-up zu vermeiden.</li> <li>• Aktualisierung der UESI, um auf die regulatorischen Anforderung zur Meldung von FDA-geforderten Ereignissen einzugehen.</li> <li>• Aufgrund der Änderungen der Ausschlusskriterien ist die Verwendung von Erythropoese-stimulierenden Substanzen einschließlich, aber nicht beschränkt auf Erythropoetin Epoetin alfa, Epoetin beta, Darbepoetin alfa, oder Methoxy-Polyethylen-Glykol-Epoetin beta erlaubt, sofern die Behandlung mind. 6 Monate begann und die Dosis 3 Monate vor</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Visite 1 stabil blieb. Die Dosierung durfte während der Studie nicht geändert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung der statistischen Methodik: Zur Analyse der Sekundärvariablen und der explorativen Analyse wird die Methodik von Zhang, Tsiatis und Davidian sowie Tsiatis, Davidian, Zhang und Lu durch ein logistisches Regressionsmodell ersetzt.</li> </ul> <p><b>Amendment 4 des Studienberichts (17. November 2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der eGFR-Grenzwerte für den Studieneinschluss: zu Visite 1 von 26-64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf 20-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und zu Visite 2 von 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• Änderung der Bezeichnung der Zielpopulation zu CKD-Patienten mit T2DM und Albuminurie aufgrund der Änderung der eGFR-Grenzwerte.</li> <li>• Das explorative Zielkriterium zum 24 h-Urinphosphat wurde aus der Protokollsynopse und Abschnitt 4.2 entfernt, da es sich um den gleichen Test handelt, der auch durch das Zentrallabor erhoben wird (24 h-Urin-P).</li> <li>• Korrektur des Einschlusskriteriums 2: Entfernung der oberen Altersgrenze von &lt; 75 Jahre <ul style="list-style-type: none"> <li>○ weiblich oder männlich im Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Visite statt ≥ 18 Jahre und &lt; 75 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Visite</li> </ul> </li> <li>• Korrektur des Einschlusskriteriums 7: Angaben zum UACR-Wert in mg/mmol wurden geändert, um mit den Angaben des Zentrallabors übereinzustimmen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mikro- oder Makroalbuminurie (UACR 30-3.500 mg/g oder 3,34-395,85 mg/mmol) zu Visite 1.</li> </ul> </li> <li>• Änderung des Einschlusskriteriums 5 zur Klärung der Insulindosierung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jedes Insulinregime ist erlaubt, solange die Dosis innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung stabil ist, Änderungen ± 10 % sind erlaubt (basierend auf der durchschnittlichen täglichen Anzahl an Insulin-Einheiten während der 12 Wochen vor Randomisierung im Vergleich zum Durchschnitt der letzten Woche vor Randomisierung).</li> </ul> </li> <li>• Änderung des Ausschlusskriteriums 8 die Notwendigkeit der Blutzuckermessung wurde gestrichen, da in den meisten Fällen typische schwere hypoglykämische Symptome ohne Verzögerung behandelt werden, d. h. der Blutzucker wird nicht kontrolliert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorgeschichte von ≥2 schweren hypoglykämischen Ereignissen in den 3 Monaten vor der Aufnahmeuntersuchung (Visite 1), definiert als symptomatische Ereignisse, die aufgrund einer schweren Beeinträchtigung des Bewusstseins oder des Verhaltens externe Hilfe erfordern, und bei</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>denen eine sofortige Erholung nach Glukose- oder Glukagon-Gabe eintritt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Abschnitt zu Richtlinien für das Absetzen der Studienmedikation aufgrund einer akuten Nierenschädigung (AKI) wurde zur Klarstellung geändert.</li> <li>• Der Plan zu den Studierhebungen wurde geändert, um das Zeitfenster für die Run-in-Phase um <math>\pm 5</math> Tage zu erweitern: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Visite 3 sollte <math>\leq 42</math> Tage nach Visite 1 stattfinden, der Zeitraum zwischen Visite 2 und Visite 3 muss mindestens <math>28 \pm 5</math> Tage betragen.</li> </ul> </li> <li>• Aktualisierung der Wirksamkeitsbeurteilung hinsichtlich der Verblindung von Testwerten (Abschnitt 5.1): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Während der doppelblinden Behandlungs- und Follow-up-Phase sind die HbA1c-Werte und Spoturin-Glukosewerte für den Prüfarzt und den Sponsor verblindet. Diese Werte werden dem Prüfarzt nach Abschluss der Studie zur Verfügung gestellt. Der FPG-Wert wurde während der gesamten Studie unverblindet berichtet. Der Hs-Troponin- und 24 h-Urin-Glukose-Wert wurden während der gesamten Studie für den Prüfarzt und den Sponsor verblindet erhoben.</li> </ul> </li> <li>• Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2.2 Tabelle 3 wurden angepasst, da die Analyse des U 3-Hydroxybutyrat entfällt.</li> <li>• Die Tabelle 4 in Abschnitt 5.8 wurde angepasst, um mit dem Plan zu den Studierhebungen und dem Protokoll des Zentrallabors übereinzustimmen.</li> <li>• Abschnitt 6.4.1 zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurde entfernt, da die FDA die zusätzliche Berichterstattung dieser Ereignisse nicht mehr fordert.</li> <li>• Aus dem Abschnitt zu begleitenden und anderen Therapien wurde die Anämie-Behandlung aus der Liste der verbotenen Medikamente entfernt.</li> <li>• Der Abschnitt 8.6 zu Methoden der statistischen Analyse wurde geändert, um Angaben zum Einschluss/Ausschluss von Wirksamkeitsdaten nach Einsatz einer Notfallmedikation hinzuzufügen.</li> <li>• Der Abschnitt 8.6.5 zu Sensitivitätsanalysen wurde entfernt.</li> <li>• Der Abschnitt 8.6.6 zur Analyse einer japanischen Subgruppe wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Amendment 5 des Studienberichts (18. September 2017):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Abschnitt 6.3.9 wurde hinzugefügt, um Informationen über die Meldung und Beurteilung (Adjudizierung) von diabetischen Ketoazidose-Ereignissen in der Studie zu ergänzen.</li> <li>• Änderung des Ausschlusskriteriums 21 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anamnese einer ungeklärten mikroskopischen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder groben Hämaturie oder einer mikroskopischen Hämaturie, bestätigt durch eine Folgeprobe bei der nächsten geplanten Visite, statt zu Visite 1 zu Visite 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer Beschreibung, welche spezifischen Informationen zur Erhebung der UE, die zu einer Amputation führen und der UE, die das Risiko einer Amputation, der unteren Gliedmaßen erhöhen gesammelt werden (Abschnitt 6.3.10).</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Einschlusskriterien:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen einer Einverständniserklärung vor Studienaktivitäten</li> <li>2. Männlich oder weiblich, <math>\geq 18</math> Jahre zum Zeitpunkt der ersten Visite (für Studienstandorte in Japan ist für Patienten <math>&lt; 20</math> Jahre, neben der schriftlichen Einverständniserklärung des Probanden, eine schriftliche Einverständniserklärung des gesetzlichen Vertreters einzuholen.)</li> <li>3. Historie eines T2DM für länger als 12 Monate</li> <li>4. Unkontrollierter Blutzucker, definiert als <math>HbA1c \geq 7\%</math> und <math>\leq 11\%</math> bei Visite 1</li> <li>5. Stabiles antidiabetisches Behandlungsregime (stabile Diät- und Bewegungstherapie) allein oder in Kombination mit einer oder mit beiden der folgenden Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zugelassenes, orales Antidiabetikum (außer SGLT2 Inhibitoren, GLP-1 Rezeptor-Agonisten und DPP4-Inhibitoren) ohne Dosisänderungen 12 Wochen vor der Randomisierung.</li> <li>○ Jegliches Insulinregime mit stabiler Dosierung <math>\pm 10\%</math> für 12 Wochen vor der Randomisierung (durchschnittliche tägliche Anzahl der Einheiten während der 12 Wochen im Vergleich zum Durchschnitt der letzten Woche vor der Randomisierung).</li> </ul> </li> <li>6. Nierenschädigung definiert als eGFR 20-80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bei Visite 1 zur Teilnahme an der Lead-in Phase und eine eGFR 25-75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bei Visite 1 oder Visite 2 für die Randomisierung</li> <li>7. Mikro- oder Makroalbuminurie (UCAR 30 – 3.500 mg/g oder 3,34-395,85 mg/mmol) bei Visite 1</li> <li>8. Behandlung mit einem ACE-I oder ARB für mind. 3 Monate vor der Screening-Visite, mit einer stabilen und für den Patienten angemessenen Dosis für mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung</li> </ol> <p><b><u>Ausschlusskriterien:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Schwangere (positiver Schwangerschaftstest) oder stillende Frauen bei Visite 2</li> <li>10. Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP), die nicht bereit oder in der Lage einer akzeptablen Schwangerschaftsverhütung während des gesamten</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienzeitraums waren.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11. AST oder ALT &gt; 3x ULN bei Visite 2</li> <li>12. TB &gt; 2 mg/dL (35 µmol/L) bei Visite 2</li> <li>13. Serum Kalium &gt; 5,5 mq/L (5,5 mmol/l) bei Visite 2</li> <li>14. Serum Kalzium &lt; 8 mg/dL oder &gt; ULN (&lt; 1,99 mmol/L oder &gt; ULN) bei Visite 2</li> <li>15. Nachweis einer aktuellen infektiösen Lebererkrankung einschließlich eines Hepatitis B-Oberflächenantigen- oder Anti-Hepatitis C-Antikörpernachweis bei Visite 2. Patienten mit isolierten positiven Anti-Hepatitis B-Antikörpern (d.h. mit Immunität gegen eine Hepatitis B-Infektion) konnten eingeschlossen werden.</li> <li>16. Vorgeschichte von ≥ 2 schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen 3 Monate vor der ersten Visite, definiert als symptomatische Ereignisse, die aufgrund einer schweren Beeinträchtigung des Bewusstseins oder des Verhaltens externe Hilfe erfordern, mit einer raschen Erholung nach Glukose- oder Glukagon Gabe.</li> <li>17. Hämoglobin ≤ 9 g/dL (90 g/L) bei Visite 2</li> <li>18. T1DM, vorangegangene Pankreatitis oder Pankreasoperation</li> <li>19. Vorgeschichte eines Diabetes insipidus, diabetischer Ketoazidose oder hyperosmolarem, nicht-ketotischem Koma</li> <li>20. Schwerer nicht kontrollierter systolischer Bluthochdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Bluthochdruck ≥ 110 mmHg zu jeder Visite bis zur Randomisierung</li> <li>21. Folgende kardiovaskuläre Erkrankungen 3 Monate vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei Visite 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Myokardinfarkt</li> <li>○ Durchführung einer koronaren Revaskularisation (Koronararterien-Bypasstransplantation oder perkutane, transluminale Koronarangioplastie)</li> <li>○ Instabile Angina pectoris</li> <li>○ Instabile Herzinsuffizienz</li> <li>○ TIA oder signifikante zerebrovaskuläre Erkrankung</li> <li>○ Instabile oder zuvor nicht diagnostizierte Herzrhythmusstörungen</li> </ul> </li> <li>22. Schwere Lebererkrankungen, einschließlich aber nicht begrenzt auf chronisch aktive Hepatitis und/oder schwere hepatische Insuffizienz</li> <li>23. Dokumentierte Vorgeschichte einer schweren hepatobiliären Erkrankung oder Hepatotoxizität mit jeglicher Medikation</li> <li>24. Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie oder chronischer oder wiederkehrender Hämolyse</li> <li>25. Vorgeschichte einer akuten Nierenschädigung, die eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Ultrafiltration) erfordert oder eine Biopsie oder eine Bildgebung zum Nachweis einer interkurrenten</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Niereninsuffizienz, die keine diabetische Nephropathie ist oder diabetische Nephropathie mit Nephrosklerose</p> <p>26. Spender von Blut- oder Blutprodukten an eine Blutbank oder Bluttransfusionen oder Teilnehmer einer klinischen Studie, mit einer Blutentnahme von &gt; 400 mL in einem Zeitraum von 6 Wochen vor der ersten Visite.</p> <p>27. Malignität innerhalb von fünf Jahren vor der Aufnahmeuntersuchung (mit Ausnahme von behandeltem Basalzell- oder behandeltem Plattenepithelkarzinom)</p> <p>28. Immunsuppressive Personen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Personen mit einer vorangegangenen Organtransplantation oder HIV-positive Personen</p> <p>29. Vorgeschichte einer groben oder mikroskopischen ungeklärten Hämaturie, einer mikroskopischen Hämaturie bei Visite 2 und durch eine Folgeprobe bei der nächsten geplanten Visite bestätigt.</p> <p>30. Probanden, bei denen Kontraindikationen für die Therapie gemäß der Fachinformationen von Saxagliptin und Dapagliflozin oder der lokalen Saxagliptin- oder Dapagliflozin-Produktinformation vorlagen, einschließlich der derzeitigen Behandlung mit potenten Cytochrom-P4503A4/5-Inhibitoren (in Ländern, in denen eine Anpassung durch das lokale Saxagliptin-Label erforderlich wäre).</p> <p>31. Bekannte Allergien oder Kontraindikationen gegen die Inhaltsstoffe von Dapagliflozin, Saxagliptin oder der Placebo-Tabletten.</p> <p>32. Vorgeschichte einer Medikamenten-induzierten Myopathie oder einer Medikamenten-induzierten Erhöhung der Kreatinkinase</p> <p>33. Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor, GLP-1-Agonisten oder DPP4-Inhibitoren bei Visite 1 oder Visite 2</p> <p>34. Gleichzeitige Behandlung mit einem ACE-I und einem ARB</p> <p>35. Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden, (zwei temporäre Perioden von jeweils nicht länger als 10 Tagen waren während der Studie erlaubt) sowie topische oder inhalativen Kortikosteroiden waren erlaubt</p> <p>36. Eine Metformin-Dosis, die gemäß den lokalen Richtlinien und/oder der Einschätzung des Prüfarztes außerhalb des spezifizierten Dosisbereichs für eine eGFR von 25 bis 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag</p> <p>37. Jeglicher Umstand, der laut Meinung des Prüfarztes, dazu geführt haben könnte, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ der Patient nicht in der Lage ist, die Studie abzuschließen oder</li> <li>○ der für den Patienten ein erhebliches Risiko darstellt oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ - Patienten mit Verdacht auf oder mit bestätigter, schlechter Protokoll- oder Medikamenten-Compliance.</li> <li>38. Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes, ein Risiko einer Volumendepletion aufweisen.</li> <li>39. Mitarbeiter von AstraZeneca oder deren unmittelbare Angehörige sowie Personen, die an der Planung und/oder Durchführung der Studie beteiligt waren (betrifft sowohl Mitarbeiter von AstraZeneca als auch Mitarbeiter am Studienort).</li> <li>40. Einnahme eines jeglichen anderen Prüfmedikaments oder die Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie in einem Zeitraum von 30 Tagen vor der ersten Visite</li> <li>41. Schlecht eingestellter Diabetes, einschließlich, aber nicht begrenzt auf ausgeprägte Polyurie und Polydipsie mit mehr als 10 % Gewichtsverlust innerhalb der letzten 3 Monate vor der ersten Visite</li> <li>42. Einnahme von Medikamenten zur Gewichtsreduktion</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie durchgeführt an 95 Zentren in 9 Ländern</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Australien, Kanada, Japan, Mexiko, Südkorea, Südafrika, Spanien, Taiwan, USA</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dapagliflozin 10 mg plus Saxagliptin 2,5 mg (einmal täglich, oral)</li> <li>2. Dapagliflozin 10 mg (einmal täglich, oral)</li> <li>3. Doppelt-Placebo (einmal täglich, oral)</li> </ol>
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> Der primäre Endpunkt betrifft den Zeitpunkt nach der Behandlungsphase von 24 Wochen und ist für die Behandlungsarme wie folgt definiert: <i>Dapagliflozin (10 mg) plus Saxagliptin (2,5 mg)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c –Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> <li>• UACR – prozentuale Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> </ul> <p><i>Dapagliflozin (10 mg)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UACR - prozentuale Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>Dapagliflozin (10 mg) plus Saxagliptin (2,5 mg)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Veränderung des Körpergewichts nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Veränderung des FPG nach 24 Wochen zur im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmer mit einer 30%igen Reduktion des UACR nach 24 Wochen</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion des HBA1 &lt; 7 % nach 24 Wochen</li> <li>• Veränderung des systolischen Blutdrucks (sitzend)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline <i>Dapagliflozin (10 mg)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Veränderung des Körpergewichts nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Veränderung des FPG nach 24 Wochen zur im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmer mit einer 30%igen Reduktion des UACR nach 24 Wochen</li> <li>• Veränderung des HbA1c nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion des HbA1 &lt; 7 % nach 24 Wochen</li> <li>• Veränderung des systolischen Blutdrucks (sitzend) nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> </ul> <p><u>Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit für beide Behandlungsarme:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines anhaltenden Anstiegs des Serumkreatinins um das <math>\geq 1,5</math>-fache des Ausgangswert (AKI Stadium 1)</li> <li>• UEs, SUEs; Orthostatische Reaktionen, Physische Untersuchungen, Messung von klinisch-chemischen/hämatologischen Parametern</li> <li>• Veränderungen der eGFR gegenüber der Baseline nach 24 Wochen</li> <li>• Veränderung der eGFR bei der Nachuntersuchung (3 Wochen nach Behandlungsabschluss) gegenüber der Baseline</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte für beide Behandlungsarme:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung der UACR von <i>Baseline</i> zu Woche 24 (LOCF)</li> <li>• Veränderung des HbA1c von <i>Baseline</i> zu Woche 24 in Subgruppen definiert durch den <i>HbA1c-Baseline</i>-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 8,5</math> %</li> <li>○ <math>\geq 8,0</math> % und <math>\leq 8,8</math> %</li> <li>○ <math>&lt; 8,0</math> %</li> </ul> </li> <li>• Veränderung des Körpergewichtes von <i>Baseline</i> zu Woche 24 in Subgruppen definiert durch den <i>HbA1c-Baseline</i>-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 8,5</math> %</li> <li>○ <math>\geq 8,0</math> % und <math>\leq 8,8</math> %</li> <li>○ <math>&lt; 8,0</math> %</li> </ul> </li> <li>• Veränderung des systolischen Blutdrucks (sitzend) von <i>Baseline</i> zu Woche 24 in Subgruppen definiert durch den <i>HbA1c-Baseline</i>-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 8,5</math> %</li> <li>○ <math>\geq 8,0</math> % und <math>\leq 8,8</math> %</li> <li>○ <math>&lt; 8,0</math> %</li> </ul> </li> <li>• Veränderung des HbA1c von <i>Baseline</i> zu Woche 24 in Subgruppen definiert durch den <i>eGFR-Baseline</i>-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>○ <math>\geq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des UACR von Baseline zu Woche 24 in Subgruppen definiert durch den eGFR-Baseline-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>○ ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Veränderung des Körpergewichtes von Baseline zu Woche 24 in Subgruppen definiert durch den eGFR-Baseline-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>○ ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Veränderung der 24 Stunden Glukoseausscheidung im Urin von Baseline zu Woche 24 in Subgruppen definiert durch den eGFR-Baseline-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>○ ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Veränderung des systolischen Blutdrucks (sitzend) von Baseline zu Woche 24 in Subgruppen definiert durch den eGFR-Baseline-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>○ ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Prozentuale Veränderungen der Nüchtern-Blutfettwerte (TC, LDL-C, HDL-C, TG und FFA) sowie Veränderung der Serumharnsäure am Ende der Behandlung im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Veränderung der Insulin-Dosis von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Rescue bei unzureichender glykämischer Kontrolle nach 4, 12 und 24 Wochen der Behandlung</li> <li>• Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer, die zum Ende der Behandlung alle Kriterien eines klinischen Nutzens anhand folgender 3-Elemente-Endpunkte aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ absoluter Rückgang des HbA1c um 0,3 % oder mehr im Vergleich zur Baseline</li> <li>○ ein relativer Rückgang des Körpergewichtes von 3 % oder mehr im Vergleich zur Baseline</li> <li>○ ein absoluter Rückgang des systolischen Blutdrucks (sitzend) um 3 mmHg im Vergleich zu Baseline</li> </ul> </li> <li>• Veränderung der 24 Stunden Glukoseausscheidung im Urin von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern mit einem erhöhten systolischen Blutdruck(sitzend) von &gt; 130 mmHg nach 24 Wochen</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in den folgenden Parametern: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ p-Insulin, p-Glucagon, p-C-Peptid,</li> <li>○ s-Cystatin C, s-HsTNT, s-FGF23</li> <li>○ Plasma Renin-Aktivität</li> <li>○ 24 Stunden u-Aldosteron</li> </ul> </li> <li>• Veränderung des systolischen Blutdrucks (sitzend) von Baseline zu Woche 27 (3 Wochen Follow-up)</li> <li>• Veränderung des UACR von Baseline zu Woche 27 (3 Wochen Follow-up)</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 in den</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>folgenden Urin-Parametern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Na, K, Ca, P, Mg, Eiweiß, Albumin, Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin</li> <li>● Veränderung der fraktionierten Natriumausscheidung im Urin von Baseline zu Woche 24</li> <li>● Veränderung des Glukose/Kreatinin-Verhältnis im Spot-Urin von Baseline zu Woche 24</li> <li>● Bestimmung der Plasma-Spiegel von Dapagliflozin, Saxagliptin und 5-Hydroxysaxagliptin (BMS-510849)</li> <li>● Nur für Patienten, die in ausgewählten Standorten randomisiert wurden Veränderung des zentralen systolischen Blutdrucks, des zentralen Pulsdrucks, des Augmentationsindex und der Pulswellengeschwindigkeit von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme einer Behandlungsdifferenz von 0,42 % (SD 1,0%) zwischen der Saxagliptin/Dapagliflozin-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo und der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo sowie der Verwendung eines zweiseitigen <math>\alpha</math> von 2,5 % in Bezug auf die mittlere Veränderung des HbA1c von Baseline würde eine Fallzahl von 142 Patienten mit Post-Baseline-Messungen pro Behandlungsarm eine statistische Aussagekraft von 90 % liefern.</p> <p>Es wird angenommen, dass 5 % der Patienten keine Post-Baseline-Werte haben, daher sollten insgesamt 450 Patienten (150 Patienten pro Behandlungsgruppe) randomisiert werden. Die veranschlagte Fallzahl von 142 Patienten pro Gruppe ergibt ebenfalls eine statistische Aussagekraft von 92 %, um einen Unterschied von 35 % in der UACR für jeden Vergleich bei einem Alpha-Niveau von 0,025 sowie unter der Annahme einer SD = 80 % zu erreichen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Aus einem der folgenden Gründe konnten Patienten vorzeitig von der Studienbehandlung ausgeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Wunsch des Patienten. Dem Patienten stand es jederzeit frei, die Behandlung abubrechen, ohne dass dadurch die weitere Behandlung beeinträchtigt wurde. Von Patienten, die entschieden die Studienbehandlung abubrechen, wurde erwartet, dass sie an der Studie bis Studienende teilnahmen.</li> <li>● Durch den Prüfarzt oder einem AZ-Stellvertreter begründete Sicherheitsaspekte</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemäß Einschätzung des Prüfarztes und/oder AstraZeneca schwerwiegende Nichteinhaltung des Protokolls</li> <li>• Jegliches UE, jede Laborabweichung oder interkurrente Erkrankung, die nach Meinung des Prüferarztes darauf hinweist, dass eine weitere Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Probanden ist</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Beendigung der Studie durch den Sponsor</li> <li>• Verlust der Fähigkeit zur freien Zustimmung durch Inhaftierung oder unfreiwillige Einweisung zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen (z. B. Infektionskrankheit) Erkrankung</li> <li>• Protokoll-definierte schwere hypoglykämische Episoden definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hilfebedürftigkeit wegen schwerer Bewusstseins- oder Verhaltensbeeinträchtigung.</li> <li>○ Kapillar- oder Plasmaglukosewert von &lt; 3 mmol/l (&lt; 5 mg/dl)</li> <li>○ sofortige Erholung nach Verabreichung von Glukose oder Glucagon</li> </ul> </li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> Patienten. Der Patient ist nicht zu den Studienbesuchen erschienen und konnte mit vertretbaren, wiederholten Versuchen nicht erreicht werden</li> <li>• Leberparameter:</li> <li>• ALT und/oder AST &gt; 3-fache ULN und begleitende TB &gt; 2-fache ULN, bestätigt durch eine wiederholte Laborbestimmung (die, wenn möglich, innerhalb von 3 Tagen nach Erhalt der ersten Laborwerte erfolgt sein sollte) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT und/oder AST &gt; 8-fache ULN, bestätigt durch eine wiederholte Laborbestimmung (die, wenn möglich, innerhalb von 3 Tagen nach Erhalt der ersten Laborwerte erfolgt sein sollte)</li> <li>○ ALT und/oder AST &gt; 5-fache ULN, bestätigt durch eine Laborbestimmung und über einen Zeitraum von 14 Tagen oder länger anhaltend</li> </ul> </li> <li>• Akute- oder sich verschlechternde, chronische Niereninsuffizienz basierend auf einem anhaltenden Serumkreatinin von <math>\geq 1,5x</math> zur Baseline</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach der Unterzeichnung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung erhielten die Patienten mit Hilfe des Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS) einen computergenerierten Code (Randomisierungscode).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1:1</li> </ul> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der antihyperglykämischen Therapie vor Studienbeginn. Die folgenden 5 Strata wurden definiert:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifizierung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insulinbasierte Therapie: Patienten, die Insulin allein oder in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament erhalten.</li> <li>○ Metformin-basierte Therapie: Patienten, die Metformin allein oder in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament außer Insulin einnehmen</li> <li>○ Sulfonylharnstoff-basierte Therapie: Patienten, die Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament außer Insulin und Metformin einnehmen</li> <li>○ Thiazolidindion-basierte Therapie: Patienten, die mit einem Thiazolidindion allein oder in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament außer Insulin, Metformin oder einem Sulfonylharnstoff behandelt werden</li> <li>○ Anderer Therapieansatz: Patienten, die entweder ein oder mehrere Antidiabetika erhalten, die nicht in den aufgelisteten Punkten 1 bis 4 beschrieben sind, oder Patienten ohne blutzuckersenkende Hintergrundmedikation.</li> </ul> </li> </ul>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedem randomisierten Patienten wird durch das IWRS eine eindeutige Kit-ID-Nummer entsprechend seiner Behandlungsgruppe zugewiesen</li> <li>• Zuteilung der Studienmedikation erfolgt gemäß der Kit-ID-Nummer</li> </ul>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierungs-codes wurden computergeneriert durch AstraZeneca R&amp;D unter Verwendung des GRand erstellt und anschließend in die IVRS/IWRS Datenbank geladen.</p> <p>Die Randomisierung wurde zu der 3. Visite mit Hilfe eines IVRS/IWRS durchgeführt.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>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?</p>	<p>Single-blind Lead-in Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ja, verblindet</li> <li>b) Nein, nicht verblindet</li> <li>c) Nein, nicht verblindet</li> </ul> <p>Double-blind vergleichende Studienphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ja, verblindet</li> <li>b) Ja, verblindet</li> <li>c) Ja, nicht verblindet (Eine Ausnahme stellte das Personal dar, das die PK-Daten analysierte. Für dieses Personal wurde der Randomisierungscode zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass nur Proben von Patienten analysiert wurden, die die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>relevante aktive Studienbehandlung erhielten. Die Randomisierungsliste wurde bis zum Ende der Studie an einem sicheren Ort aufbewahrt.)</p> <p>Die Studie bestand aus einer einfach verblindeten 4-wöchigen Placebo-Lead-in-Phase, in der die Patienten verblindet waren. Andere an der Studiendurchführung beteiligte Personen (Personal von AstraZeneca, Prüfzentren; Prüfarzt) hatten in dieser Phase Kenntnis von der Placebo-Behandlung.</p> <p>Die vergleichende 24-wöchige Studienphase wurden doppelblind durchgeführt.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die entsprechenden Placebo-Tabletten waren in Größe, Farbe, Geruch, Geschmack, Verpackung und Beschriftung identisch zu den jeweiligen Tabletten von Dapagliflozin und Saxagliptin.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primären Ziele dieser Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Untersuchung der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber Baseline sowie die prozentuale mittlere Veränderung der UACR gegenüber Baseline zwischen Dapagliflozin 10 mg plus Saxagliptin 2,5 mg und Placebo nach 24 Wochen oraler Doppelblindbehandlung bei Patienten mit T2DM und CKD.</li> <li>• die Untersuchung der mittleren prozentualen Veränderung der UACR gegenüber Baseline zwischen Dapagliflozin 10 mg und Placebo nach 24 Wochen oraler Doppelblindbehandlung bei Patienten mit T2DM und CKD.</li> </ul> <p><b>Testverfahren</b></p> <p>Aufgrund der multiplen Vergleiche innerhalb der Studie wurde für die primären und sekundären Endpunkte ein (hierarchisches) Mehrfachtestverfahren angewendet. Die Bonferroni-Anpassung wurde für die Aussagen jedes Vergleichs zwischen einer aktiven Behandlung und Placebo verwendet, was wiederum separate parallele sequenzielle Testverfahren ermöglichte. Diese beiden Methoden der Multiplizitätskontrolle wurden verwendet, um die gesamte Typ-I-Fehlerrate von 0,05 zu erhalten.</p> <p><b>Analysesets</b></p> <p><u>Enrolled Patients Set</u></p> <p>Das <i>Enrolled Patients Set</i> umfasst Daten, die von allen Patienten gesammelt wurden, die eine Einverständniserklärung unterschrieben haben.</p> <p><u>Lead-in Analysis Set</u></p> <p>Das <i>Lead-in Analysis Set</i> enthält alle Patienten, die einen E-Code und die mindestens eine Dosis der Lead-in-Medikation (Placebo) erhalten haben.</p> <p><u>Randomised Analysis Set</u></p> <p>Alle Patienten, deren demographische und krankheitsspezifische Baseline Charakteristika</p>

		<p>aufgenommen und denen durch das IVRS/IWRS-System ein Randomisierungscode zugewiesen wurde, wurden in das Randomised Analysis Set aufgenommen.</p> <p><u>FAS</u></p> <p>Das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und die keinen fehlenden Baseline-Wert sowie mindestens einen Post-Baseline eines der Wirksamkeits-Parameter (HbA1c, UACR, Gewicht, FPG oder systolischer Blutdruck) hatten. Bei der Auswertung der Daten auf Basis des FAS werden die Patienten gemäß ihrer zugeteilten Behandlung ausgewertet.</p> <p><u>SAS</u></p> <p>Das SAS besteht aus allen Patienten, die während der doppelblinden Studienphase mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten, sowie allen Patienten, die versehentlich die Studienmedikation erhielten, obwohl sie nicht randomisiert für die Studie wurden.</p> <p>Alle Analysen unter Verwendung des Sicherheitsanalysedatensatzes wurden nach der randomisierten Behandlungsgruppe dargestellt. Eine Ausnahme bildeten die Fälle, in denen Informationen vorlagen, die darauf hinwiesen, dass ein Patient während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase eine andere Behandlung erhielt. In diesem Fall wären die Sicherheitsdaten für diese Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung dargestellt worden. Falls ein Patient nie, die durch die Randomisierung zugewiesene Behandlung erhalten hat, wären die Sicherheitsdaten für diesen Patienten gemäß der ersten erhaltenen Behandlung dargestellt worden.</p> <p><b>Analyse der Endpunkte</b></p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes</u></p> <p>Die Analyse der Veränderung des HbA1c-Wertes zu Woche 24 gegenüber Baseline basierte auf dem FAS durch eine longitudinale Analyse mit wiederholten Messungen unter Verwendung des "Direct Likelihood"-Ansatzes.</p> <p>Das Modell beinhaltete die fixen kategorialen Effekte Behandlung, Woche, Randomisierungsstratifizierungsfaktor (d. h. antidiabetisches Therapieregime) und die Interaktion von Behandlung und Woche sowie die kontinuierlichen fixen Kovariaten des Baseline-Wertes und der Interaktion aus Baseline-Wert und Woche.</p> <p>Für die Analyse wurde ein gemeinsames Modell verwendet, das die Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten aller Behandlungsgruppen einschloss.</p> <p>Anhand des gemischten Modells wurden LS-Mean, Standardfehler und zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle innerhalb jeder Behandlungsgruppe bestimmt.</p> <p>Zudem wurden die Unterschiede des LS-Mean, das zugehörige 2-seitige 95%-Konfidenzintervall und der</p>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>assoziierte p-Wert zwischen jeder aktiven Behandlungsgruppe und Placebo bestimmt. Die statistische Schlussfolgerung basierte auf separaten Vergleichen jeder aktiven Behandlungsgruppe mit Placebo bei einem zweiseitigen statistischen Signifikanzniveau von 0,025.</p> <p>Die Analysen zur prozentualen Veränderung der UCAR zu Woche 24 gegenüber Baseline ähneln der Analyse zur Veränderung des HbA1c gegenüber Baseline, mit der Ausnahme, dass die UACR-Werte zunächst logarithmisch transformiert wurden und die erhaltenen Schätzer aus den Modellen anschließend potenziert wurden, um die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber Baseline sowie die zugehörigen Standardfehler und 95%-Konfidenzintervalle zu erhalten.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte</u></p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden ähnlich den primären Endpunkten ausgewertet.</p> <p><u>Analyse der explorativen Endpunkte</u></p> <p>Deskriptive Statistiken wurden für jede Variable zu jeder Visite und für die Veränderung von Baseline (soweit verfügbar) nach Behandlungsgruppe erstellt. Die Analysen basierten auf allen verfügbaren Daten des FAS und, falls zutreffend, mittels LOCF analysiert.</p> <p><u>Analyse der Sicherheitsdaten</u></p> <p>Das SAS wurde für alle Sicherheitsanalysen und die Analyse aller Daten zu Notfallereignissen während der doppelblinden Behandlungsperiode verwendet.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen wurden für den doppelblinden Behandlungszeitraum und die <i>Follow-Up</i> Periode durchgeführt.</p> <p>Es wurden alle UE, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation (Tag 1) innerhalb von 4 Tagen oder bei SUE innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme der doppelblinden Studienmedikation auftraten, in die Ergebniszusammenfassung aufgenommen. Eine Ausnahme stellt die Zusammenfassung der Abbrüche aufgrund von UE dar. Hierfür wurden alle UE, die an Tag 1 auftraten oder nach Tag 1 begannen, erfasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es waren Subgruppenanalysen der primären und sekundären Endpunkte für folgende Merkmalskategorien präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ethnie (Kaukasisch vs. Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)</li> <li>• Alter (<math>\leq 65</math> vs. <math>&gt; 65</math>)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Anti-diabetische Therapien (Insulin-basiert vs. Sulfonylharnstoff-basiert vs. Thiazolidindion-basiert vs. Metformin-basiert vs.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Andere)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geographische Region/Länder</li> </ul> <p>Subgruppenanalysen für den primären bzw. für den sekundären Endpunkt (Veränderung des HbA1c-Werts, prozentuale Veränderung des Gesamtkörpergewichts und Veränderung des systolischen Bluthochdrucks in Woche 24 gegenüber Baseline) wurden für die folgenden Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c zu Baseline (<math>&lt; 8\%</math> vs. <math>\geq 8,0\%</math> und <math>&lt; 8,5\%</math> vs. <math>\geq 8,5\%</math>)</li> <li>• eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] zu Baseline (<math>&lt; 45</math> vs. <math>\geq 45</math>)</li> </ul> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt, Veränderung der UACR von Baseline zu Woche 24 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UACR [mg/g] zu Baseline (<math>&lt; 300</math> vs. <math>\geq 300</math>)</li> <li>• eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] zu Baseline (<math>&lt; 45</math> vs. <math>\geq 45</math>)</li> <li>• HbA1c (<math>&lt;</math> medianer Ausgangswert vs. <math>\geq</math> medianer Ausgangswert)</li> <li>• Systolischer Blutdruck (sitzend) (<math>&lt;</math> medianer Ausgangswert vs. <math>\geq</math> medianer Ausgangswert)</li> <li>• eGFR (<math>&lt;</math> medianer Ausgangswert vs. <math>\geq</math> medianer Ausgangswert)</li> <li>• HbA1c (<math>&lt;</math> mediane Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline vs. <math>\geq</math> medianer Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline)</li> <li>• Systolischer Blutdruck (sitzend) (<math>&lt;</math> mediane Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline vs. <math>\geq</math> medianer Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline)</li> <li>• eGFR (<math>&lt;</math> mediane Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline vs. <math>\geq</math> medianer Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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 plus Saxagliptin vs. Dapagliflozin vs. Placebo a) 155 vs. 145 vs. 148 b) 152 vs. 145 vs. 148 c) 152 vs. 144 vs. 148

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe untenstehendes Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 21. September 2015  Letzte Visite des letzten Patienten: 18. Mai 2018
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Beendigung der Studie erfolgte nach Prüfplan.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

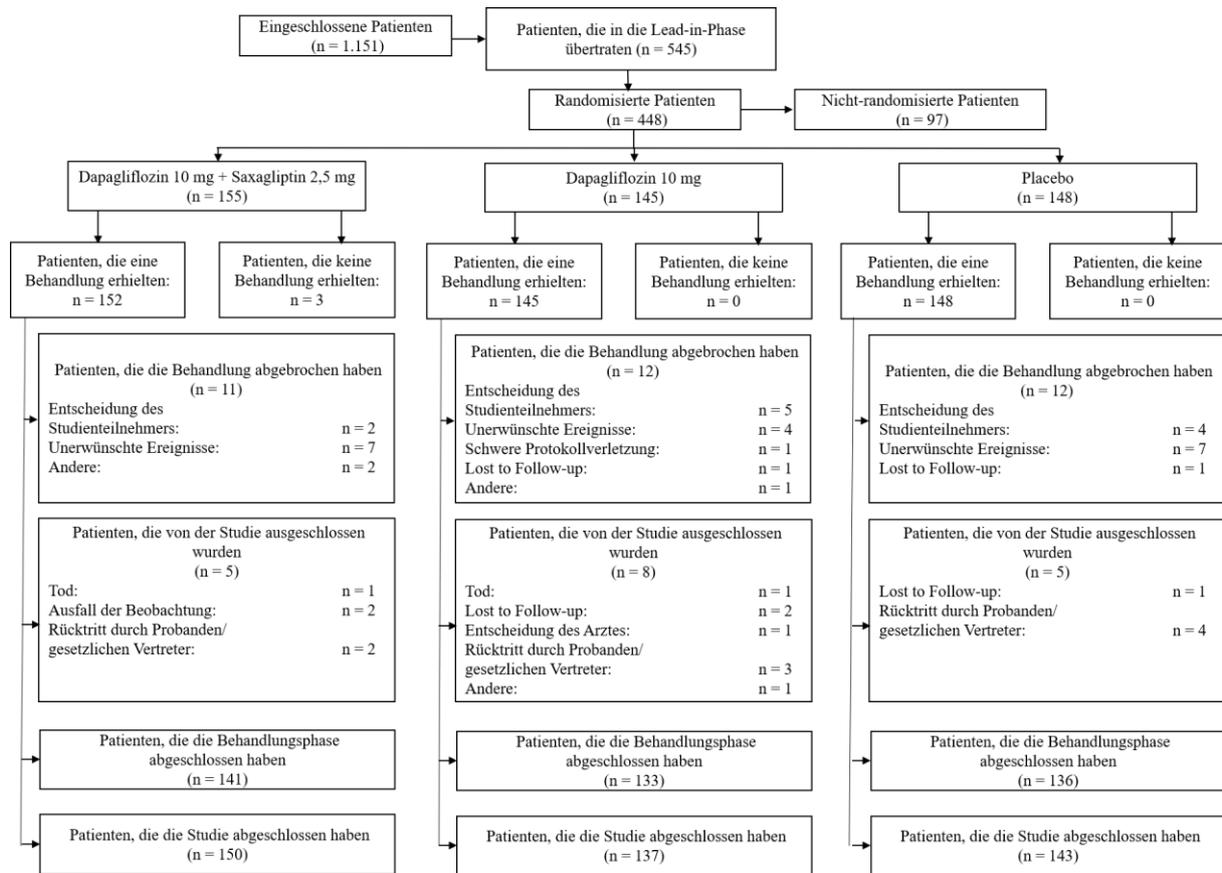


Abbildung 4-415: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DELIGHT

Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DERIVE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei der Studie D1690C00024 (DERIVE) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM, die eine moderate Niereninsuffizienz (CKD 3A, eGFR 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sowie unzureichende glykämische Kontrolle aufweisen, untersucht.</p> <p>Hypothese: Dapagliflozin führt bei Patienten mit T2DM, die unter einer moderaten Niereninsuffizienz leiden und eine unzureichende glykämische Kontrolle aufweisen, nach 24-wöchiger täglicher Behandlung zu einer stärkeren Reduzierung des HbA1c-Wertes gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Null- und Alternativhypothese:  <math>\mu_s</math>: mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 24 für die Studienmedikation Dapagliflozin  <math>\mu_p</math>: mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 24 für Placebo</p> <p><math>H_0: \mu_s = \mu_p</math>  <math>H_a: \mu_s \neq \mu_p</math></p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Parallelgruppen-Design, zweiarstig, placebokontrollierte Phase 3-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 1 des Studienberichts (20. Januar 2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Anzahl der Standorte und Nennung von Regionen anstelle von Ländernamen, um mehrfache Aktualisierungen des Protokolls durch das Hinzufügen von Ländern in Zukunft zu vermeiden</li> <li>• Aktualisierung des Abschnittes "Nutzen/Risiko und ethische Bewertung" des Studienprotokolls, um das potenzielle Risiko einer DKA und die vom Prüfarzt zu ergreifenden Maßnahmen aufzunehmen, wenn Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer DKA auftreten</li> <li>• Erhöhung der Obergrenze des BMI-Bereichs auf 45 kg/m<sup>2</sup>, zur Verbesserung der Rekrutierung</li> <li>• Änderung des Ausschlusskriteriums Nr. 37 und des Textes bezüglich der Einschränkungen für Metformin in Abschnitt 7.7 des Studienprotokolls durch Einfügen von "oder", um eine Abweichung zwischen dem Urteil des Prüfarztes und den lokalen Leitlinien zu ermöglichen</li> <li>• Aktualisierung des Ausschlusskriteriums #38 mit dem ausdrücklichen Hinweis, dass eine laufende</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit einem GLP-1-Agonisten ein Ausschlusskriterium ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitte 4.2.1 (Visite 2, Beginn der Lead-in-Phase), 5.1 (Wirksamkeitsmessungen) und 5.2.5.1 (Selbstüberwachter FPG und hypoglykämische Ereignisse) des Studienprotokolls: Die Probenangabe wurde korrigiert und lautet nun "Blutzucker" statt "Nüchternplasmaglukose"</li> </ul> <p><b>Amendment 2 des Studienberichts (01. April 2016):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Abschnitte 3.1 und 3.2 des Studienprotokolls (Einschluss-/Ausschlusskriterien): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HbA1c wurde aus Visite 3 entfernt und das eGFR-Kriterium geändert.</li> <li>○ Das Ausschlusskriterium Nr. 24 wurde eingeführt</li> <li>○ Das Ausschlusskriterium Nr. 47 (48, in der aktuellen Version) wurde geändert</li> </ul> </li> <li>• Abschnitte 3.8 (Einschränkungen) und 5.11 (Blutvolumen) des Studienprotokolls: Aktualisierung des Blutvolumens (Reduzierung um 2 mL auf 61 mL)</li> </ul> <p><b>Amendment 3 des Studienberichts (17. Januar 2017):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Ausschlusskriteriums Nr. 39 des Abschnitt 3.2 (Ausschlusskriterien) des Studienprotokolls, um schnell oder kurz wirkendes Insulin einzuschließen</li> <li>• Ergänzung des Studienprotokoll-Abschnitts 5.2.5.6, um Informationen über die Meldung und Beurteilung von DKA-Ereignissen in der Studie aufzunehmen</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Einschlusskriterien:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung</li> <li>2. Männlich oder weiblich, <math>\geq 18</math> Jahre bis <math>&lt; 75</math> Jahre</li> <li>3. Diagnose eines T2DM seit mehr als 12 Monaten</li> <li>4. Patienten, die randomisiert werden, mussten bei Screening Visite (Wert aus der bei Visite 1 gewonnenen Blutprobe) eine unzureichende glykämische Kontrolle, definiert als HbA1c <math>\geq 7,0</math> % und <math>\leq 11</math> %, aufweisen</li> <li>5. Stabiles antidiabetisches Behandlungsschema, definiert als stabile Diät- und Bewegungstherapie allein oder in Kombination mit einer oder beiden der folgenden Alternativen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine Behandlung mit einem beliebigen zugelassenen oralen Antidiabetikum (außer SGLT2-Inhibitoren), bei der in den 12 Wochen vor der Randomisierung keine Dosisänderung stattgefunden hat.</li> <li>○ Lang wirkendes oder intermediär wirkendes Insulin und Mischinsulin war gestattet, solange die Dosis in den letzten 12 Wochen vor der</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung stabil war, Änderungen <math>\pm 10\%</math> waren zulässig (bezogen auf die Anzahl der Einheiten bei Randomisierung). Wenn der Patient z.B. bei der Randomisierung 50 Einheiten/Tag Insulin erhielt, sollte die gesamte Tagesdosis in den letzten 12 Wochen 55 Einheiten nicht überschritten oder 45 Einheiten unterschritten haben. Gelegentliche Ausnahmen (<math>\leq 1</math> Tag/Woche) während dieser Zeitspanne waren jedoch erlaubt.</p> <p>6. Nierenfunktionsstörung: CKD 3A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei Visite 2 (Wert aus der bei Visite 1 gewonnenen Blutprobe) musste eine eGFR* von 40-65 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vorliegen, um an der Lead-in Phase teilzunehmen.</li> <li>○ Für die Randomisierung musste mindestens einmal bei Visite 1, 2 oder 3 eine eGFR* von 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vorliegen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemäß der verkürzten (4-Variablen) MDRD-Formel unter Verwendung von Labormessungen des sCr</li> <li>- <math>[eGFR \text{ (mL/Minute/1,73 m}^2) = 175 \times (\text{sCr})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,212 \text{ bei afrikanischer Herkunft})]</math></li> <li>- [Hinweis: sCr wird in mg/dL angegeben]</li> </ul> </li> </ul> <p>7. BMI zwischen 18 und 45 kg/m<sup>2</sup> (einschließlich) bei Visite 1</p> <p><b><u>Ausschlusskriterien:</u></b></p> <p><b><u>Geschlecht und Reproduktionsstatus:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP), die nicht bereit oder in der Lage waren, eine akzeptable Methode zur Vermeidung einer Schwangerschaft während des gesamten Studienzeitraums anzuwenden</li> <li>2. Frauen, die schwanger waren oder gestillt haben</li> <li>3. Frauen, die bei der Aufnahme in die Studie oder vor der Verabreichung des Studienmedikaments einem positiven Schwangerschaftstest aufwiesen</li> </ol> <p><b><u>Laborbefunde (aus Blutproben, die bei Visite 2 angefertigt wurden):</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AST &gt; 3 <math>\times</math> ULN</li> <li>2. ALT &gt; 3 <math>\times</math> ULN</li> <li>3. TB &gt; 2 mg/dL (35 <math>\mu</math>mol/L)</li> <li>4. Serum-Kalium (K) &gt; 5,5 mEq/L (5,5 mmol/L)</li> <li>5. Serum-Kalzium (Ca) &lt; 8 mg/dL oder &gt; ULN (&lt; 1,99 mmol/L oder &gt; ULN)</li> <li>6. Positiv für Hepatitis-B-Oberflächenantigen</li> <li>7. Positiv für Anti-Hepatitis-C-Virus-Antikörper</li> <li>8. Hämoglobin <math>\leq 9,0</math> g/dL (90 g/L)</li> </ol> <p><b><u>Ausnahmen von Krankheiten:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frühere Diagnose von Diabetes insipidus</li> <li>2. Symptome eines schlecht eingestellten Diabetes, die eine Teilnahme an dieser Studie ausschließen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf ausgeprägte Polyurie und Polydipsie mit mehr als 10 % Gewichtsverlust in den 3 Monaten vor</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei Visite 1 oder andere Anzeichen und Symptome</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Frühere Diagnose von DKA oder Hyperosmolares nicht-ketotisches Koma</li> <li>4. Frühere Diagnose von <math>\geq 2</math> schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen in den 3 Monaten vor Studienbeginn. Diese sind definiert als symptomatische Ereignisse mit einem Blutzuckerspiegel <math>&lt; 3,0</math> mmol/L (<math>&lt; 54</math> mg/dL) (Plasmaglukosespiegel <math>&lt; 3,5</math> mmol/L [<math>&lt; 63</math> mg/dL]), die aufgrund schwerer Bewusstseins- oder Verhaltensbeeinträchtigungen externe Hilfe erfordern und bei denen nach Glukose- oder Glukagon-Gabe eine unmittelbare Erholung eintritt</li> </ol> <p><u>Krankheitsgeschichte und Begleiterkrankungen</u>  <i>Kardiovaskuläre (CV)/Vaskuläre Erkrankungen:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schwere unkontrollierte Hypertonie, definiert als SBP <math>\geq 180</math> mmHg und/oder diastolischer Blutdruck (DBP) <math>\geq 110</math> mmHg bei jeder Visite bis zur Randomisierung</li> </ol> <p><i>Jede der folgenden CV-/vaskulären Erkrankungen innerhalb von 3 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligung bei Visite 1:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Myokardinfarkt</li> <li>3. Herzoperationen oder Revaskularisationen (Koronararterien-Bypass-Transplantation/Perkutane transluminale Koronarangioplastie)</li> <li>4. Instabile Angina pectoris</li> <li>5. Instabile Herzinsuffizienz (HF)</li> <li>6. HF NYHA-Klasse IV</li> <li>7. TIA oder signifikante CV-Erkrankung</li> <li>8. Instabile oder zuvor nicht diagnostizierte Arrhythmie</li> </ol> <p><i>Niereninsuffizienzen:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Rapide Verschlechterung der Nierenfunktion von Visite 1 bis Visite 3, definiert als <math>&gt;25</math> % Abnahme der eGFR* von Visite 1 bis 3 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gemäß der verkürzten (4-Variablen) MDRD-Formel unter Verwendung von Labormessungen des Serum-Kreatinin-Spiegels (sCr)</li> <li>○ <math>[eGFR \text{ (mL/Minute/1,73 m}^2) = 175 \times (sCr)^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,212 \text{ bei afrikanischer Herkunft})]</math></li> <li>○ [Hinweis: sCr wird in mg/dL angegeben]</li> </ul> </li> <li>10. Jegliche frühere Biopsie oder Bildgebung, die eine interkurrente Niereninsuffizienz (wie glomeruläre Nephritis oder Anzeichen einer Nierenarterienstenose) belegt, ausgenommen diabetische Nephropathie oder diabetische Nephropathie mit Nephrosklerose</li> <li>11. Nierentransplantation</li> <li>12. Hämodialyse, Ultrafiltrationstherapie oder Peritonealdialyse innerhalb von 6 Monaten vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei Visite 1</li> </ol> <p><i>Erkrankungen der Leber:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>13. Signifikante Lebererkrankung, einschließlich, aber</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht beschränkt auf, chronisch aktive Hepatitis und/oder schwere Leberinsuffizienz</p> <p>14. Frühere Diagnose einer Hepatotoxizität mit jeglicher Medikation</p> <p>15. Frühere Diagnose einer schweren hepatobiliären Erkrankung</p> <p><i>Hämatologische und onkologische Erkrankungen/Gegebenheiten:</i></p> <p>16. Diagnose einer Hämoglobinopathie oder einer chronischen oder wiederkehrenden Hämolyse</p> <p>17. Blut- oder Blutbestandteilspende an eine Blutbank, Bluttransfusion oder Teilnahme an einer klinischen Studie, die die Entnahme von &gt;400 mL Blut in den 6 Wochen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei Visite 1 erfordert</p> <p>18. Malignität innerhalb von fünf Jahren vor der Aufnahmeuntersuchung (mit Ausnahme von behandeltem Basalzell- oder behandeltem Plattenepithelkarzinom)</p> <p>19. Bekannter immungeschwächter Status, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Personen, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben oder die positiv für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) sind</p> <p>20. Krankheitsgeschichte einer ungeklärten mikroskopischen oder groben Hämaturie oder mikroskopische Hämaturie bei Visite 2</p> <p><i>Allergien und unerwünschte Arzneimittelwirkungen:</i></p> <p>21. Bekannte Allergien oder Kontraindikationen gegen die Inhaltsstoffe von Dapagliflozin oder Placebo-Tabletten. Die Tabletten enthalten Laktose und können bei manchen Personen Unwohlsein hervorrufen.</p> <p><i>Verbotene Behandlungen und/oder Therapien:</i></p> <p>22. Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden (zwei vorübergehende Perioden von jeweils nicht länger als 10 Tagen waren während der Studie erlaubt); topische oder inhalative Kortikosteroide waren erlaubt</p> <p>23. Eine Metformin-Dosis, die gemäß lokalen Richtlinien oder nach Einschätzung des Prüfarztes, außerhalb des spezifizierten Dosisbereichs für eine moderate Niereninsuffizienz (eGFR 30 bis 59 mL/Minute/1,73 m<sup>2</sup>, MDRD-Formel) lag</p> <p>24. Laufende Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor, einem Glucagon-like Peptid-1-Analogen oder einem schnell/kurz wirkenden Insulin zum Zeitpunkt der Untersuchung</p> <p>25. Vorgeschichte einer bariatrischen Operation oder Einsetzen eines Magenbandes</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>26. Einnahme/Verabreichung von Sibutramin, Phentermin, Orlistat, Rimonabant, Benzphetamin, Diethylpropion, Methamphetamin, Liraglutid, das zur Behandlung von Adipositas indiziert ist, und/oder Phendimetrazin innerhalb von 30 Tagen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei Visite 1</p> <p><i>Andere Ausschlusskriterien:</i></p> <p>27. Jegliche instabilen endokrinen, psychiatrischen oder rheumatischen Erkrankungen nach Einschätzung des Prüfarztes</p> <p>28. Der Patient war, nach Einschätzung des Prüfarztes, nicht in der Lage sich an das Protokoll zu halten oder hatte eine schwere medizinische oder psychologische Begleiterkrankung, die die Interpretation der Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten beeinflusst</p> <p>29. Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes, das Risiko einer Dehydrierung oder Volumendepletion aufgrund bereits vorliegender Erkrankungen bestand</p> <p>30. Patienten mit einem Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes dazu geführt hätte, dass der Patient nicht in der Lage gewesen wäre, die Studie abzuschließen, oder der ein erhebliches Risiko für den Patienten hätte darstellen können</p> <p>31. Der Patient begeht gegenwärtig Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder hat dies innerhalb der letzten sechs Monate vor der Visite 1 getan.</p> <p>32. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt sowohl für Mitarbeiter von AstraZeneca als auch für Mitarbeiter am Studienort)</p> <p>33. Vorherige Randomisierung in der vorliegenden Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hinweis: Die erneute Aufnahme eines Patienten, der zuvor nicht in die Doppelblindbehandlung der Studie randomisiert worden war, war nur ein einziges Mal erlaubt.</li> </ul> <p>34. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer Prüfmedikation während der letzten 30 Tage vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei Visite 1</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie, die an 88 Zentren in den folgenden 8 Ländern durchgeführt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bulgarien, Kanada, Tschechien, Italien, Polen, Spanien, Schweden, USA</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Dapagliflozin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung 10 mg</li> <li>• Einnahme oral, einmal täglich morgens</li> </ul> <p><u>Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme oral, einmal täglich morgens</li> </ul>
6	Zielkriterien	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des FPG-Wertes von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des systolischen Blutdrucks im Ruhezustand von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der eGFR von Baseline bis zum Ende der Behandlung sowie bis 3 Wochen nach der Behandlung</li> <li>• Anteil der Patienten, die die Studienmedikation aufgrund einer Verschlechterung der Niereninsuffizienz (&lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) am Ende der Behandlung abgesetzt haben</li> <li>• Vorkommen von UEs, SUEs; Messung von Vitalparameter und klinisch-chemischen Parametern, Physische Untersuchungen</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Änderungen vor Entblindung der Studiendaten:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktualisierung des Abschnitts 8.5.6 (Explorative Analyse) des Studienprotokolls zur Änderung der Analyse des UACR Grund: Um alle verfügbaren Daten einzubeziehen, die Baseline UACR-Spezifikation zu korrigieren, die Analyse der Proportionen auf die aktuelle Analysekonvention zu ändern und den Text zu vereinfachen.</li> <li>2. Aktualisierung des Abschnitts 8.5.1 (Analyse der primären Variable(n)) des Studienprotokolls: Ergänzend wurde einer Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des Effektes der Baseline (kontinuierlichen) eGFR auf die in der Primäranalyse erzielten Ergebnisse hinzugefügt Grund: Dies erfolgte durch das Hinzufügen eines einzelnen Terms für die Baseline eGFR zum Modell der Primäranalyse.</li> </ol> <p><u>Änderungen nach Finalisierung des Statistischen Analyseplans und vor Entblindung der Studiendaten:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ergänzung: Übersicht über die eGFR bei Studienbeginn Grund: Die eGFR zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde zur Identifizierung von Patienten mit Niereninsuffizienz CKD 3A verwendet</li> </ol> <p><u>Änderungen nach Entblindung der Studiendaten:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ergänzung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HbA1c-Tipping-Points-Analyse</li> <li>○ Subgruppenanalysen für US und Nicht-US: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zusammenfassung der Demographien und Baselines</li> <li>- Primäre und sekundäre Endpunkte</li> <li>- Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> <p>Grund: Vorgabe durch die FDA</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme einer Behandlungsdifferenz von 0,3 % (SD 0,9 %) zwischen Dapagliflozin und Placebo sowie der Verwendung eines zweiseitigen <math>\alpha</math> von 5 % in Bezug auf den primären Endpunkt würde eine Fallzahl von 143 Patienten pro Behandlungsgruppe mit sowohl Baseline- als auch mindestens einer post-Baseline-HbA1c-Messung eine statistische Aussagekraft von 80 % liefern.</p> <p>Es wird angenommen, dass 5% der randomisierten Patienten aufgrund fehlender Baseline- und/oder aller Post-Randomisierungswerte für den primären Endpunkt, nicht in das FAS aufgenommen werden, daher wurden insgesamt 302 randomisierte Patienten (151 pro Behandlungsgruppe) für die Studie benötigt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Interimsanalysen geplant.</p> <p><u>Gründe für Behandlungsabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wunsch des Patienten. Dem Patienten stand es jederzeit frei, die Behandlung abzubrechen, ohne dass dadurch die weitere Behandlung beeinträchtigt wurde. Von Patienten, die entschieden die Studienbehandlung abzubrechen, wurde erwartet, dass sie an der Studie bis Studienende teilnahmen.</li> <li>• Jegliches UE, jede Laborabweichung oder interkurrente Erkrankung, die nach Meinung des Prüferarztes darauf hinweist, dass eine weitere Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers ist</li> <li>• Gemäß Einschätzung des Prüferarztes und/oder AstraZeneca schwerwiegende Nichteinhaltung des Protokolls</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Fälschlich eingeschlossene Patienten</li> <li>• Lost to follow-up Patienten. Der Patient ist nicht zu den Studienbesuchen erschienen und konnte durch wiederholte Kontaktaufnahme nicht erreicht werden</li> <li>• Beendigung der Studie durch AstraZeneca</li> <li>• Verlust der Fähigkeit zur freien Zustimmung durch Inhaftierung oder unfreiwillige Einweisung zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen (z. B. Infektionskrankheit) Erkrankung</li> <li>• Die Studienmedikation sollte abgebrochen werden, sollten folgende Leberwerte auftreten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT und/oder AST sind &gt; 3x ULN und gleichzeitig ist TB &gt; 2x ULN, bestätigt durch eine wiederholte Laborbestimmung (die, wenn möglich, innerhalb von 3 Tagen nach Erhalt der ersten Laborwerte erfolgt sein sollte)</li> <li>○ ALT und/oder AST sind &gt; 8x ULN, bestätigt durch eine wiederholte Laborbestimmung (die, wenn möglich, innerhalb von 3 Tagen nach Erhalt der ersten Laborwerte erfolgt sein sollte)</li> <li>○ ALT und/oder AST sind &gt; 5x ULN, bestätigt durch eine Laborbestimmung und über einen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitraum von 14 Tagen oder länger anhaltend</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protokolldefinierte wiederkehrende schwere Hypoglykämien (Richtlinien zum Studienabbruch wegen schweren Hypoglykämien CSR Abschnitt 5.3.4.1)</li> <li>• Akute Niereninsuffizienz oder sich verschlechternde chronische Niereninsuffizienz basierend auf wiederholten eGFR-Werte (eGFR &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Die Wiederholung der Messung sollte, wenn möglich, innerhalb von vier Tagen erfolgen. (Richtlinien zum Studienabbruch wegen akuter Niereninsuffizienz oder sich verschlechternder chronischer Niereninsuffizienz CSR Abschnitt 5.3.4.1)</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte bei Visite 4 mit Hilfe des Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS). Das IVRS/IWRS weist jedem Patienten, der die Voraussetzung für die Randomisierung erfüllte, einen computergenerierten Randomisierungscode zu.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1</li> <li>• Stratifizierung nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insulinbasierte Therapie: Patienten, die Insulin allein oder in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament erhalten.</li> <li>○ Metformin-basierte Therapie: Patienten, die Metformin allein oder in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament außer Insulin einnehmen</li> <li>○ Sulfonylharnstoff-basierte Therapie: Patienten, die Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament außer Insulin und Metformin einnehmen</li> <li>○ Thiazolidindion-basierte Therapie: Patienten, die mit einem Thiazolidindion allein oder in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Medikament außer Insulin, Metformin oder einem Sulfonylharnstoff behandelt werden</li> <li>○ Anderer Therapieansatz: Patienten, die entweder ein oder mehrere Antidiabetika erhalten, die nicht in den aufgelisteten Punkten 1 bis 4 beschrieben sind, oder Patienten ohne blutzuckersenkende Hintergrundmedikation.</li> </ul> </li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedem randomisierten Patienten wird durch das IVRS/IWRS eine eindeutige Kit-ID-Nummer entsprechend seiner Behandlungsgruppe zugewiesen</li> <li>• Zuteilung der Studienmedikation erfolgt gemäß der Kit-ID-Nummer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	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 Randomisierung wurde mithilfe des IVRS/IWRS durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	<p>Single-blind Lead-in Phase:</p> <p>d) Ja, verblindet e) Nein, nicht verblindet f) Ja, verblindet</p> <p>Double-blind vergleichende Studienphase:</p> <p>a) Ja, verblindet b) Ja, verblindet c) Ja, verblindet</p> <p>Die Studie bestand aus einer einfach verblindeten 4-wöchigen Placebo-Lead-in-Phase, in der die Patienten verblindet waren. Andere an der Studiendurchführung beteiligte Personen (Personal von AstraZeneca, Prüfzentren; Prüfarzt) hatten in dieser Phase Kenntnis von der Placebo-Behandlung.</p> <p>Die vergleichende 24-wöchige Studienphase wurde doppelblind durchgeführt. Patienten und Prüfärzte hatten bis zum Abschluss der Studie keinen Zugang zu den individuellen Behandlungszuweisungen. HbA1c- sowie Urin-Glukosewerte wurden in dieser Phase verblindet übermittelt.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Dapagliflozin 10-mg-Tablette und das dazugehörige Placebo waren identisch in Größe, Farbe, Geruch, Geschmack, Verpackung und Kennzeichnung, sodass anhand der Erscheinung der Tabletten nicht auf die Zuteilung zu der Behandlung rückgeschlossen werden konnte.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der mittleren Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert zwischen Dapagliflozin 10 mg und Placebo nach 24 Wochen oraler Doppelblindbehandlung bei Patienten mit T2DM und CKD Stadium 3A.</p> <p>Unter der Annahme einer Behandlungsdifferenz von 0,3 % (SD 0,9 %) zwischen Dapagliflozin und Placebo sowie der Verwendung eines zweiseitigen <math>\alpha</math> von 5 % in Bezug auf den primären Endpunkt würden 143 Patienten pro Behandlungsgruppe mit sowohl Baseline- als auch mindestens einer post-Baseline-HbA1c-Messung eine statistische Aussagekraft von 80 % bei einer Zuteilung von 1:1 ermöglichen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Hypothese:</u></p> <p>Die zu untersuchende Hypothese bezog sich auf den primären Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\mu_s</math>: mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 24 für die Studienmedikation Dapagliflozin</li> <li>• <math>\mu_p</math>: mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 24 für Placebo</li> <li>• <math>H_0: \mu_s = \mu_p</math></li> <li>• <math>H_a: \mu_s \neq \mu_p</math></li> </ul> <p><u>Testverfahren:</u></p> <p>Es wurde ein sequenzielles Testverfahren zwischen dem primären Endpunkt und den sekundären Endpunkten angewandt, um die Typ-I-Fehlerrate auf einem Level von 0,05 zu bewahren. Die Tests für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden nur durchgeführt, wenn der Test für den primären Endpunkt signifikant war. In diesem Fall wurden die sekundären Endpunkte in der Reihenfolge getestet, in der sie im Studienbericht Abschnitt 5.7.1.1, Tab. 7 aufgelistet sind. Statistische Tests wurden für einen sekundären Endpunkt nur durchgeführt, wenn alle vorherigen Vergleiche zwischen Dapagliflozin und Placebo ebenfalls signifikant waren. Andernfalls wurde das Testverfahren bei dem sekundären Endpunkt gestoppt, der keine statistische Signifikanz erreicht hatte. Wenn entweder die Testprozedur abgebrochen wurde oder die Überlegenheit gegenüber Placebo nicht nachgewiesen wurde, erfolgt die Angabe von nominalen p-Werten.</p> <p><b>Analysesets</b></p> <p><u>Enrolled Patients Set</u></p> <p>Das <i>Enrolled Patients Set</i> umfasst Daten, die von allen Patienten gesammelt wurden, die eine Einverständniserklärung unterschrieben haben.</p> <p><u>Lead-in Analysis Set</u></p> <p>Das <i>Lead-in Analysis Set</i> enthält alle Patienten, die einen E-Code und die mindestens 1 Dosis der Lead-in-Medikation (Placebo) erhalten haben.</p> <p><u>Randomised Analysis Set</u></p> <p>Alle Patienten, deren demographische und Baseline Charakteristika aufgenommen und denen durch das IVRS/IWRS-System ein Randomisierungscode zugewiesen wurde, wurden in das <i>Randomised Analysis Set</i> aufgenommen.</p> <p><u>FAS</u></p> <p>Das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der doppelblinden Studienphase einnahmen, sowie keine fehlenden Baseline-Werte und mindestens einen Post-Baseline-Wert der Wirksamkeitsvariablen (HbA1c, Gesamtgewicht, FPG oder SBP) vorweisen konnten. Bei der Auswertung der Daten auf Basis des FAS werden die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung, gemäß ihrer zugeteilten Behandlung ausgewertet</p> <p><u>PP</u></p> <p>Das PP-Analyse Set ist eine Teilmenge des FAS und enthält Patienten, bei denen keine wichtigen Protokollabweichungen auftraten, die das Studienergebnis und die Interpretation der Studienergebnisse signifikant hätten beeinflussen können (die wichtigen Protokollabweichungen sind in Anhang A des Appendix 12.1.1 des Studienprotokolls aufgeführt). Alle Entscheidungen zum vollständigen oder teilweisen Ausschluss von Patientendaten aus dem primären Datensatz wurden vor der Entblindung der Studie getroffen.</p> <p>Das PP-Analyse Set wurde nur herangezogen, wenn das PP-Analyseset aufgrund wichtiger Protokollabweichungen mindestens 10 % weniger Patienten als das FAS umfasste. In diesem Fall wäre nur der primäre Wirksamkeitsendpunkt bzgl. der Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber Baseline mit dem PP-Analyse Set analysiert worden. Die demografischen und Baseline Charakteristika des Diabetes wären mit dem PP-Analyse Set zusammengefasst worden.</p> <p><u>SAS</u></p> <p>Das SAS besteht aus allen Patienten, die während der doppelblinden Studienphase mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten, sowie allen Patienten, die versehentlich die Studienmedikation erhielten, obwohl sie nicht randomisiert für die Studie wurden.</p> <p>Alle Analysen unter Verwendung des Sicherheitsanalysedatensatzes wurden nach der randomisierten Behandlungsgruppe dargestellt. Eine Ausnahme bildeten die Fälle, in denen Informationen vorlagen, die darauf hinwiesen, dass ein Patient während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase eine andere Behandlung erhielt. In diesem Fall wären die Sicherheitsdaten für diese Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung dargestellt worden. Falls ein Patient nie, die durch die Randomisierung zugewiesene Behandlung erhalten hat, wären die Sicherheitsdaten für diesen Patienten gemäß der ersten erhaltenen Behandlung dargestellt worden.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt (Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 24) sowie für die beiden sekundären Endpunkte a) Prozentuale Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 24 und b) Veränderung des systolischen Blutdrucks im Ruhezustand von Baseline zu Woche 24 wurden Subgruppenanalysen für folgende Subgruppenmerkmale durchgeführt: Baseline HbA1c, BMI-Kategorie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzlich wurden für den primären Endpunkt Subgruppenanalysen für folgende Subgruppenmerkmale durchgeführt: Abstammung, Geschlecht, Stratifizierungskategorien (Stratifizierung nach blutzuckersenkender Therapie), Ethnie, Alter, Region
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Dapagliflozin n = 160, Placebo n = 161 b) Dapagliflozin n = 160, Placebo n = 161 c) Dapagliflozin n = 159, Placebo n = 161  Der ausgeschlossene Patient in der Dapagliflozin-Behandlungsgruppe hat die Studienmedikation erhalten, aber es wurde nicht mindestens 1 Baseline- und 1 Post-Baseline-Messung von einer der Variablen HbA1c, Körpergewicht, FPG oder Systolischer Blutdruck durchgeführt
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Randomisierte Patienten: 321 a) Dapagliflozin n = 160 Behandlungsabbruch n = 11 (Entscheidung des Studienteilnehmers: n = 3; Unerwünschtes Ereignis: n = 3; Entwicklung von studienspezifischen Abbruchkriterien: n = 1; Lost to Follow-up: n = 2; andere Gründe: n = 2) Studienabbruch n = 4 (Lost to Follow-up: n = 2; Widerruf durch Studienteilnehmer: n = 1, Nichterfüllung der Randomisierungskriterien: n = 1) b) Placebo n = 161 Behandlungsabbruch n = 15 (Entscheidung des Studienteilnehmers: n = 6; Unerwünschtes Ereignis: n = 3; Lost to Follow-up: n = 3; andere Gründe: n = 3) Studienabbruch n = 7 (Lost to Follow-up: n = 4; Widerruf durch Studienteilnehmer: n = 1, andere Gründe: n = 2)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 15. Juni 2015  Letzte Visite des letzten Patienten: 07. November 2017
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Beendigung der Studie erfolgte nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.		

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

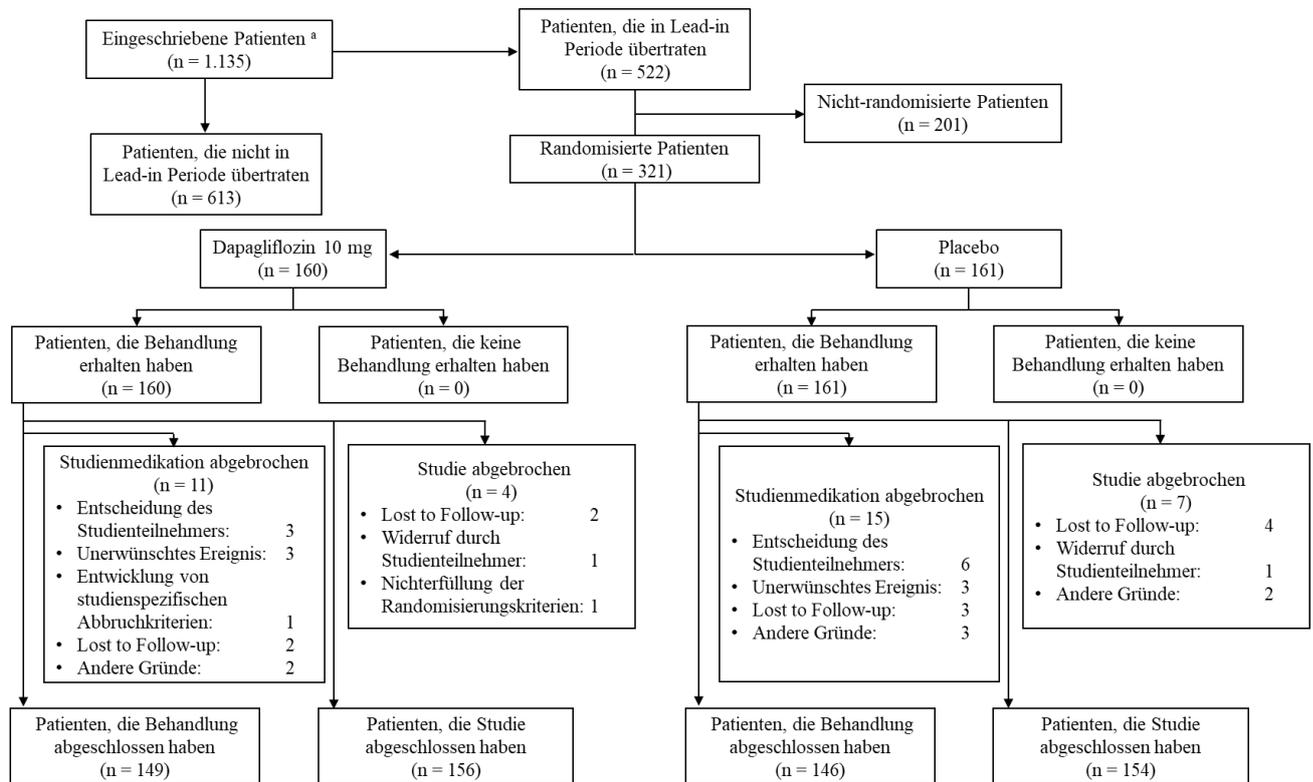


Abbildung 4-416: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie DERIVE

Tabelle 4-279 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MB102029

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei der Studie MB102029 (NCT00663260) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2/3-Studie, die die glykämische Wirksamkeit, renale Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM, die eine moderate Niereninsuffizienz (CKD 3A, eGFR <math>\geq 30</math> bis <math>\leq 59</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sowie unzureichende glykämische Kontrolle aufweisen, untersucht.</p> <p><b>Hypothese:</b></p> <p>Nach 24 Wochen täglicher oraler Gabe wird mit Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit T2DM und moderater Niereninsuffizienz, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter ihrer derzeitigen antidiabetischen Therapie aufweisen, eine größere mittlere Reduzierung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) gegenüber Baseline erreicht.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, dreiarmlig, placebokontrollierte Phase-2/3-Studie im Parallelgruppen-Design Zuteilungsverhältnis 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 (12. Februar 2008) und Amendment 02 (10. April 2008) wurden vor Studienbeginn (19. Juni 2008) eingeführt.</p> <p><b>Amendment 03 des Studienprotokolls (21. November 2008):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Studiendesigns, um die Entblindung von Bristol-Myers Squibb am Ende der ST-Studienphase (Woche 24) zu verhindern</li> <li>• Klarstellung, dass die Hintergrundmedikation während der <i>Run-in</i> Phase beibehalten werden muss und, dass die Dosis der Hintergrundmedikation bei Bedarf, d. h. im Notfall oder zur Vorbeugung einer Hypoglykämie verändert werden kann.</li> <li>• Ergänzung eines zusätzlichen Kriteriums, wonach die Studienteilnehmer die erforderlichen, zentral erhobenen Laborwerte für Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Gesamtbilirubin, Serum-Kalium und Kreatinin-Kinase von der Aufnahme in die Studie bis zur Randomisierung aufrechterhalten müssen.</li> <li>• Ergänzung eines einmaligen Wiederholungstests auf freies T4 zu Studienbeginn nach Anpassung der Thyroidhormonersatztherapie für Studienteilnehmer, die gegenwärtig eine Thyroidhormonersatztherapie erhalten.</li> <li>• Spezifizierung der Abbruchrichtlinien aufgrund von protokolldefinierten schweren Hypoglykämie-Episoden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder rezidivierenden nicht-schwerwiegenden Hypoglykämie-Episoden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifizierung der Medikamente, die bei erhöhten Leberwerten nicht verabreicht werden dürfen.</li> <li>• Spezifizierung der Abbruchrichtlinien aufgrund von erhöhtem Serum-Kalium.</li> <li>• Spezifizierung der Abbruchrichtlinien aufgrund von akuter Niereninsuffizienz und sich verschlechternder chronischer Niereninsuffizienz.</li> <li>• Änderung der Entblindungsprozeduren: Dem Prüfarzt ist es erlaubt die Behandlung eines Studienteilnehmers ohne die obligatorische Anweisung, den medizinischen Monitor zu kontaktieren, zu entblinden.</li> <li>• Ergänzung der Information, dass die eGFR vom Zentrallabor nur bei der Visite zur Aufnahme in die Studie berechnet wird.</li> </ul> <p><b>Amendment 04 des Studienprotokolls (07. Juli 2009)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer zusätzlichen 1-jährigen Verlängerungsperiode in der sowohl das Personal an den Studienzentren als auch Studienteilnehmer verblindet sind.</li> <li>• Beschreibung der Vorgehensweise bei der Nachbeobachtung von Studienteilnehmern, bei denen aus jeglichem Grund die Studienmedikation abgesetzt werden muss.</li> <li>• Festlegung von Nachsorgemaßnahmen für Studienteilnehmern, die die Studienmedikation absetzen.</li> <li>• Ergänzung der Kriterien für den Einsatz einer Notfallmedikation, die in der Verlängerungsperiode angewendet werden sollen.</li> <li>• Spezifizierung zum Umgang mit Studienteilnehmern, die mit einem Insulinregime in die Studie aufgenommen wurden.</li> <li>• Ergänzung detaillierterer Angaben zu bestimmten kardiovaskulären (CV) unerwünschten Ereignissen (UEs), die zu beurteilen waren.</li> <li>• Ergänzung einer 24-Stunden-Urinprobe in Woche 52</li> <li>• Ergänzung von Anweisungen zur Durchführung der 24-Stunden-Urinprobe.</li> </ul> <p><b>Amendment 05 des Studienprotokolls (31. August 2009)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung bestehender Verfahren für die fortwährende Überprüfung von hepatischen Laborwerten und hepatischen Ereignissen.</li> <li>• Spezifizierung, dass bei Studienteilnehmern mit Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Harn- oder Genitalinfektion hindeuten, lokale Laborurinkulturen notwendig sind</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p><i>Unterschiedene Einverständniserklärung:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Die Studienteilnehmer müssen bereit und in der Lage sein, eine unterschriebene und datierte schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu geben.</li> </ol> <p><i>Zielpopulation:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Studienteilnehmer müssen T2DM mit unzureichender glykämischer Kontrolle aufweisen, definiert als HbA1c <math>\geq 7,0</math> % und <math>\leq 11,0</math> %. Hinweis: Eine einmalige Wiederholungsmessung des HbA1c-Wertes ist bei Studienteilnehmern mit einem anfänglichen, durch den Prüfarzt ermittelten, HbA1c-Wert von 6,9 % zulässig. In Situationen, in denen der HbA1c-Wert die Kriterien für einen erneuten Test erfüllt, ist ein erneuter Test des HbA1c-Wertes erlaubt, sofern der Studienteilnehmer nach Ermessen des Prüfarztes ansonsten voll teilnahmeberechtigt ist.</li> <li>Studienteilnehmer, die eine stabile antidiabetische Behandlung erhalten. Eine stabile antidiabetische Behandlung ist definiert als Diät- und Bewegungstherapie allein oder in Kombination mit einer Therapie aus zugelassenen antidiabetischen Medikamenten, einschließlich Insulin, bei der entweder die Dosierung von oralen antidiabetischen Medikamenten, Exenatid oder Pramlintid während der letzten 6 Wochen vor der Aufnahme in die Studie nicht verändert wurde; oder bei der die Dosierung von lang- oder intermediärwirkendem Insulin während der letzten 6 Wochen vor Aufnahme in die Studie nicht um mehr als 20 % verändert wurde.</li> <li>Studienteilnehmer mit moderater Niereninsuffizienz. Der Grad der Niereninsuffizienz wird durch die geschätzte GFR gemäß der neu formulierten verkürzten (viervariablen) MDRD-Formel definiert (siehe Abschnitt 4.1 des Studienprotokolls). Eine moderate Niereninsuffizienz ist definiert als eine eGFR von 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bis 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>BMI <math>\leq 45,0</math> kg/m<sup>2</sup> bei Visite zum Einschluss in die Studie.</li> </ol> <p><i>Alter und Geschlecht:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Männer und Frauen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme-Visite <math>\geq 18</math> Jahre alt sind. <ul style="list-style-type: none"> <li>Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP) müssen während der gesamten Studie eine angemessene Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden sowie das Risiko für eine Schwangerschaft so gering wie möglich zu halten.</li> </ul> <p><i>WOCBP definiert jede Frau, bei der die erste Menstruationsblutung (Menarche) stattgefunden</i></p> </li> </ol>

		<p><i>hat und die sich keiner chirurgischen Sterilisation (Hysterektomie, bilaterale Tubenligatur oder bilaterale Ovariektomie) unterzogen hat und die nicht postmenopausal ist. Die Postmenopause wird definiert als:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amenorrhoe für <math>\geq 12</math> aufeinanderfolgende Monate ohne andere Ursache</li> <li>○ oder</li> <li>○ Bei Frauen mit unregelmäßiger Regelblutung und die, die unter HRT stehen, ein nachgewiesener Serumspiegel des FSH von <math>\geq 35</math> mIU/mL.</li> </ul> <p>Frauen, die orale Kontrazeptiva, andere hormonelle Kontrazeptiva (vaginale Produkte, Hautpflaster oder implantierte oder injizierbare Produkte) oder mechanische Produkte wie ein Intrauterinpressar oder andere Barrieremethoden (Diaphragma, Kondome, Spermizide) zur Verhütung einer Schwangerschaft verwenden oder Abstinenz praktizieren oder bei denen der Partner sterilisiert ist (z. B. Vasektomie), sollten als gebärfähige Frauen betrachtet werden.</p> <p>WOCBP müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Mindestsensitivität: 25 IU/L oder äquivalente HCG-Einheiten) innerhalb von 72 Stunden vor dem Beginn der Einnahme des Prüfpräparates vorweisen.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p><i>Geschlecht und Reproduktionsstatus:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP), die nicht bereit oder in der Lage sind, eine akzeptable Methode zur Vermeidung einer Schwangerschaft während des gesamten Studienzeitraums anzuwenden.</li> <li>2. Schwanger oder stillende Frauen.</li> <li>3. Frauen, die bei der Aufnahme in die Studie oder vor der Verabreichung des Studienmedikaments einen positiven Schwangerschaftstest aufweisen.</li> </ol> <p><i>Laborbefunde bei Aufnahme in die Studie:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. AST <math>&gt; 3 \times</math> ULN</li> <li>5. ALT <math>&gt; 3 \times</math> ULN</li> <li>6. TB <math>&gt; 2</math> mg/dL (34,2 <math>\mu</math>mol/L)</li> <li>7. Serum-Kalium (K) <math>&gt; 5,5</math> mEq/L (5,5 mmol/L)</li> <li>8. Serum-Phosphat (P) <math>\geq 6,5</math> mg/dL (2,1 mmol/L) Hinweis: Auf Entscheidung des Prüfarztes kann eine einmalige Wiederholungsmessung des Serumphosphatwerts frühestens 2 Wochen nach Beginn oder Anpassung einer Phosphatbinder-Medikation erfolgen. Solche Fälle sollten mit dem Sponsor besprochen werden, bevor der Serumphosphatwert erneut getestet wird.</li> <li>9. Serum-Kalzium (Ca) <math>&lt; 8</math> mg/dL oder <math>&gt; \text{ULN}</math> (<math>&lt; 2,0</math> mmol/L oder <math>&gt; \text{ULN}</math>)</li> <li>10. Positiv auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen getestet.</li> </ol>
--	--	--

		<p>11. Positiv auf Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus getestet.</p> <p>12. Hämoglobin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Männer: <math>\leq 9,0</math> g/dL (90 g/L)</li> <li>○ Frauen: <math>\leq 8,0</math> g/dL (80 g/L)</li> </ul> <p>13. Kreatinkinase (CK) <math>&gt; 3 \times</math> ULN</p> <p>14. Vorliegen von anormalen Werten freien T4s. Liegen zur Aufnahme in die Studie anormale Werte des Thyreoidea stimulierenden Hormons (TSH) vor, wird infolge auch das freie T4 untersucht. Studienteilnehmer mit anormalen Werten freien T4s werden ausgeschlossen. Hinweis: Auf Entscheidung des Prüfarztes kann eine einmalige Wiederholungsmessung des freien T4 frühestens 6 Wochen nach Anpassung der Schilddrüsenhormonersatztherapie bei Patienten erfolgen, bei denen zuvor eine Schilddrüsenerkrankung diagnostiziert wurde und die derzeit eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhalten. Solche Fälle sollten vor einer erneuten Testung mit dem Sponsor besprochen werden. Der Studienteilnehmer muss alle Aufnahmeverfahren und Laboruntersuchungen im Rahmen dieses Re-Tests absolvieren, diese müssen alle die Zulassungskriterien für den Einschluss in die Studie erfüllen.</p> <p><u>Ausnahmen innerhalb der zu untersuchenden Grunderkrankung:</u></p> <p>15. Krankheitsgeschichte eines Diabetes insipidus.</p> <p>16. Symptome eines schlecht eingestellten Diabetes, die eine Teilnahme an dieser Studie ausschließen würden, einschließlich, aber nicht begrenzt auf ausgeprägte Polyurie und Polydipsie mit einem Gewichtsverlust von mehr als 10 % während der letzten drei Monate vor der Aufnahme in die Studie oder andere Anzeichen und Symptome.</p> <p>17. Krankheitsgeschichte einer Diabetischen Ketoazidose (DKA) oder eines hyperosmolaren nicht-ketotischen Komats.</p> <p><u>Krankheitsgeschichte und Begleiterkrankungen:</u> <u>Kardiovaskuläre (CV)/Vaskuläre Erkrankungen:</u></p> <p>18. Schwere unkontrollierte Hypertonie, definiert als SBP <math>\geq 180</math> mmHg und/oder diastolischer Blutdruck (DBP) <math>\geq 110</math> mmHg Hinweis: Auf Entscheidung des Prüfarztes kann eine einmalige Wiederholungsmessung des Blutdrucks frühestens 2 Wochen nach Beginn oder Anpassung antihypertensiver Medikation erfolgen. Solche Fälle sollten mit dem Sponsor besprochen werden, bevor der Blutdruck erneut gemessen wird.</p> <p><u>Jede der folgenden CV-/vaskulären Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme-Visite:</u></p> <p>19. Myokardinfarkt.</p> <p>20. Herzoperationen oder Revaskularisationen (Koronararterien-Bypass-Transplantation/ Perkutane transluminale Koronarangioplastie).</p> <p>21. Instabile Angina pectoris.</p> <p>22. Instabile kongestive Herzinsuffizienz (CHF).</p>
--	--	---

		<p>23. CHF NYHA Klasse III oder IV.</p> <p>24. Transitorische ischämische Attacke oder signifikante zerebrovaskuläre Erkrankung.</p> <p>25. Instabile oder zuvor nicht diagnostizierte Arrhythmie.</p> <p><i>Niereninsuffizienzen:</i></p> <p>26. Rapide Verschlechterung der Niereninsuffizienz.</p> <p>27. Lupus-Nephritis.</p> <p>28. Renale oder systematische Vaskulitis.</p> <p>29. Familiäre renale Glukosurie.</p> <p>30. Nierenarterienstenose, mit renovaskulärer Hypertonie oder ischämischer Nephropathie.</p> <p>31. Nierentransplantation.</p> <p>32. Hämodialyse, Ultrafiltrationstherapie oder Peritonealdialyse innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie.</p> <p><i>Erkrankungen der Leber:</i></p> <p>33. Signifikante Lebererkrankung, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, chronisch aktive Hepatitis und/oder schwere Leberinsuffizienz</p> <p>34. Frühere Diagnose einer Hepatotoxizität mit jeglicher Medikation</p> <p>35. Frühere Diagnose einer schweren hepatobiliären Erkrankung</p> <p><i>Hämatologische und onkologische Erkrankungen/ Zustände:</i></p> <p>36. Frühere Diagnose einer Hämoglobinopathie mit Ausnahme einer Sichelzellanämie oder Thalassämia minor oder frühere Diagnose einer chronischen oder wiederkehrenden Hämolyse.</p> <p>37. Blut- oder Blutbestandteilspende an eine Blutbank, Bluttransfusion oder Teilnahme an einer klinischen Studie, die die Entnahme von &gt; 400 mL Blut in den 6 Wochen vor der Aufnahme-Visite erfordert.</p> <p>38. Malignität innerhalb von fünf Jahren vor der Aufnahme-Visite in die Studie (mit Ausnahme von behandeltem Basalzell- oder behandeltem Plattenepithelkarzinom).</p> <p>39. Bekannter Status einer Immunschwäche, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Personen, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben oder die positiv auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV) getestet wurden.</p> <p><i>Allergien und unerwünschte Arzneimittelwirkungen:</i></p> <p>40. Allergien oder Kontraindikationen gegen die Inhaltsstoffe von Dapagliflozin Tabletten.</p> <p><i>Verbotene Behandlungen und/oder Therapien:</i></p> <p>41. Einnahme von Metformin innerhalb von 6 Wochen vor der Aufnahme-Visite in die Studie.</p> <p>42. Ersatz- oder chronisches systemisches Kortikosteroid, definiert als jede Dosis eines systemischen Kortikosteroids, die innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie für &gt; 4 Wochen eingenommen wurde. Hinweis: Topische oder inhalative Kortikosteroide sind erlaubt.</p> <p>43. Bariatrische Operation oder Einsetzung eines Magenbandes.</p>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>44. Einnahme/Verabreichung von Sibutramin, Phentermin, Orlistat, Rimonabant, Benzphetamin, Diethylpropion, Methamphetamin, und/oder Phendimetrazin innerhalb von 30 Tagen vor der Aufnahme-Visite.</p> <p><i>Andere Ausschlusskriterien:</i></p> <p>45. Jegliche nach Einschätzung des Prüfarztes instabiler endokriner, psychiatrischer oder rheumatischer Erkrankungen.</p> <p>46. Der Patient war, nach Einschätzung des Prüfarztes, nicht in der Lage sich an das Protokoll zu halten oder hatte eine schwere medizinische oder psychologische Begleiterkrankung, die die Interpretation der Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten beeinflusst.</p> <p>47. Patient, bei dem nach Einschätzung des Prüfarztes, das Risiko einer Dehydrierung oder Volumendepletion bestand, wodurch die Interpretation der Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten beeinflusst werden könnte.</p> <p>48. Patienten mit einem Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes dazu geführt hätte, dass der Patient nicht in der Lage gewesen wäre, die Studie abzuschließen oder der ein erhebliches Risiko für den Patienten hätte darstellen können.</p> <p>49. Der Patient begeht gegenwärtig Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder hat dies innerhalb der letzten 6 Monate getan.</p> <p>50. Der Patient ist ein teilnehmender Prüfarzt, Studienkoordinator, Angestellter eines Prüfarztes oder unmittelbares Familienmitglied einer der vorgenannten Personen.</p> <p>51. Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Dapagliflozin (BMS 512148) und/oder mit einem anderen SGLT2-Inhibitor.</p> <p>52. Einnahme einer anderen Prüfmedikation während der letzten 30 Tage vor der Aufnahme in die Studie.</p> <p>53. Inhaftierte oder unfreiwillig eingesperrte Personen.</p> <p>54. Patienten, die zur Behandlung einer psychiatrischen oder körperlichen (z. B. Infektionskrankheit) Erkrankung zwangsweise festgehalten werden.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, die an 109 Zentren in den folgenden 13 Ländern durchgeführt wurde: USA, Kanada, Italien, Mexiko, Argentinien, Indien, Australien, Frankreich, Peru, Spanien, Dänemark, Puerto Rico, Singapur
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich oral, morgens)</li> <li>2. Dapagliflozin (5 mg, einmal täglich oral, morgens)</li> <li>3. Placebo (einmal täglich oral, morgens)</li> </ol>
<b>6</b>	Zielkriterien	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der eGFR von Baseline zu Woche 52</li> <li>• Veränderung der eCrCl von Baseline zu Woche 52</li> <li>• Veränderung der FPG von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des Körpergewichtes von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Teilnehmer, die die Prüfmedikation aufgrund von akuter Niereninsuffizienz, verschlechterter chronischer Niereninsuffizienz oder ESRD abgesetzt haben</li> <li>• Veränderung der folgenden Laborparameter von Baseline: Serum-Kreatinin, Na, K, Cl, HCO<sub>3</sub>, Ca, P, Mg, PTH, Harnsäure; Hämatokrit, Hämoglobin; UACR, UPCR, systolischer Blutdruck (liegend, sitzend und stehend) und diastolischer Blutdruck (liegend, sitzend, stehend)</li> <li>• Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 52</li> <li>• Veränderung der FPG von Baseline zu Woche 1</li> <li>• Veränderung der FPG von Baseline zu Woche 52</li> <li>• Veränderung der Bauchumfänge von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz UE bis Woche 24</li> <li>• Inzidenz UE bis Woche 52</li> <li>• Inzidenz UE bis Woche 104</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme eines Behandlungsunterschieds von 0,6 % (SD 1,1 %) zwischen jeder Dapagliflozin-Gruppe und der Placebo-Gruppe hinsichtlich der mittleren Veränderung des HbA1c gegenüber Baseline sowie unter Verwendung des Dunnett's Tests und einem Signifikanzniveau von 0,027 würde eine Stichprobengröße von 80 Patienten mit Post-Baseline Daten pro Behandlungsgruppe eine statistische Aussagekraft von mindestens 88 % liefern.</p> <p>Es wird angenommen, dass von 5 % der Studienteilnehmer keine Post-Baseline Daten vorliegen werden, daher müssen insgesamt 252 Patienten (84 Patienten pro Behandlungsgruppe) randomisiert werden. Unter der Annahme einer Dropout-Rate von 40 % in Woche 52, werden voraussichtlich 50 Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe (100 Dapagliflozin-behandelte Patienten und 50 Placebo-behandelten Patienten) die 52-wöchige doppelblinde Behandlungsphase abschließen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde eine Zwischenanalyse (inkl. Studienbericht) nach Abschluss der 52-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase durchgeführt. Die Datenbank wurde für die finale Analyse der ST- und LT-Daten der Studie gesperrt, nachdem alle Teilnehmer die Langzeitbehandlung (52 Wochen) der Studie abgeschlossen oder abgebrochen hatten, oder die Studienmedikation abgesetzt hatten.</p> <p>Es waren keine Interimsanalysen geplant.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung (Entscheidung des Studienteilnehmers aus beliebigem Grund zurückzutreten)</li> <li>• Jegliches UE, jede Laborabweichung oder interkurrente Erkrankung, die nach Meinung des Prüferarztes darauf hinweist, dass eine weitere Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers ist</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Beendigung der Studie durch Bristol-Myers Squibb</li> <li>• Verlust der Fähigkeit zur freien Zustimmung durch Inhaftierung oder unfreiwillige Einweisung zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen (z. B. Infektionskrankheit) Erkrankung</li> <li>• Protokolldefinierte schwere Hypoglykämie-Episode oder rezidivierende nicht-schwerwiegende Hypoglykämie-Episoden</li> <li>• Anhaltend erhöhte Leber-Werte</li> <li>• Anhaltend erhöhte Kreatin-Kinase</li> <li>• Anhaltende Hyponatriämie</li> <li>• Akute Niereninsuffizienz oder sich verschlechternde chronische Niereninsuffizienz oder Niereninsuffizienz im Endstadium</li> <li>• Erhöhtes Serum-Kalium und Serum-Phosphat</li> <li>• Vermindertes Serum-Bikarbonat</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe des Interactive Voice Response System (IVRS). Bei der Visite zur Aufnahme in die Studie wird jedem Studienteilnehmer durch das IVRS eine eindeutige, fortlaufende Teilnehmernummer zugewiesen. Diese Nummer wird während der gesamten Studie zur Identifizierung verwendet und wird nicht für andere Studienteilnehmer verwendet.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blockrandomisierung (n = 3) im Verhältnis 1:1:1</li> <li>• Stratifizierung entsprechend der antihyperglykämischen Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insulinbasiertes Regime (Insulin allein oder in Kombination mit einem anderen antihyperglykämischen Medikament)</li> <li>○ Sulfonylharnstoff-basiertes Regime (Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem anderen antihyperglykämischen Medikament außer Insulin)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thiazolidindion-basiertes Regime (Thiazolidindion allein oder in Kombination mit einem anderen antihyperglykämischen Medikament außer Insulin oder Sulfonylharnstoff)</li> <li>○ Anderer Therapieansatz (Patienten, die entweder ein zuvor nicht beschriebenes antihyperglykämisches Medikament oder keine antihyperglykämische Hintergrundmedikation erhalten haben)</li> </ul>
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedem randomisierten Patienten wird durch das IVRS eine eindeutige Kit-ID-Nummer entsprechend seiner Behandlungsgruppe zugewiesen</li> <li>• Zuteilung der Studienmedikation erfolgt gemäß der Kit-ID-Nummer</li> </ul>
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierung wurde mithilfe des IVRS durchgeführt.</p>
<b>11</b>	<p>Verblindung</p>	
<b>11a</b>	<p>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?</p>	<p>24-Wochen doppelblinde Behandlungsphase (ST) und 28-Wochen doppelblinde Behandlungsphase (LT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ja, verblindet</li> <li>b) Ja, verblindet</li> <li>c) Ja, verblindet</li> </ul> <p>52-Wochen Verlängerungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ja, verblindet</li> <li>b) Ja, verblindet</li> <li>c) Nein, nicht verblindet</li> </ul>
<b>11b</b>	<p>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</p>	<p>Die Tabletten des Prüfpräparats und Placebo weisen ein identisches Aussehen auf und werden in identischen Verpackungen bereitgestellt, sodass anhand der Erscheinung der Tabletten nicht auf die Zuteilung zu der Behandlung rückgeschlossen werden konnte.</p>
<b>12</b>	<p>Statistische Methoden</p>	

12a	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p>	<p>Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der mittleren Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber Baseline zwischen Dapagliflozin 5 mg oder Dapagliflozin 10mg gegenüber Placebo nach 24 Wochen doppelblinder Behandlung.</p> <p><u>Hypothese</u> Nach 24 Wochen täglicher oraler Gabe wird mit Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit T2DM und moderater Niereninsuffizienz, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter ihrer derzeitigen antidiabetischen Therapie aufweisen, eine größere mittlere Reduzierung des HbA1c gegenüber Baseline erreicht.</p> <p><u>Testverfahren</u> Ein hierarchisches geschlossenes Testverfahren wurde implementiert, um die FWER in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte auf ein zweiseitiges 0,05-Niveau innerhalb jedes Behandlungsarms zu kontrollieren. Die statistische Prüfung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde nur für diejenigen Behandlungsarme durchgeführt die für den primären Wirksamkeitsendpunkt statistisch signifikant besser als die Kontrollgruppe waren.</p> <p>Tests wurden für einen bestimmten sekundären Endpunkt nur durchgeführt, wenn alle vorherigen sequenziellen Tests für diese Behandlungsgruppe ebenfalls signifikant waren.</p> <p><u>Analysesets</u> <u>Randomized Data Set</u> Das <i>Randomized Data Set</i> umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der doppelblinden Behandlungsphase (ST + LT) erhalten haben. Bei der Auswertung der Daten auf Basis des <i>Randomized Data Sets</i> werden die Patienten, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung, gemäß ihrer zu Beginn der ST-doppelblinden Behandlungsphase zugeordneten Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p><u>Treated Subjects Data Set</u> Das <i>Treated Subjects Data Set</i> umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der doppelblinden Behandlungsphase (ST + LT) erhalten haben sowie Patienten, die versehentlich eine doppelblinde Studienmedikation erhielten, aber nicht in die Studie randomisiert wurden.</p> <p>Für Analysen auf Basis des <i>Treated Subjects Data Set</i> werden Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung dargestellt, mit der Ausnahme von Fällen, in denen Informationen verfügbar waren, die darauf hinweisen, dass ein Studienteilnehmer während seiner gesamten Studienteilnahme (oder des gesamten Zeitraums) eine andere Behandlung erhalten hat. In diesem Fall werden die Sicherheitsdaten für diesen Studienteilnehmer nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung dargestellt. Falls ein Studienteilnehmer nie die Behandlung erhalten hat, die ihm durch die Randomisierung zugewiesen wurde, werden die</p>
-----	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsdaten für diesen Studienteilnehmer anhand der ersten erhaltenen Behandlung dargestellt.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes</u></p> <p>Die Analyse der Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 24 basierte auf einem ANCOVA-Modell mit dem Behandlungsarm (Dapagliflozin 5 mg, Dapagliflozin 10 mg oder Placebo) und der antihyperglykämischen Therapie vor Studienbeginn (insulinbasiertes Regime, SU-basiertes Regime, TZD-basiertes Regime oder anderes Regime) als Effekte und dem Baseline-Wert als Kovariate. Punktschätzungen und 95 %-KI für die mittlere Veränderung innerhalb jedes Behandlungsarms sowie die Unterschiede in der mittleren Veränderung zwischen jeder der Dapagliflozin-Behandlungsarme gegenüber Placebo wurden mit Hilfe von LS-Schätzungen berechnet.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte</u></p> <p>Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte in einem schrittweisen hierarchischen Verfahren. Statistische Tests wurden nur durchgeführt, wenn die Behandlungseffekte der Dapagliflozin-Behandlungsarme für den übergeordneten Endpunkt gegenüber Placebo signifikant waren.</p> <p>Die geordnete Liste der sekundären Wirksamkeitseffekte für das sequenzielle Testverfahren war:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Veränderung des FPG von Baseline zu Woche 24 (LOCF),</li> <li>2. Veränderung des Körpergewichts von Baseline zu Woche 24 (LOCF).</li> </ol> <p>Bei jedem Schritt in der sequenziellen Testung wurden Punktschätzungen, 95%-KI für Behandlungseffekte und mittlere Behandlungsunterschiede berechnet. p-Werte für den Behandlungsvergleich wurden angegeben, wenn alle vorangegangenen Vergleiche signifikant waren.</p> <p><u>Analyse der explorativen Endpunkte</u></p> <p>Die Analysen der explorativen Endpunkte wurden wie präspezifiziert im statistischen Analyseplan durchgeführt.</p> <p><u>Analyse der Sicherheitsdaten</u></p> <p>Die Analyse der Sicherheitsdaten wurde für den 104-wöchigen Behandlungszeitraum unter Verwendung des <i>Treated Subjects Data Sets</i> durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und für den Sicherheitsendpunkt „Anzahl an Patienten mit jeglichem UE“ für folgende Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <p>Abstammung, Geschlecht, Ethnie, Baseline HbA1c, Alter, Region, Geschlecht/Alter, antihyperglykämische Therapie</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Dapagliflozin 5 mg: n = 83 Dapagliflozin 10 mg: n = 85 Placebo: n = 84 b) Dapagliflozin 5 mg: n = 83 Dapagliflozin 10 mg: n = 85 Placebo: n = 84 c) Dapagliflozin 5 mg: n = 83 Dapagliflozin 10 mg: n = 85 Placebo: n = 84
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe untenstehendes Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 19. Juni 2008 Datum der Beendigung der Studie: 21. Juni 2011
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Beendigung der Studie erfolgte nach Prüfplan.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erklärt.		

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



Abbildung 4-417: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie MB10209

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-280 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DAPA-CKD

**Studie: DAPA-CKD (D169AC00001)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR (2)
Statistischer Analyseplan	SAP (155)
Klinisches Studienprotokoll	CSP (148)

**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:

Bei der DAPA-CKD Studie handelt es sich um eine RCT.

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 Patienten waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**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 den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie, daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig eingeschätzt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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     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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der renalen Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüferärzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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       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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der kardiovaskulären Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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       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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamthospitalisierungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüferärzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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       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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Neudiagnose von T2DM****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. 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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung des Kalium-Spiegels im Serum****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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       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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQoL-36****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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       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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Auftreten von unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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:

---

Während der Studie wurden alle SUE, UESI und UE, die zum Studienabbruch oder zum Tod führten, systematisch erfasst. Nicht-schwerwiegende UE wurden hingegen nur erfasst, wenn sie als UESI eingestuft wurden, sie potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, sie zum Abbruch der Therapie oder zu einer Dosisreduktion führten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	jegliche UE
<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	nicht-schwere UE
<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	schwere UE
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	schwerwiegende UE
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	UE, die zum Therapieabbruch führen
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	UE, die zum Tod führen
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	UESI

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für Endpunkte zu jeglichen, nicht-schweren und schweren UE wird aufgrund der nicht systematischen Erfassung der Ereignisse als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für Endpunkte zu der systematisch erfassten schwerwiegenden UE, UE von speziellem Interesse und Abbrüche der Studienmedikation oder Tod aufgrund von UE wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-281 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DECLARE-TIMI 58

Studie: DECLARE-TIMI 58 (D1693C00001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR (96)
Statistischer Analyseplan	SAP (168)
Klinisches Studienprotokoll	CSP (167)

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:

Bei der DECLARE-TIMI 58 Studie handelt es sich um eine RCT.

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 Patienten waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet

---

**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 den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie, daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig eingeschätzt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der renalen Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der kardiovaskulären Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamthospitalisierungen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Auftreten von unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DECLARE-TIMI 58, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder eine UACR > 30 mg/ml und folglich neben dem T2DM als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-282 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DAPA-HF

Studie: DAPA-HF (D1699C00001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR (116)
Statistischer Analyseplan	SAP (170)
Klinisches Studienprotokoll	CSP (169)

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:

Bei DAPA-HF Studie handelt es sich um eine RCT.

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 Patienten waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**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 den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie, daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig eingeschätzt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der renalen Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Veränderung der kardiovaskulären Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamthospitalisierungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Auftreten von unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte erfolgen für die CKD-Subpopulation der DAPA-HF, die alle Patienten der ITT umfasst, die gemäß anerkannten Kriterien bei Studienbeginn eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich neben der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung eine CKD aufwiesen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-283 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DELIGHT

Studie: DELIGHT (D1690C00023)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR (142)
Statistischer Analyseplan	SAP (172)
Klinisches Studienprotokoll	CSP (171)

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:

Bei der Studie DELIGHT handelt es sich um eine RCT.

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 Patienten waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

---

**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 den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie, Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig eingeschätzt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der renalen Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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     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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Auftreten von unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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     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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-284 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DERIVE

Studie: DERIVE (D1690C00024)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR (143)
Statistischer Analyseplan	SAP (174)
Klinisches Studienprotokoll	CSP (173)

**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:

---

 Bei der Studie DERIVE handelt es sich um eine RCT.
 

---

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 Patienten waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

**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 den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie, Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig eingeschätzt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der renalen Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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     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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Auftreten von unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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     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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-285 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MB102029

Studie: MB102029

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR (145)
Statistischer Analyseplan	SAP (176)
Klinisches Studienprotokoll	CSP (175)

**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:

---

 Bei der Studie MB102029 handelt es sich um eine RCT.
 

---

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 Patienten waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet.

**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 den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie, Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig eingeschätzt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung der renalen Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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     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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Auftreten von unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Prüfarzte waren bezüglich der Behandlungszuteilung 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     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 den oben genannten Punkten wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---