Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 7
Abkürzungsverzeichnis ... 8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 14
4.2 Methodik ... 27
4.2.1 Fragestellung ... 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 30
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 33
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 39
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 68
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 89
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 91
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 94

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT 94
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 111
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT 112
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 123
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 132
4.3.2 Weitere Unterlagen 133
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 133
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 133
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 133
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 134
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 134
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 136
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 136
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 136
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 136
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 137
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 137
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 137
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 138
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 139
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 139
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 139
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 139
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 140
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 140
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 140
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 141
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 142
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 142
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 143
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 155
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 155
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 155
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 155
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 155
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 156
4.6 Referenzliste 159

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 166
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 175
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 178
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 180
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 328
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 340

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie D1690C00017 22
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien 30
Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika 40
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 75
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse II 79
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-15: Operationalisierung der Glykämischen Kontrolle 94
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Glykämische Kontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-17: Ergebnisse für die „Veränderung des HbA1c (%) pro Messzeitpunkt im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 96
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die „Veränderung des HbA1c (%) pro Messzeitpunkt im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen 97
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 98
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen 99

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt „Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 103

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt „Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen 103

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die „Veränderung der FPG (mmol/L) pro Messzeitpunkt im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 104

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die „Veränderung der FPG (mmol/L) pro Messzeitpunkt im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse I 105

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 106

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse I 107

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 109

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen 112

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-30: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 114

Tabelle 4-31: Ergebnisse für das Auftreten von UESI – Übersicht der Gesamtraten sowie differenziert nach Schweregrad aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 116

Tabelle 4-32: Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 117

Tabelle 4-33: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 119

Tabelle 4-34: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse 121

Tabelle 4-35: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 126

Tabelle 4-36: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie D1690C00017 129

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 134

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 134

Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 134

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 135
Tabelle 4-41: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 135
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 137
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 137
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 138
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 138
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 140
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 140
Tabelle 4-48: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie D1690C00017 150
Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 155
Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00017..... 328
Tabelle 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00017 341

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin 66

Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie D1690C00017 (NCT02725593) 83

Abbildung 4-4: Stetiger Verlauf für die „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ – Hauptanalyse 101

Abbildung 4-5: Stetiger Verlauf für die „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ – Sensitivitätsanalyse I 101

Abbildung 4-6: Stetiger Verlauf für die „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“– Sensitivitätsanalyse II 102

Abbildung 4-7: Stetiger Verlauf für die „Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24“ – Hauptanalyse 108

Abbildung 4-8: Stetiger Verlauf für die „Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24“ – Sensitivitätsanalyse I 108

Abbildung 4-9: Flow-Chart des Patientenfluss der Studie D1690C00017 339

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADA	*American Diabetes Association*
AGPD	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	*Analysis of covariance*
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	*Body mass index*
BOCF	*Baseline observation carried forward*
cm	Zentimeter
CHMP	*Committee for Medicinal Products*
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease*)
c_{max}	Maximale Plasmakonzentration
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CSP	Studienprotokoll (*Clinical Study Protocol*)
CSR	Studienbericht (*Clinical Study Report*)
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DCCT	*Diabetes Control and Complications Trial*
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
d. h.	Das heißt
DILI	Arzneimittelinduzierte Leberschäden *(drug-induced liver injury)*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DKA	Diabetische Ketoazidose
dL	Deziliter
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EU	Europäische Union
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FAS	*Full Analysis Set*
FPG	Nüchternglukose (*fasting plasma glucose)*
GAD	*Glutamic acid decarboxylase*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GLP1	*Glucagon-like Peptid 1*
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis B *surface antigen*
HCV	Hepatitis C Virus
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
IB	*Investigator's Brochure*
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
ID	Identifizierung
inkl.	Inklusive
insb.	Insbesondere
IgM	Immunglobulin M
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	*Immediate release*
ISPAD	*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*
ITT	*Intention to treat*

Abkürzung	**Bedeutung**
IU	International Unit
IWRS	*Interactive Web Response System*
IXRS	*Interactive Web/Voice Response System*
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LOCF	*Last observation carried forward*
m^2	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Zulassung *(Marketing authorisation holder)*
Max	Maximum
MACE	*Major adverse cardic event*
max.	maximal
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
mg	Milligramm
min	Minute
Min	Minimum
mind.	mindestens
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MODY	*Maturity onset diabetes of the young*
MDRD	*Modified Diet in Renal Disease, study equation*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
N	Gesamtzahl
n	Anzahl
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
Nr.	Nummer
o. g.	Oben genannt
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest

Abkürzung	Bedeutung
OLE	*Open Label Extension*
OR	*Odds Ratio*
PD	Pharmakodynamik
PFAS	*Paediatric Full Analysis Set*
PIP	*Paediatric Investigation Plan*
PK	Pharmakokinetik
p.o.	Per os
PPS	*Per Protocol Set*
PPPS	*Paediatric Per Protocol Set*
PT	*Preferred Term*
RCT	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan *(Statistical Analysis Plan)*
SAS	*Safety Analysis Set*
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Natrium-Glukose-Cotransporter (*sodium dependent glucose transporter*)
SMBG	*Self-monitored blood glucose*
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	*Standard of Care*
SOC	*System Organ Class*
ST	*Short-term (the 24-week double-blind treatment period)*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UESI
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus

Abkürzung	**Bedeutung**
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TSH	*Thyroid stimulating hormone*
TSS	*Treated Subject Set*
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
UKPDS	*UK Prospective Diabetes Study*
ULN	*Upper Limit of Normal*
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation *(World Health Organization*)
WLR	Wanddicke-Lumen-Verhältnis
WOCBP	*Women of childbearing potential*
XR	*Extended release*
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil
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

Am 15.11.2021 hat die Europäische Kommission Dapagliflozin als ersten Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (*Sodium dependent Glucose Transporter-2*, SGLT-2)-Inhibitor zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) zugelassen. Nach der Erstzulassung von Dapagliflozin im Jahr 2012 in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung von Erwachsenen mit T2DM, der Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) im Jahr 2020 und der Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease*, CKD) im Jahr 2021 ist dies erstmalig eine Zulassungserweiterung für den Wirkstoff Dapagliflozin im pädiatrischen Bereich.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (*standard-of-care*, SoC) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM. Da Dapagliflozin bereits für die Behandlung von Erwachsenen mit T2DM zugelassen ist, erfolgt, gemäß Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aus dem Beratungsgespräch vom 04.05.2021 (Vorgangsnummer: 2021-B-046, (1)), die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der pädiatrischen Patientenpopulation im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahren mit T2DM, die somit die zu bewertende Analysepopulation für das vorliegende Dossier darstellt (Hauptanalyse). Zusätzlich wird der durch die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens festgestellte Evidenztransfer von der Erwachsenenpopulation auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die EMA stellte diesbezüglich fest, dass u. a. auf Grundlage einer identischen Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmaliger Gabe von Dapagliflozin auf Basis der Pharmakokinetik- (PK) und Pharmakodynamik- (PD) Daten der Zulassungsstudien D1690C00017 (MB102-138) und D1690C00016 (MB102-091) die Übertragbarkeit der Evidenz für Erwachsene mit T2DM auf die Dossier-relevante Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren mit T2DM belegt ist (2).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin erfolgt gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM, welche die vom G-BA benannten Therapieoptionen beinhaltet. Für die Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte klinische Studien (*randomized controlled trial*, RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen berücksichtigt. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte, die den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugeordnet werden können, herangezogen.

Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen herangezogen, insbesondere interne Informationssysteme und Datenbanken der AstraZeneca GmbH. Darüber hinaus wurde eine systematische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Ergänzend erfolgte eine Suche in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) *Search Portal* (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO)), EU *Clinical Trials Register* (EU-CTR) sowie eine Suche in der Studienergebnisdatenbank des Arzneimittel-informationssystems (AMIce) und im *Clinical Data Suchporta*l der EMA. Zudem wurde auf der Webseite des G-BA gesucht. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den verschiedenen Abschnitten im vorliegenden Dossier dokumentiert.

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 4-2 zusammengefasst.

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

Die Bewertung der Zulassungsstudie D1690C00017 erfolgte im Rahmen des vorliegenden Dossiers anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienbericht (*clinical study report* (CSR)), Studienprotokoll (*clinical study protocol* (CSP)) und Statistischen Analyseplan (*statistical analysis plan* (SAP)) (3-5).

Grundlage der Bewertung des Zusatznutzen von Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) ist, im Sinne der bestverfügbaren Evidenz, der Evidenztransfer zur Wirksamkeit von Dapagliflozin von Erwachsenen mit T2DM auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM. AstraZeneca folgt damit den Feststellungen der EMA, die den Evidenztransfer im Rahmen der Zulassung bestätigt und Dapagliflozin ein positives Nutzen-/Risiko-Verhältnis attestiert hat.

Die zur Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogene Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene gemäß der vorgegebenen Methodik der Dossiervorlage bewertet. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Methodik und das Design der eingeschlossenen Studien wurden in den Abschnitten 4.2 und 4.3.1.2.1 entsprechend dem *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14) beschrieben (Tabelle 4-50). Zudem wird der Patientenfluss mittels CONSORT-Flow-Chart abgebildet (Abbildung 4-9).

Die Studienpopulation wurde mittels allgemeiner und erkrankungsspezifischer Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle 4-11). Die Ergebnisse jedes patientenrelevanten Endpunkts der Nutzendimension Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit wurden im Abschnitt 4.3.1.3 nach den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA getrennt dargestellt.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie D1690C00017 werden anhand der entsprechenden Effektschätzer, der 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und der p-Werte dargestellt. Es wird ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet, sodass alle Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 signifikant sind.

Daten zu binären Endpunkten werden 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. Für die Ergebnisse zu kontinuierlichen Analysen werden die Mittelwerte (MW) und die Standardabweichung (SD) dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels eines Modells mit wiederholten Messungen (*Mixed model for repeated measures*, MMRM) unter Angabe des LS-Means und des Standardfehlers (SE) für jeden Behandlungsarm sowie für den Behandlungsunterschied pro Visite (ΔLS-Mean).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit T2DM

Im pädiatrischen Bereich gestaltet sich die Rekrutierung von jungen Patienten für den Einschluss in Studien oft schwierig und wird zudem durch die Heterogenität der Entwicklungsstadien der Kinder und Jugendlichen erschwert. Zudem sollte möglichst vermieden werden, (sehr junge) Kinder (< 10 Jahre) unnötigen Risiken oder anderen Belastungen durch die Studienteilnahme auszusetzen. Daher ist es sinnvoll, bei Indikationserweiterungen, auf bereits vorhandene Evidenz aus Studien mit Erwachsenen zurückzugreifen und sich der Möglichkeit eines Evidenztransfers zu bedienen.

Gemäß der Kinderverordnung Nr. 1901/2006 der EU und in Anlehnung an das „*Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development*“ der EMA können Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes, die in Studien mit Erwachsenen untersucht und erfasst wurden (6), auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Auch in Deutschland, konkretisiert in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV; (7)), ist die Übertragung der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche möglich und kann im Zuge der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA akzeptiert werden. In § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV ist beschrieben, dass für Patientengruppen, die von der Zulassung umfasst sind, jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung u. a. aufgrund eines Evidenztransfers akzeptiert wurde, ein Zusatznutzen genau in den Fällen anerkannt werden kann, in denen die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist.

Die folgenden grundlegende Voraussetzungen, basierend auf dem Konzept der Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern, müssen für einen Evidenztransfer gegeben sein:

- Vergleichbarer Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels
- Vergleichbares Erkrankungsbild
- Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit

Nachfolgend werden die genannten Kriterien für die relevante pädiatrische Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren mit T2DM beurteilt und damit die Grundvoraussetzungen für einen Evidenztransfer und der sich daraus abzuleitende Zusatznutzen abschließend bewertet.

Vergleichbarer Wirkmechanismus

Bei Dapagliflozin handelt es sich um einen SGLT-2-Inhibitor, der erstmals 2012 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen T2DM-Arzneimitteln zugelassen wurde.

Der *Paediatric Investigation Plan* (PIP) von Dapagliflozin wurde nicht explizit für die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf Kinder konzipiert, jedoch ist davon auszugehen, dass Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM eine, im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit T2DM, vergleichbare Wirksamkeit aufweist. Dies wird insbesondere durch die Vergleichbarkeit anhand von Daten zu PK und PD gestützt, die AstraZeneca der EMA im Zulassungsverfahren vorgelegt hat. Auf dieser Grundlage hat auch die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit von erwachsenen Patienten mit T2DM auf die pädiatrische Population festgestellt und ein positives Nutzen- / Risiko-Verhältnis zugunsten von Dapagliflozin festgestellt.

Für die Konzeption des Studienprogramms von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM wurden die folgenden Positionspapiere der EMA berücksichtigt:

- „*Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment or Prevention of Diabetes Mellitus* (CPMP/EWP/1080/00) (8)“
- "*Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development* (EMA/129698/2012) (9)“

Das klinische Studienprogramm für die Anwendung von Dapagliflozin in der pädiatrischen Population basiert auf den folgenden zwei Studien:

- D1690C00016 (MB102-091): „*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*."

- D1690C00017 (MB102-138): "*A 24-Week, Multicentre, Randomised, 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 to 24 Years.*"

Die EMA stellt in ihrem Bewertungsbericht auf Grundlage der PK/PD-Analysen aus den zuvor genannten Studien die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf die pädiatrische Population fest. Für die PK/PD-Analyse, welche die Grundlage des Evidenztransfers bildete, wurden neben den PK-Daten der Studie D1690C00016 zusätzlich PK-Daten aus der Studie D1690C00017 sowie weiteren Dapagliflozin-Studien herangezogen. Insgesamt wurden 8347 Dapagliflozin-Plasmakonzentrationen von 1311 Studienteilnehmern für die Analyse verwendet.

Bei der Studie D1690C00016 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-1-Studie, die insgesamt 24 Studienteilnehmer im Alter von 10-17 Jahren mit T2DM, definiert anhand der WHO- oder ASA-Kriterien, sowie mit einem BMI ≥30 kg und einem HbA1c von > 6 % bis < 10 % einschloss. Studienteilnehmer, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden einer der drei Behandlungsarme mit den unterschiedlichen Dapagliflozin-Dosierungen 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg zugewiesen. Die Auswertungen der Studienergebnisse zeigen, dass Dapagliflozin nach oraler Verabreichung schnell, mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von c_{max}∼1,5 h, resorbiert wurde. Die Halbwertszeit von Dapagliflozin betrug im untersuchten Dosisbereich ca. 10-14 h (10). **Damit ist das PK/PD-Profil von Dapagliflozin in dieser pädiatrischen Population mit dem von Erwachsenen mit T2DM vergleichbar** (11). PK/PD-Analysen bei Erwachsenen mit T2DM haben gezeigt, dass Dapagliflozin nach oraler Verabreichung ebenso schnell resorbiert (c_{max}∼2 h) wurde und die Halbwertszeit bei einer Dosierung von 10 mg 12,9 h betrug.

Die in der Studie D1690C00016 gesammelten Ergebnisse zur PK/PD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren, die dieselbe Effektrichtung haben wie die von Erwachsenen, waren zudem ausschlaggebend dafür, dass in der Studie D1690C00017 eine identische Dosierung von 10 mg als einmal tägliche orale Gabe gewählt wurde (12), welche auch bei den erwachsenen Patienten mit T2DM zugelassen ist.

Zusammenfassend ist auf Grundlage der PK/PD-Daten aus Sicht der EMA von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit und einem vergleichbaren Wirkmechanismus von Dapagliflozin bei erwachsenen Patienten mit T2DM und Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren mit T2DM auszugehen.

Vergleichbares Erkrankungsbild

Wie in Modul 3 des vorliegenden Dossiers beschrieben handelt es sich beim Diabetes mellitus um eine Stoffwechselerkrankung, deren Leitsymptom die Hyperglykämie – ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel - ist. Ursächlich liegt dem hohen Blutzuckerspiegel eine gesteigerte Insulinresistenz der Körperzellen in Verbindung mit einer, durch das Erschöpfen der insulinproduzierenden Betazellen, unzureichenden Insulinsekretion zu Grunde. Damit ist die Pathogenese des T2DM bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit der bei Erwachsenen. Eine Manifestation der Hyperglykämie und somit des T2DM kann während des oft jahrzehntelangen Verlaufs der Erkrankung zu zahlreichen vaskulären Funktionsstörungen führen, wobei diese vor allem die Nieren, das Herz und die Augen betreffen. Eine Korrelation zwischen unzureichender metabolischer Kontrolle (beurteilt anhand des glykierten Hämoglobins (HbA1c)) und mikrovaskulären Folgekomplikationen (erhöhtes Risiko für Retinopathien und Albuminurien), insbesondere bei T2DM mit früher Manifestation (‚*early-onset type-2 diabetes*'), sowie bei Erwachsenen, ist durch zahlreiche Studien belegt (13-15). Zudem zeigen Untersuchungen der Johns-Hopkins-Universität ein erhöhtes Risiko für diabetische Retinopathien bei unter 21-Jährigen mit T2DM (16).

Demnach kann bei der Betrachtung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen von einer vergleichbaren Pathogenese und einem vergleichbaren Erkrankungsbild ausgegangen werden. Insbesondere die frühe Krankheitsexposition der pädiatrischen Patienten, und das damit verbundene erhöhte Risiko für die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, untermauert den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf und zeigt die Relevanz der bereits bei erwachsenen T2DM-Patienten nachgewiesenen Risikoreduktion für kardiovaskuläre und renale Komplikationen unter Behandlung mit Dapagliflozin auf (17).

Insbesondere die Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 belegen die langfristigen positiven Effekte von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre und renale Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, die auch der G-BA als Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit T2DM herangezogen hat (18). Davon abgesehen war der HbA1c-senkende Effekt von Dapagliflozin über die relevanten Zulassungsstudien bei Erwachsenen mit T2DM hinweg konsistent sowie klinisch relevant und erwies sich auch über längere Beobachtungszeiträume als nachhaltig (19). Auch in der o. g. DECLARE-TIMI 58-Studie führte Dapagliflozin zu einer weiteren, statistisch signifikanten Senkung des HbA1c (18). Es ist davon auszugehen, dass diese Vorteile auf die pädiatrische Population übertragbar sind.

Grundsätzlich steht bei der Behandlung des T2DM sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen die Vermeidung von mikrovaskulären Folgekomplikationen wie z .B. Retinopathien aber auch von kardiovaskulärer Komplikationen als primäres Therapieziel im Fokus. Patienten, deren T2DM sich bereits in der Kindheit oder Jugend manifestiert, erwartet im Vergleich zu Patienten mit ‚Altersdiabetes' in aller Regel eine noch längere Exposition der Erkrankung, in der die Patienten den Risiken einer anhaltenden Hyperglykämie, und daraus potenziell resultierenden Folgekomplikationen, vergleichsweise länger ausgesetzt sind.

Die Vermeidung von mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen des T2DM stellt somit, in vergleichbarer Weise mit der Vermeidung entsprechender Folgekomplikationen bei Erwachsenen ein wesentliches Therapieziel dar, wobei die zu erwartende, längere Krankheitsdauer der Kinder und Jugendlichen ein zusätzliches Risiko für die Entwicklung von Folgekomplikationen impliziert. Als eine der wichtigsten therapeutischen Stellschrauben zur entsprechenden Risikoreduktion empfehlen die nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien eine möglichst konsequente Blutzuckerkontrolle.

Die Blutzuckerkontrolle, primär gemessen anhand des HbA1c, wird demnach bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM aus Sicht von AstraZeneca als patientenrelevanter (Surrogat-) Endpunkt für das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung angesehen (vgl. hierzu Abschnitt 4.5.4).

Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit

Wie die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 zeigen, profitieren Kinder und Jugendliche mit einer T2DM-Erkrankung gleichermaßen wie Erwachsene vom insulinunabhängigen Wirkmechanismus von Dapagliflozin, der zu einer anhaltenden Senkung des HbA1c führt.

In Abschnitt 4.3.1.3 werden die Ergebnisse der Studie D1690C00017 für die Population der 10- bis 17- Jährigen mit T2DM beschrieben. Die Effektrichtung in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit, u. a. gemessen anhand der Veränderung des HbA1c sowie der Gesamtraten an UE, ist mit denen von Erwachsenen vergleichbar (20).

Die Wirkung von Dapagliflozin auf den primären Endpunkt (mittlere Veränderung des HbA1c im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber Placebo) zeigte zu Woche 4 und 8 der Studie D1690C00017 bei den Kindern und Jugendlichen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dapagliflozin. Zu Woche 24 der Studie war der Effekt nicht mehr statistisch signifikant, jedoch zeigte sich über den gesamten Studienzeitraum ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Dapagliflozin bei vergleichbarer Effektgröße. Die EMA schlussfolgert, dass die Studienergebnisse der Studie D1690C00017 dem Extrapolationsansatz grundsätzlich nicht widersprechen, und auf Grundlage der Gesamtdatenlage zu PK/PD-Daten der Studien D1690C00016 und D1690C00017 von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Dapagliflozin von erwachsenen Patienten mit T2DM auf die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren auszugehen ist.

Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM (Ergebnisse der Studie D1690C00017)

Zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin im AWG des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahren werden die vergleichenden Daten zu Woche 24 der Studie D1690C00017 herangezogen (Abschnitt 4.3.1.3). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC bei Kindern und Jugendlichen (ITT (*Intention-to-treat*)-Population: ≥ 10 Jahre und < 25 Jahre) mit T2DM untersucht sowie einer 28-wöchigen OLE[1] (*open label extension*)-Phase. SoC bildet dabei eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie ab, d. h. alle Studienteilnehmer mussten Metformin (*immediate release* (IR) oder *extended release* (XR)) und/oder Insulin als stabile Dosierung einnehmen. Insulin wurde auch als Notfalltherapie/Rettungstherapie zur Behandlung einer anhaltenden Hyperglykämie eingesetzt.

Im Notfall wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hochtitriert. Die Studie D1690C00017 erfüllt generell die Mindestanforderungen an die Studiendauer für chronische Erkrankungen (24 Wochen).

In die Studie D1690C00017 wurden ursprünglich Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 10 Jahre bis < 25 Jahre eingeschlossen. Diese kleine Studienpopulation (Dapagliflozin + SoC n=39; Placebo + SoC n=34) wurde gemäß Vorgaben des G-BA auf die zu bewertende Analysepopulation der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit T2DM eingegrenzt, da Dapagliflozin bereits eine Zulassung für die Behandlung des T2DM für Erwachsene ab 18 Jahren besitzt. Aufgrund dieses Populationszuschnitts und der dadurch resultierenden kleinen Stichprobengröße ist die statistische Power der Studie reduziert, sodass etwaige Unterschiede durch die Teststatistik möglicherweise nicht detektiert werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass ein Fehlen der statistischen Signifikanz zumindest teilweise auf die geringe Stichprobengröße zurückgeführt werden kann.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Dapagliflozin (10 mg) wurde zuvor in zahlreichen Studien bei Erwachsenen mit T2DM zweifelsfrei demonstriert: Der HbA1c-senkende Effekt war über die relevanten Zulassungsstudien der Erwachsenen hinweg konsistent sowie klinisch relevant und erwies sich auch über längere Beobachtungszeiträume als nachhaltig (19). Auch in der DECLARE-TIMI 58-Studie führte die Zusatzbehandlung mit Dapagliflozin zu einer weiteren, statistisch signifikanten Senkung des HbA1c (18).

[1] Die 28-wöchige OLE-Phase dient der Überwachung der Sicherheit bei der Behandlung mit Dapagliflozin. Da es sich dabei um eine offene, nicht-randomisierte und nicht-kontrollierte Nachbeobachtungsphase handelt, werden diese Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Die AstraZeneca GmbH geht, unter besonderer Berücksichtigung des von der EMA im Rahmen dieser Kinderzulassung vorgenommenen Evidenztransfers, davon aus, dass die Erkenntnisse aus den Studien mit Erwachsenen mit T2DM zur Wirksamkeit und zum Nutzen bzw. Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Kinder und Jugendliche mit T2DM übertragbar sind. Dies betrifft v. a. den auch in der vorliegenden Studie D1690C00017 untersuchten Effekt einer HbA1c-Senkung sowie den insbesondere in der DECLARE-TIMI 58-Studie bestätigten (in der Studie D1690C00017 jedoch nicht untersuchten) kardio- und renoprotektiven Effekt von Dapagliflozin. Im Jahr 2019 wurde ein Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Basis der Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58-Studie durch den G-BA anerkannt. Die Senkung des HbA1c ist ihrerseits als klinisch valides Surrogat für die Senkung der Häufigkeit von mikrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung (z. B. Retinopathien) anzusehen.

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 D1690C00017

Endpunkt	**Dapagliflozin + SoC (n = 29) vs. Placebo + SoC (n = 24) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert[a,b]**	**Ausmaß des Zusatznutzens[c]**
Mortalität		
Eventuell auftretende Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. In der Studie D1690C00017 traten keine UE, die zum Tode führten, auf.		
Morbidität		
Glykämische Kontrolle[d]		
Veränderung des HbA1c (%)	zu Woche 4 ΔLS-Mean: -0,53 [-0,86; -0,20]; p = 0,003 zu Woche 8 ΔLS-Mean: -0,67 [-1,24; -0,11]; p = 0,020 zu Woche 24 ΔLS-Mean: -0,56 [-1,60; 0,48]; p = 0,284	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24	RR: 3,000 [0,342; 26,327]; p = 0,604	
Veränderung der FPG (mmol/L)	zu Woche 4 ΔLS-Mean: -2,28 [-4,22; -0,33]; p = 0,023 zu Woche 24 ΔLS-Mean: -0,40 [-2,45; 1,65]; p = 0,694	
Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation	RR: 0,828 [0,126; 5,445]; p = 1,000	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
In der Studie D1690C00017 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.		

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC (n = 29) vs. Placebo + SoC (n = 24) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert[a,b]	Ausmaß des Zusatznutzens[c]
Nebenwirkungen		
Auftreten unerwünschter Ereignisse		
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	RR: 1,214 [0,837; 1,760]; p = 0,372	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	RR: 1,300 [0,876; 1,932]; p = 0,240	
Anteil an Patienten mit SUE	RR: 0,278 [0,012; 6,523]; p = 0,453	
Anteil an Patienten mit schweren UE	RR: 0,167 [0,008; 3,313]; p = 0,200	
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 2,500 [0,106; 58,708]; p = 1,000	
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	Es traten keine SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben, in beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017 auf.	
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	Es traten keine UE, die zum Tod geführt haben, in beiden Behandlungsarmen der Studie D1690C00017 auf.	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
Für die UE von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017		
UE nach SOC und PT		
Für die UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017		
Schwere UE nach SOC und PT		
Für die schweren UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017		
SUE nach SOC und PT		
Es traten keine SUE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einem Behandlungsarm in der Studie D1690C00017 auf.		

a: Die Darstellung des ΔLS-Mean erfolgt Visiten-basiert mittels eines MMRM-Models. Dabei werden fixe Effekte für Behandlung, Woche, die Interaktion zwischen Behandlung und Woche und Kovariaten für Baseline-Messung und die Interaktion von Baseline und Woche verwendet.

b: Für das RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet. Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten *Fisher´s* Test.

c: Der Zusatznutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens wurden auf Grundlage des durch die EMA akzeptierten Evidenztransfers von Erwachsenen auf die pädiatrische Population mit T2DM, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58-Studie und des daraus abgeleiteten Zusatznutzens bei Erwachsenen, sowie der Ergebnisse der pädiatrischen Patientenpopulation im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahren mit T2DM aus der Zulassungsstudie D1690C00017 abgeleitet.

d: Es werden die Ergebnisse der Hauptanalyse auf Basis des PFAS dargestellt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Eventuell auftretende Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tode führten, dokumentiert. In der Studie D1690C00017 traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

Morbidität

Die Endpunkte zur Glykämischen Kontrolle „Veränderung des HbA1c (%)“, Veränderung der FPG (mmol/L)“ sowie dem „Anteil Patienten mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation“ zu Woche 24 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Jedoch wird unter der Behandlung mit Dapagliflozin eine geringe Abnahme bzw. eine Stabilisierung des HbA1c beobachtet, währenddessen es unter der Behandlung mit Placebo zu einem leichten Anstieg des HbA1c kommt. Für die Zeitpunkte zu Woche 4 (ΔLS-Mean [95 %-KI]: -0,53 [-0,86; -0,20], p = 0,003) und Woche 8 (ΔLS-Mean [95 %-KI]: -0,67 [-1,24; -0,11], p = 0,020) zeigte sich hinsichtlich der HbA1c-Senkung ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin. Dieser Behandlungsvorteil bleibt während des gesamten Studienverlaufs (Woche 4 bis Woche 24) auf einem gleichbleibenden absoluten, jedoch nicht signifikantem Niveau bestehen.

Dies stützt den Behandlungsvorteil unter Dapagliflozin, der auch bereits bei den Erwachsenen mit T2DM nachgewiesen wurde (18). Gestützt wird dieses Ergebnis durch die Auswertung, dass mehr Patienten zu Woche 24 im Dapagliflozin-Behandlungsarm einen HbA1c < 7 % hatten als im Placebo-Behandlungsarm.

Auch die Nüchternglukose nahm unter der Behandlung mit Dapagliflozin im Studienverlauf bis zur Woche 24 stetig ab, hingegen unter der Behandlung mit Placebo zu.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie D1690C00017 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der zu bewertenden Analysepopulation der Kinder und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren zeigen, dass Dapagliflozin gut verträglich ist. UE jeglichen Grades traten bei 62,5 % der Patienten im Placebo- und bei 75,9 % der Patienten im Dapagliflozin-Behandlungsarm auf.

Es traten keine SUE und schweren UE unter der Behandlung mit Dapagliflozin auf. Die Behandlung mit Dapagliflozin ist, im Einklang mit den Ergebnissen zu Dapagliflozin bei erwachsenen Patienten mit T2DM, sicher und gut verträglich.

Subgruppenanalysen

Für alle durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der festgelegten Subgruppenmerkmale für die jeweiligen Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität oder Nebenwirkungen identifiziert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter, wobei die Mehrheit der Fälle (ca. 90 %) auf das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) zurückzuführen sind. Durch ein verändertes Ernährungs- und Bewegungsverhalten kam es in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem Anstieg der Zahl übergewichtiger/adipöser Kinder und Jugendlichen und damit einhergehend zu einer Zunahme der T2DM Erkrankungen in dieser Population. Das Leitsymptom des T2DM ist die Hyperglykämie, der chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel. Diesem liegt eine gesteigerte Insulinresistenz der Körperzellen sowie eine unzureichende Insulinsekretion, als Konsequenz des fortschreitenden Verlustes der Betazell-masse, zu Grunde. Demnach kann bei der Betrachtung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen von einer vergleichbaren Pathogenese und einem vergleichbaren Erkrankungsbild ausgegangen werden.

Kinder und Jugendliche mit T2DM haben aufgrund des frühen Krankheitsbeginns und der entsprechend längeren Krankheitsdauer ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von T2DM assoziierten Komorbiditäten sowie mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen des T2DM stellt somit, in vergleichbarer Weise mit der Vermeidung entsprechender Folgekomplikationen bei Erwachsenen ein wesentliches Therapieziel dar. Als eine der wichtigsten therapeutischen Stellschrauben zur entsprechenden Risikoreduktion empfehlen die nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien eine möglichst konsequente Blutzuckerkontrolle.

Bezogen auf die Ergebnisse der Studie D1690C00017 konnte hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität für die Blutzuckerkontrolle zu Woche 4 (ΔLS-Mean [95 %-KI]: -0,53 [-0,86; -0,20], p = 0,003) und Woche 8 (ΔLS-Mean [95 %-KI]: -0,67 [-1,24; -0,11], p = 0,020) ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin nachgewiesen werden. Dieser Behandlungsvorteil bleibt während des Studienverlaufs bis zum Studienende auf einem gleichbleibenden, jedoch nicht signifikantem Niveau bestehen (Woche 24 ΔLS-Mean [95 %-KI] -0,56 [-1,60; 0,48], p = 0,284). Dies stützt den Behandlungs-vorteil unter Dapagliflozin, der auch bereits bei den Erwachsenen mit T2DM nachgewiesen wurde. Aufgrund der gleichgerichteten Ergebnisse zwischen den Studien bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen ist davon auszugehen, dass die bei Erwachsenen gezeigten Effekte auf die hier vorliegende Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen übertragbar sind. Aufgrund fehlender Langzeitdaten kann dieser Behandlungsvorteil zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht quantifiziert werden.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Dapagliflozin im vorliegenden AWG die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen mit T2DM, basierend auf den von AstraZeneca vorgelegten PK/PD-Daten, attestiert.

In der Gesamtschau sind die Bedingungen für die Vergleichbarkeit der beiden Patientenpopulationen bezüglich eines identischen Wirkmechanismus, eines vergleichbaren Krankheitsbildes, sowie einer vergleichbaren Pathophysiologie erfüllt und die Übertragung der Evidenz kann für die Ableitung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in der vorliegenden Indikation herangezogen werden.

Die EMA schlussfolgert hinsichtlich der Übertragbarkeit wie folgt (2): *"The MAH has justified that there are no significant differences between the paediatric and adult T2DM patients with regards to disease characteristics and pathophysiology, which supports an approval in the paediatric population granted based on extrapolation of efficacy from adults to the paediatric patients in view of similar systemic exposure and PK/PD relationship of dapagliflozin."*

In Übereinstimmung mit den Aussagen der EMA sind somit aus Sicht von AstraZeneca alle Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kindern und somit die Bedingungen für einen Evidenztransfer erfüllt.

Mit Dapagliflozin liegt für die vulnerable Population der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit T2DM eine neue relevante Therapieoption vor, die den ungedeckten therapeutischen Bedarf für neue orale medikamentöse Therapieoptionen decken kann.

Im Einklang mit früheren Bewertungsverfahren des G-BA zu Caplacizumab (22), Dupilumab (23, 24), Ivacaftor (25-29), Ledipasvir/Sofosbuvir (30), Lumacaftor/Ivacaftor (31), Nusinersen (32), Sofosbuvir (33) sowie Vandetanib (34) ergibt sich aus Sicht von AstraZeneca auf Grundlage des durch die EMA attestierten Evidenztransfers von Erwachsenen mit T2DM auf die hier zu bewertende Zielpopulation der Kinder und Jugendliche mit T2DM ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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.

Fragestellung

Ziel dieses Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens des hochselektiven SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM. Bei dem vorliegenden AWG handelt es sich um eine Indikationserweiterung von Dapagliflozin für die pädiatrische Population der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit T2DM. Der Wirkstoff wurde erstmals im Jahr 2012 in der EU zur Behandlung von Erwachsenen mit T2DM zugelassen. In den folgenden Jahren erfolgten für Dapagliflozin die Zulassungserweiterungen zur Behandlung von Erwachsenen mit HFrEF (2020) sowie zur Behandlung von Erwachsenen mit CKD (2021).

Im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses wurde der medizinische Nutzen in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM durch die EMA festgestellt.

Population

Dapagliflozin ist zugelassen für die Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren und älter.

Der G-BA hat in seiner Niederschrift vom 02.06.2021 darauf hingewiesen, dass aufgrund der bestehenden Zulassung von Dapagliflozin für die Behandlung erwachsener Patienten mit T2DM, bei einer Indikationserweiterung, für Patienten ab einem Alter von 10 Jahren oder älter, nur die Population der Kinder und Jugendlichen ab 10 Jahren bis 17 Jahre für die Nutzenbewertung relevant ist. Daher stellen Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren bis 17 Jahre die zu bewertende Analysepopulation für das vorliegende Dossier dar.

Intervention

Die empfohlene Dosis von Dapagliflozin zur Behandlung des unzureichend kontrolliertem T2DM von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren und älter beträgt 10 mg, die oral und einmal täglich in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung (35):

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM eingenommen wird.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde im Beratungsgespräch vom 04.05.2021 die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende AWG festgelegt (1):

a) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin aufweisen

- Humaninsulin

b) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

- Humaninsulin + Metformin
- Humaninsulin allein, bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation

c) Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

- Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

Dazu gibt der G-BA den Hinweis, dass die Optimierung des Humaninsulinregimes als konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) oder intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patienten erfolgen soll und die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels im Rahmen der ICT nicht regelhaft indiziert ist. Der G-BA weist zudem darauf hin, dass mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des T2DM (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathien, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell zu behandeln sind.

AstraZeneca folgt der Aufteilung der Patientenpopulation durch den G-BA nicht, da im vorliegendem AWG zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM grundsätzlich nur eine limitierte Auswahl an zugelassenen Wirkstoffen zur Verfügung steht. Hierzu zählen insbesondere Metformin und Insulin, deren Einsatz patientenindividuell, in Abhängigkeit von der Erkrankungs- und folglich Therapiesituation, in Form von Metformin oder Insulin, alleiniger Insulingabe bei Metformin-Unverträglichkeit, Kontraindikation oder unzureichender Wirksamkeit, oder Insulin ± Metformin als Kombinationstherapie erfolgt. Bei Patienten, die unzureichend kontrolliert sind, kann Insulin zweckmäßig intensiviert werden. Zudem kommt auch Liraglutid als Teil einer patientenindividuellen Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen infrage. Liraglutid kann bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM eingesetzt werden, sodass dieser Wirkstoff auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt wird. Aufgrund des weiterhin hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs der Erkrankung und einer limitierten Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten wird daher die vom G-BA genannte zVT als patientenindividuelle Therapie interpretiert und wird im Folgenden so benannt.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin erfolgt gemäß des 5. Kapitels § 5 Abs. 2 der VerfO anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte, die den Nutzendimensionen Morbidität und Nebenwirkungen zugeordnet sind (36):

- Glykämische Kontrolle
    - Veränderung des HbA1c (%)
    - Veränderung der Nüchternglukose (*fasting plasma glucose,* FPG; (mmol/L))
    - Unzureichende glykämische Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation
- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zVT wurden die Daten der Phase-3-Studie D1690C00017, einer doppelblinden, placebo-kontrollierten RCT herangezogen. Anhand dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 Jahren bis < 25 Jahren (ITT) während einer 24-wöchigen Behandlungsphase untersucht. Die sich anschließende 28-wöchige unverblindete OLE-Phase diente der Erfassung von Langzeit-Sicherheitsdaten (3-5).

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.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation[a]	Kinder und Jugendliche mit T2DM ab 10 Jahre und älter	Studienpopulation, die nicht der zugelassenen Indikation entsprechen	Gemäß Anwendungs-gebiet der Fach-information (35)
Intervention	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, p. o.) in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung • als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM.	Jegliche andere Darreichungsform, Dosierung oder Therapieschemata, die nicht der Fachinform-ation entsprechen	Dosierung gemäß Fach-information (35)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie zur Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen	abweichende Vergleichstherapie	Vom G-BA definierte zVT nach 5. Kapitel § 6 der VerfO (36)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit	Keine patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit	Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO (36)
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, nicht klinische Studien, Fallberichte, Fallserien	Gemäß 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerfO (36)
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen (37)
Publikationstyp[b]	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers

a: Dapagliflozin ist bereits für erwachsene Patienten mit T2DM zugelassen. Daher wird im vorliegenden Dossier ausschließlich die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 bis 17 Jahren berücksichtigt.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. ClinicalTrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.

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.

Zur Identifizierung von relevanten Publikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 18.10.2021), die unter Berücksichtigung der im Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung erfolgte.

Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerfO empfohlene Wong-Filter (38), sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (39). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A sowie die Ergebnisse in Abbildung 4-2 dokumentiert.

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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR https://www.clinicaltrialsregister.eu (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.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register* sowie das Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Ebenso wurden Suchen nach relevanten Treffern zum Wirkstoff Dapagliflozin in der Studienregisterdatenbank AMIce und im Clinical Data Suchportal der EMA durchgeführt. Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln vollzogen und an das jeweilige Studienregister angepasst. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B sowie die Ergebnisse der Suche in Tabelle 4-6 dokumentiert.

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 [1]. 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.

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 mittels der Suchbegriffe Dapagliflozin, Forxiga, Farxiga sowie der Synonyme Xigduo, BMS-512148 und Edistride durchsucht (Suchzeitpunkt: 20.10.2021). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B sowie die Ergebnisse der Suche in Tabelle 4-7 dokumentiert.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche und durch die Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken identifizierten Treffer wurden von zwei Personen („Bewerter“) unabhängig unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Im nachfolgenden Schritt wurden von den verbliebenen Publikationen der bibliografische Literaturrecherche der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext und bei den verbliebenen Studien aus der Suche in den Studienregistern der jeweilige Datenbankeintrag gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der relevanten Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters behoben.

Die Selektion wurde mit Hilfe der DistillerSR Systematic Review Software (Version 2.30.5) durchgeführt (https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/).

Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert und als nicht relevant eingestuft wurden, ist mit Angabe des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C abgelegt.

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der Studienregister- bzw. Studienergebnisdatenbankensuche identifiziert und als nicht relevant eingestuft wurden, ist mit Angabe des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D abgelegt.

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 Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die Studie D1690C00017. Hierzu wurden Angaben des CSR, des CSP und des SAP miteinander verglichen (3-5).

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und IQWiG (36, 40).

Die Einstufung zu den Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Für die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie D1690C00017 wurden Informationen aus dem CSR, CSP und SAP herangezogen (3-5). Anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) wurde die Studie vollumfänglich beschrieben. Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-9 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Daten der Studie D1690C00017.

Patientencharakteristika

Die folgende Tabelle 4-3 zeigt die Patientencharakteristika, die in der Studie D1690C00017 erhoben wurden.

Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika

Parameter	Statistische Maße
Allgemeine Charakteristika	
Alter (Jahre)	MW (SD) Median Min-Max
Alter (in Gruppen) ≤ 15 Jahre > 15 Jahre-< 18 Jahre	n (%)
Geschlecht Männlich Weiblich	n (%)
Körpergröße (cm)	MW (SD) Median Min-Max
Gewicht (kg)	MW (SD) Median Min-Max
BMI (kg/m$^{2)}$	MW (SD) Median Min-Max
BMI (in Gruppen) < 30 kg/m^2 ≥ 30 kg/m^2	n (%)
Abstammung Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas Asiatisch Schwarz oder Afro-Amerikanisch Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner Kaukasisch Andere	n (%)
Ethnie Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	n (%)
Geographische Region Nordamerika Lateinamerika Europa Asien/Pazifik	n (%)

Parameter	Statistische Maße
Land Ungarn Israel Mexiko Russland USA	n (%)
Erkrankungsbezogene Charakteristika	
Dauer des T2DM (Jahre)	MW (SD) Median Min-Max
Dauer des T2DM (in Gruppen) < 3 Jahre ≥ 3 Jahre - ≤ 10 Jahre > 10 Jahre	n (%)
HbA1c zu *Screening* (%)	MW (SD) Median Min-Max
HbA1c zu Baseline (%)	MW (SD) Median Min-Max
HbA1c zu Baseline (in Gruppen) < 6,5 % ≥ 6,5 % - ≤ 9 % > 9 % - ≤ 11 % > 11 %	n (%)
FPG zu *Screening* (mmol/L)	MW (SD) Median Min - Max
FPG zu Baseline (mmol/L)	MW (SD) Median Min - Max
FPG zu Baseline (in Gruppen) < 14,2 mmol/L ≥ 14,2 mmol/L	n (%)

Parameter	Statistische Maße
Renale Charakteristika	
eGFR zu *Screening* (mL/min/1,73m^2)	n (%) MW (SD) Median Min-Max
eGFR zu Baseline (mL/min/1,73 m^2)	MW (SD) Median Min-Max
eGFR zu Baseline (in Gruppen) < 60 mL/min/1,73 m^2 ≥ 60-<90 mL/min/1,73 m^2 ≥ 90-<120 mL/min/1,73 m^2 > 120 mL/min/1,73 m^2	n (%)
Angaben zu diabetischer Medikation	
Diabetische Begleitmedikation Metformin Insulin Insulin + Metformin	n (%)
Gesamttagesdosis Metformin (mg)	n (%) MW (SD) Median Min-Max
Gesamttagesdosis Insulin (Insulin-Einheiten)	n (%) MW (SD) Median Min-Max
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)	

Patientenrelevanz sowie Validität und Operationalisierung der 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. Nach § 35a SGB V wird der patientenrelevante Effekt in § 3 Absatz 1, 5. Kapitel der VerfO als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (36).

Im Folgenden werden die Endpunkte gemäß ihrer Nutzendimensionen aufgelistet sowie ihre Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung beschrieben.

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Morbidität

Folgende Endpunkte werden der Nutzendimension Morbidität zugeordnet und unter dem Endpunkt „Glykämische Kontrolle“ zusammengefasst:

- Veränderung des HbA1c (%)
- Veränderung der FPG (mmol/L)
- Unzureichende glykämische Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation

Glykämische Kontrolle

Die Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus wurden 1997 vom Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus erneuert und sind bis heute weltweit anerkannter Standard (41, 42). Gemäß der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) werden der HbA1c, die Nüchternglukose im Plasma und ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) zur Diagnosestellung des T2DM bei Erwachsenen sowie auch bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt. Der oGTT spielt für die Diagnose eine wichtige, jedoch für die glykämische Kontrolle von Diabetes-Patienten eher eine untergeordnete Rolle. Seine Durchführung in den ärztlichen Praxen ist mit einem erheblichen zeitlichen Aufwand verbunden. Darüber hinaus muss der Patient nüchtern sein, der Test nach 8-12-stündiger Nahrungskarenz durchgeführt werden sowie optimalerweise der Patient zwei Tage lang eine kohlenhydratreiche Nahrung eingenommen haben. Zudem weist der Test eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit und mäßige Reliabilität auf (43). In der Studie D1690C00017 wurde der oGTT nicht zur glykämischen Kontrolle verwendet und wird daher nicht weiter berücksichtigt.

Neben der Verwendung als diagnostische Marker, bilden die Bestimmung der FPG und des HbA1c den etablierten Goldstandard in der Diabetologie für Erwachsene aber auch für Kinder und Jugendliche und dienen der Überwachung alltäglicher Schwankungen des Blutzuckerspiegels aber auch für die langfristige Blutzuckereinstellung (44).

Veränderung des HbA1c

Das Hämoglobin (Hb) bildet im menschlichen Körper einen wichtigen Bestandteil der roten Blutkörperchen (Erythrozyten). Im Rahmen der Diagnostik von Menschen mit Diabetes wird mit Hilfe der HbA1c-Messung der prozentuale Anteil des Hb bestimmt, an den sich Zuckermoleküle (Glukose) anlagern. Das glykierte Hb oder HbA1c ist dabei das Produkt der gebundenen Glukose an das N-terminale Valin der β-Kette des Hämoglobins A1. Bei gesunden Menschen liegt der HbA1c zwischen 4-6 %, d. h. das 4-6 % des Gesamthämoglobins glykiert sind. Da Erythrozyten eine durchschnittliche Lebensdauer von max. 120 Tagen haben, gibt der HbA1c den durchschnittlichen Glukosegehalt der vergangenen 8-12 Wochen im Blut wieder, wobei die Glukosewerte der letzten 30 Tage den HbA1c am stärksten beeinflussen (45). Durch die regelmäßige und reproduzierbare Messung dieses Laborparameters wird das zentrale Ziel der Diabetes-Behandlung, eine mittel- bis langfristige Kontrolle bzw. Einstellung des Blutzucker-Spiegels, ermöglicht.

Die in Deutschland gültige S3-Leitlinie der DDG und Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter empfiehlt als individuelles Therapieziel einen normnahen HbA1c von < 7 %. Internationale Leitlinien für die pädiatrische Population – die Leitlinie der *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) (46, 47) und der *American Diabetes Association* (ADA) (48) sowie des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (49) - empfehlen ebenfalls einen Zielkorridor des HbA1c von 6,5 % bis 7 % bei der Behandlung des T2DM im Kindesalter.

Insbesondere durch das frühzeitige Einsetzen der Erkrankung in den jungen Jahren und der dementsprechend verlängerten Krankheitsdauer in Verbindung mit einem, im Vergleich zu Erwachsenen beschleunigten und progressiveren Krankheitsverlauf kommt der optimierten Blutzuckerkontrolle in der Therapie des T2DM im Kindes- und Jugendalter eine zentrale Bedeutung zu. Um dem hohen Risiko, lebenslang an mikro- und makrovaskulären diabetesbedingten Folgekomplikationen zu erkranken, entgegenzuwirken, ist das Erreichen des HbA1c-Zielkorridors für die jungen Patienten unerlässlich. Ferner ist ein stabiler und therapeutisch gut eingestellter Blutzucker für die Vermeidung von metabolischen Komplikationen wie Hypo- und Hyperglykämien essenziell und gilt als patientenrelevanter Richtwert für eine optimierte Blutzuckerkontrolle. Dabei kann das chronische Auftreten von Hypo- und Hyperglykämien negative Auswirkungen auf die neurokognitive Funktion sowie die sich noch entwickelnde Gehirnstruktur von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes haben (50, 51). Wie im Erwachsenenalter, kann auch bei Kindern und Jugendlichen ein dauerhaft pathologisch erhöhter HbA1c zu diabetes-assoziierten Folgekomplikationen wie Veränderung der Augen (Retinopathien), der Nieren (Nephropathien), Sensibilitätsveränderungen (Neuropathien) aber auch kardiovaskulären Erkrankungen führen (52, 53). Der frühe Krankheitsbeginn in den jungen Altersdekaden und die somit erheblich, im Vergleich zu Erwachsenen (Altersdiabetiker), verlängerte Krankheitsdauer beeinflussen die Akkumulation der verschiedenen Folge- bzw. Begleiterkrankungen zusätzlich negativ.

Die Langzeitdaten aus der *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) zeigen, dass eine optimierte Blutzuckereinstellung über 5 bis 7 Jahre, auch im Jugend- und jungen Erwachsenenalter, das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sowie die Sterblichkeit in den Folgejahren verringert (54, 55). Zudem belegen die über einen Zeitraum von 10 Jahren erhobenen Daten der *UK Prospective Diabetes* (UKPD)-Studie, dass T2DM-Patienten langfristig von einer Reduktion des HbA1c profitieren. Dies resultierte in einer 25 % igen Risikoreduktion der mikrovaskulären Ereignisse und in einer erheblichen Reduktion des relativen Risikos für Myokardinfarkte (15–33 %) sowie für die Gesamtmortalität (13–27 %; (56)).
Diese Langzeitkomplikationen gilt es durch eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle zu verzögern oder zu verhindern. Insgesamt hat sich im Rahmen des Studienprogramms von Dapagliflozin gezeigt, dass Dapagliflozin positive Effekte auf den HbA1c bei geringem Hypoglykämierisiko hat und gleichzeitig positive Auswirkungen auf häufige Komorbiditäten (Gewichtszunahme und systolische Hypertonie) zeigt, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei erwachsenen T2DM-Patienten assoziiert sind. Speziell im Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2019 von Dapagliflozin für die Behandlung erwachsener Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko konnte gezeigt werden, dass dieser hochselektive SGLT-2-Inhibitor den HbA1c effektiv senkt sowie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, z. B. der Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, signifikant reduziert.

Es ist davon auszugehen, dass diese Effekte auch für die pädiatrische Population übertragbar sind. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des frühen Krankheitsbeginns und der verlängerten Krankheitsdauer bei jungen T2DM-Patienten und des damit assoziierten erheblich gesteigerten Risikos für ein frühzeitiges Einsetzen von kardiovaskulären Ereignissen relevant. Bereits im Alter von 40 Jahren treten bei einem signifikanten Anteil von Typ-2-Diabetikern, in deren Kindheit sich der T2DM manifestiert hat, eine Koronare Herzkrankheit, ein Schlaganfall oder andere kardiovaskuläre Folgemanifestationen auf (47, 57-60).

Zusätzlich konnte in einer pädiatrische PK/PD-Studie (MB102091) demonstriert werden, dass der Einsatz von Dapagliflozin-Einzeldosen bei Jugendlichen mit T2DM zu ähnlichen Effekten wie bei Erwachsenen, darunter steigende Glukose-Werte im Urin, führt (10). Die erhöhte Glukose-Ausscheidung über den Urin wirkt sich positiv auf den Blutzuckerspiegel sowie auf eine graduelle Gewichtsreduktion aus. Bei der Bestimmung des HbA1c handelt es sich um einen etablierten Wirksamkeitsendpunkt in der Diabetes-Indikation, der als solcher von den regulatorischen Behörden im Rahmen der Zulassung anerkannt ist (8). Darüber hinaus wurde der HbA1c-Endpunkt vom G-BA bei Typ-1-Diabetes als valides Surrogat für das spätere Auftreten von mikrovaskulären Folgekomplikationen (Retinopathien, Nephropathien) akzeptiert (18).

Aufgrund der im Folgenden zusammengefassten Kriterien wird der HbA1c für die Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 10 Jahren als patientenrelevant erachtet (siehe auch Abschnitt 4.5.4):

- Der Krankheitsverlauf des T2DM verläuft bei der jungen vulnerablen Population schneller und progressiver und begünstigt somit das frühe Auftreten des metabolischen Syndroms, infolgedessen es zu einem verfrühten Eintreten von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen kommen kann. Weiterhinkann eine optimierte Blutzuckereinstellung die Ausprägung des Komplikationsrisikos in Form von bspw. kardiovaskulären Ereignissen positiv beeinflussen.
- Die Langzeitdaten aus dem DCCT zeigen, dass eine optimierte Blutzuckereinstellung über 5 bis 7 Jahre, auch im Jugend- und jungen Erwachsenenalter, das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sowie die Sterblichkeit in den Folgejahren verringert (54, 55).
- Ferner ist für Kinder und Jugendliche mit T2DM die Diagnosestellung als auch das Monitoring des Therapieeffektes und die damit verbundene Therapieanpassung auf die prognostischen Parameter der Blutzuckersenkung (HbA1c und FPG) limitiert. Dies verdeutlicht den Stellenwert des HbA1c in der Beurteilung des Krankheits- bzw. Therapieverlaufs und damit ihre Patientenrelevanz.
- Der Hb1Ac ist bei T1DM als Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen anerkannt und als patientenrelevanter Parameter akzeptiert (Abschnitt 4.5.4)

In der Studie D1690C00017 wird die Messung des HbA1c im Studienverlauf an Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 16 sowie Woche 24 im zuständigen Zentrallabor erhoben. Diese Messungen unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation und sind daher als valide anzusehen.

Im vorliegenden Dossier wird der HbA1c (%) auf Basis des *Paediatric Full Analysis Set* (PFAS; Hauptanalyse sowie Sensitivitätsanalyse I) bzw. des *Paediatric Per Protocol Set* (PPPS; Sensitivitätsanalyse II) ausgewertet und wie folgt operationalisiert:

- Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24
- Anteil Patienten[1] mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24

Mit Hilfe der Responderanalyse kann die klinische Relevanz der HbA1c-Senkung untermauert werden, indem gezeigt wird, wie groß der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HbA1c < 7 % ist. Dieses Vorgehen wird von der EMA in ihrem Positionspapier zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus vorgeschlagen (8) und bildet gemäß DDG das zu erreichende Therapieziel ab.

[1] Patienten, die zu Baseline einen HbA_{1c}-Wert von ≥ 7 % hatten.

Nüchternglukose im Plasma

Unter Verwendung von qualitätsgesicherten Labormethoden soll ein T2DM bei Kindern und Jugendlichen nach Grenzwerten u. a. für Nüchternglukose diagnostiziert werden. Als Schwellenwert wird dabei ein Nüchternglukose-Spiegel von ≥ 126 mg/dL gemäß S3-Leitlinie der DDG und AGPD angegeben (44). Neben der Messung des HbA1c, der zur langfristigen Blutzucker-Kontrolle herangezogen wird, können mit Hilfe der Nüchternglukose im Blut kurzfristige Schwankungen, die potenziell auf Hyper- und Hypoglykämien hinweisen, abgebildet werden.

Die Messung der FPG wird im Studienverlauf an Tag 1, Woche 4, Woche 16 sowie Woche 24 im zuständigen Zentrallabor erhoben. Diese Messungen unterliegen somit keiner subjektiven Interpretation und sind daher als valide anzusehen. Neben der Bestimmung der FPG im Zentrallabor, konnten die Studienteilnehmer ihre FPG auch selbst messen (*self-monitored blood glucose*; SMBG). Dazu wurde den Studienteilnehmern ein geeignetes Glukose-Messinstrument zur Verfügung gestellt und gebeten ihren Blutzucker-Spiegel täglich sowie bei Symptomen der Hypoglykämie zu messen. Eine stetige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist für das Management des Diabetes unerlässlich, insbesondere zur Anpassung der bestehenden Therapie. Die Häufigkeit der Messungen ist dabei von der gewählten Therapieform sowie der aktuellen Stoffwechselsituation des Patienten abhängig. Kontinuierliche Messungen können zur Unterstützung einer optimierten Diabetes-Therapie hilfreich sein (44).

Im vorliegenden Dossier wird auf Basis der im Zentrallabor gemessenen FPG der Endpunkt auf Basis des PFAS (Hauptanalyse sowie Sensitivitätsanalyse I) ausgewertet und wie folgt operationalisiert:

- Veränderung des FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24

Aufgrund der fehlenden Symptomatik wird dem HbA1c als auch der FPG in der Indikation T2DM keine Patientenrelevanz zugesprochen. Aus Sicht der AstraZeneca GmbH sind die „Veränderung des HbA1c (%)“ sowie die „Veränderung der FPG (mmol/L)“ bedeutsame patientenrelevante Endpunkte, da durch eine effektive glykämische Kontrolle langfristig schwerwiegende Folgeerkrankungen vermieden werden können (8, 44). Ferner ist für Kinder und Jugendliche mit T2DM, neben dem oGTT, sowohl die Diagnosestellung als auch das Monitoring des Therapieeffektes und die damit verbundene Therapieanpassung auf die prognostischen Parameter HbA1c und FPG limitiert. Dies verdeutlicht den Stellenwert des HbA1c sowie der FPG in der Beurteilung des Krankheits- bzw. Therapieverlaufs und damit ihre Patientenrelevanz.

Unzureichende glykämische Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation

Hyperglykämien sind häufig auftretende Ereignisse, die nicht nur das Krankheitsbild des Diabetes widerspiegeln, sondern auch mit hoher Wahrscheinlichkeit unter diabetischer Therapie auftreten. Diese Ereignisse können mit einer Ketose einhergehen und sich in der Folge zu einer diabetischen Ketoazidose (DKA) entwickeln (61, 62).

Im Verlauf der Studie war es möglich, dass Studienteilnehmer, aufgrund einer anhaltenden Hyperglykämie, unverblindet mit Insulin als Notfall-Medikation behandelt werden konnten. Dazu wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hochtitriert. Der Bedarf einer Therapieanpassung, d. h. in diesem Fall Initiierung oder Intensivierung der Insulintherapie, geht mit einer hohen Patientenrelevanz einher, da diese mit dem Fortschreiten der Erkrankung und somit einem erhöhten Risiko für Folgekomplikationen assoziiert sind. Zudem erhöht sich durch die Insulingabe die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Gewichtszunahme, was gleichzeitig die metabolische Situation der Patienten, einschließlich dem Risiko für Gefäßstörungen und diabetesbedingten Folgeerkrankungen, negativ beeinflusst. Eine Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch häufige Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine große Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar und wird daher als patientenrelevant betrachtet.

Folgende Kriterien waren für die Initiierung einer Notfall-Behandlung definiert (Tabelle 4-10):

a) Tag 1 Visite bis einschließlich Visite in Woche 24

- Selbstgemessene FPG von > 13,3 mmol/L (240 mg/dL) an drei aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von einer vom Zentrallabor bestätigenden FPG oder einmaliger im Zentrallabor gemessener FPG, gefolgt von einer im Zentrallabor bestätigten FPG

b) nach Visite in Woche 24 bis zu und nicht einschließlich Visite in Woche 52

- Selbstgemessene FPG > 10 mmol/L (180 mg/dL) an drei aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von einer vom Zentrallabor bestätigenden FPG oder einmaliger im Zentrallabor gemessener FPG, gefolgt von einer im Zentrallabor bestätigten FPG oder einem HbA1c > 8 %.

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt auf Basis des PFAS ausgewertet und wie folgt operationalisiert:

- Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation während der 24-wöchigen Behandlungsphase

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie D1690C00017 (NCT02725593) wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Gemäß 5. Kapitel § 3 Absatz 1 der VerfO des G-BA stellt ein patientenrelevanter, therapeutischer Effekt auch die Verringerung von Nebenwirkungen dar. Neben erwünschten Effekten können Arzneimittel auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper ausüben, wobei die Bedeutung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von deren Schwere, Häufigkeit und Reversibilität abhängig ist. Die Verringerung von unerwünschten Wirkungen ist ein wichtiger Aspekt der therapiebedingten *Morbidität* und ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt. Neben dem eigentlichen Auftreten der UE sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch aus weiteren Gründen patientenrelevant: Zum einen kann ihr Auftreten zu einer Veränderung der ursprünglich gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Zum anderen können unerwünschte Arzneimittelwirkungen die *Compliance* vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren. Ebenso können Sie in Abhängigkeit von Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten beeinträchtigen. Aus ökonomischer Sicht sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. deren Behandlung darüber hinaus mit einem erhöhten Ressourcenverbrauch verbunden.

Die Erhebung der Unerwünschten Ereignisse erfolgte während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Diese umfassen alle Ereignisse mit einem ab Tag 1 (d. h. Datum der Randomisierung) der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase bis einschließlich Tag 4 (UE) bzw. Tag 30 (SUE) nach dem letzten Dosierungsdatum dieser Behandlungsphase, dem letzten Datum dieser Behandlungsphase (Datum der Visiten) oder dem Datum des Beginns der 28-wöchigen OLE-Phase, je nachdem, was zuerst eintritt. Zudem wurden UE während der 28-wöchigen OLE-Phase sowie der 4-wöchigen Follow-up-Phase erfasst. Alle UE, die während des Screenings und innerhalb von 28 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation auftreten, müssen erfasst werden. Die Klassifizierung der UE nach *system organ class* (SOC) sowie *preferred term* (PT) erfolgt nach MedDRA Version 22.1.

Im vorliegenden Dossier werden Gesamtraten sowie Detaildarstellungen zu UE auf Basis des PFAS, die während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erfasst und wie folgt dargestellt:

- Gesamtraten
  - Unerwünschte Ereignisse (zusätzlich differenziert nach nicht-schwer, schwerwiegend, schwer)
  - UE, die zum Abbruch führten
  - UE, die zum Tod führten
  - UE von besonderem Interesse (zusätzlich differenziert nach nicht-schwer, schwerwiegend, schwer)
  - UE, SUE und schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

- Detaildarstellungen für UE nach SOC und PT
  - UE, die bei mind. 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind

- SUE, die bei mind. 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE, die bei mind. 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die bei mind. 10 Patienten und bei mind. 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Studienabbruch führten (Abbruchgründe werden deskriptiv dargestellt)

Ein **UE** ist definiert als jedes neue unerwünschtes medizinisches Ereignis oder die Verschlimmerung eines bereits bestehenden medizinischen Ereignisses/Zustandes bei einem Studienteilnehmer, dem ein Studienmedikament verabreicht wurde, und das nicht zwangsläufig mit dieser Behandlung in einem kausalen Zusammenhang steht. Ein UE kann jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder Erkrankung sein, das zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments verbunden ist, unabhängig davon, ob es im kausalen Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend betrachtet wird. Der kausale Zusammenhang mit dem Studienmedikament wird von einem Arzt bestimmt und sollte zur Beurteilung aller UE herangezogen werden.

Unerwünschte Ereignisse können spontan berichtet oder während einer offenen Befragung, Untersuchung oder Bewertung eines Studienteilnehmers eruiert werden. Um Verzerrungen zu vermeiden, sollten Studienteilnehmer nicht nach dem spezifischen Auftreten einer oder mehrerer UE befragt werden.

Ein **schwerwiegendes UE (SUE)** ist jedes UE, das bei jeglicher Einnahme entweder:

- zum Tod führt.
- lebensbedrohlich ist; definiert als ein Ereignis, bei dem der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr war; es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerwiegender wäre.
- einen stationären Krankenhausaufenthalt erfordert (Kriterien siehe CSR (3)) oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts verursacht.
- zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität führt.
- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler ist.
- ein wichtiges medizinisches Ereignis ist; definiert als ein medizinisches Ereignis, das möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führt, aber nach angemessenem medizinischem und wissenschaftlichem Urteilsvermögen den Studienteilnehmer gefährdet oder einen Eingriff (z. B. medizinisch, chirurgisch), um eines der anderen in den genannten schwerwiegenden Ergebnissen zu verhindern (z. B. für solche Ereignisse sind u. a. eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause wegen eines allergischen Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Konvulsionen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen). Mögliche arzneimittelinduzierte Leberschäden (*drug-induced liver injury*, DILI) werden ebenfalls als ein wichtiges medizinisches Ereignis betrachtet.

Obwohl Schwangerschaft, Überdosierung, Krebs und potenzielle DILI nicht immer schwerwiegend im Sinne der gesetzlichen Definition sind, müssen diese Ereignisse als SAEs behandelt werden.

Es muss zwischen schwerwiegenden und schweren UE unterschieden werden. Der Schweregrad ist ein Maß für die Intensität des Ereignisses, während die Schwere eines UE (schwerwiegendes UE) gemäß der genannten Kriterien definiert ist.

UE, die zum Therapieabbruch führten, sind jegliche UE aufgrund derer ein Studienteilnehmer nicht weiter die Studienmedikation einnimmt.

UE, die zum Tod führten, sind jegliche UE aufgrund derer ein Studienteilnehmer verstirbt.

Als **UE von besonderem Interesse** (UESI) waren gemäß Studienunterlagen folgende Ereignisse definiert und werden differenziert nach Schweregrad (nicht-schwer, schwer und schwerwiegend) dargestellt:

- Hepatische UE
  - DILI, erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie Alanin-Aminotransferase (ALT)-Spiegel mit oder ohne Bilirubinerhöhung
- DKA
- Hypoglykämien

Die DILI- und DKA-Ereignisse wurden mit Hilfe von unabhängigen Beurteilungskommissionen, die gegenüber den Studienteilnehmer verblindet waren, klassifiziert (siehe CSR (3)).

Hypoglykämien werden nach den ADA-Kriterien wie folgt kategorisiert (63):

- *Schwere Hypoglykämien*: Ereignis, dass die Hilfe einer anderen Person zur Einnahme von Kohlenhydraten, der Injektion von Glukagon (Notfallset) oder für andere Notfallmaßnahmen notwendig macht. Dieses Ereignis kann mit einer Neuroglykopenie verbunden sein, die einen Krampfanfall oder Koma auslöst.
- *Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie*: Ereignis mit typischen Symptomen einer Hypoglykämie, und einer gemessenen Glukosekonzentration von ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) im Plasma.
- *Asymptomatische Hypoglykämie*: Ereignis mit einer gemessenen Glukosekonzentration von ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) im Plasma, ohne typische Symptome einer Hypoglykämie.
- *Mögliche symptomatische Hypoglykämie*: Ereignis, bei dem Symptome einer Hypoglykämie nicht von einer Glukosebestimmung im Plasma begleitet wird, aber vermutlich durch eine Glukosekonzentration von ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) im Plasma verursacht wurde.

- *Relative Hypoglykämie*: Ereignis, bei dem die Person mit Diabetes über eines der typischen Symptome einer Hypoglykämie berichtet und diese als Hinweis auf eine Hypoglykämie interpretiert werden, jedoch die gemessene Glukosekonzentration > 70 mg/dL(3,9 mmol/L) im Plasma liegt.

Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien, asymptomatische Hypoglykämien sowie relative Hypoglykämien werden dem Schweregrad nicht-schwere UESI „Hypoglykämien“ zugeordnet.

Zu den typischen Symptomen einer Hypoglykämie gehören:

- Schwindelgefühl
- innere Unruhe und Reizbarkeit
- plötzliches Schwitzen (Kaltschweißigkeit)
- Zittern
- Hautblässe
- Herzrasen und Blutdruckanstieg
- Heißhunger, manchmal auch Übelkeit und Erbrechen.

Darüber hinaus können die folgenden neurologischen Symptome infolge einer Hypoglykämie auftreten:

- Kopfschmerzen
- Müdigkeit und Kraftlosigkeit
- Konzentrationsstörungen und Desorientiertheit
- Sprachstörungen
- Missempfindungen, selten sogar Lähmungserscheinungen
- Bewusstlosigkeit, Ohnmacht
- Krampfanfälle
- Koordinationsprobleme

Zusätzlich wurden in der Studie Hypoglykämien nach den ISPAD-Kriterien für Personen < 18 Jahre erhoben. Da die Klassifizierung der Hypoglykämien nach den ISPAD-Kriterien bereits durch die ADA-Kriterien abgedeckt ist, wird auf deren zusätzliche Darstellung im Dossier verzichtet.

Für die Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE werden zusätzlich Analysen durchgeführt, bei denen die folgenden **erkrankungsbezogene Ereignisse** unberücksichtigt bleiben:

- Hyperglykämie
- Polydipsie
- Dysurie
- Pollakisurie
- Polyurie
- Mikroalbuminurie
- Albumin im Urin
- Glukose im Urin

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

Spezifische Methodik

Analyse Sets

Das *Full Analysis Set* (FAS) umfasst alle Studienteilnehmer, die mittels *Interactive Web/Voice Response System* (IXRS) randomisiert und somit einem Behandlungsarm zugewiesen worden. Es entspricht somit der ITT. Bei Anwendung des FAS, werden die Studienteilnehmer in dem Behandlungsarm ausgewertet, in dem Sie zu Beginn der 24-wöchigen Behandlungsphase randomisiert wurden, auch wenn Sie tatsächlich eine andere Behandlung erhalten haben.

Da Dapagliflozin bereits für erwachsene Patienten mit T2DM zugelassen ist, stellt die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren für das vorliegende Dossier die zu bewertende Analysepopulation dar. Diese wird im Folgenden als PFAS bezeichnet.

Das *Per Protocol Set* (PPS) ist eine Teilpopulation des FAS und schließt alle randomisierten Studienteilnehmer aus, die eine relevante Protokollverletzung hatten. Als relevante Protokollverletzung gemäß SAP waren Abweichungen vom Protokoll definiert, die potenziell die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse beeinträchtigen können. Wenn mehr als 10 % der Studienteilnehmer in jedem Behandlungsarm relevante Protokollverletzungen aufwiesen, war eine Sensitivitätsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunktes auf Basis der PP-Population festgelegt.

Die Teilpopulation des PFAS, unter Ausschluss der Patienten, die eine relevante Protokollverletzung im Studienverlauf hatten, wird im Folgenden als PPPS bezeichnet. Die PPPS wird als Analysepopulation für die Sensitivitätsanalyse II verwendet.

Das *Treated Subject Set (TSS)* (auch *Safety Analysis Set* (SAS)) umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Behandlungsphase erhalten haben.

Die Patienten des FAS entsprechen den Patienten des TSS/SAS, sodass die Auswertung zu den Nebenwirkungen für die Population der 10- bis 17-jährigen auf Basis des PFAS erfolgt.

Statistische Auswertung der Endpunkte

Die Methodik zu den statischen Analysen der Studie D1690C00017 wird in einem SAP dokumentiert (64).

Die Ergebnisse der beschriebenen Endpunkte der Studie D1690C00017 werden anhand der entsprechenden Effektschätzer, der 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und der p-Werte dargestellt. Es wird ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet, sodass alle Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 signifikant sind.

Binäre Analysen

Daten zu binären Endpunkten bzw. kategoriellen Endpunkten werden durch die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten mit dem Ereignis sowie das OR, RR und 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.

Für die Ergebnisse zu binären Analysen werden die absoluten Zahlen sowie die prozentualen Anteile der Patienten mit Ereignis dargestellt. Für den Vergleich zwischen Dapagliflozin und der zVT werden die Effektschätzer OR, RR und ARR mit korrespondierendem 95 %-KI und dem p-Wert präsentiert.

P-Werte der binären Endpunkte basieren auf dem exakten *Fisher´s* Test. Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet. Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels Chan-Zhang-Methode dargestellt.

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.

Kontinuierliche Analysen

Für die Ergebnisse zu kontinuierlichen Analysen werden die MW und die SD dargestellt.

Die Veränderung von Baseline zu einem bestimmten Zeitpunkt während der 24-wöchigen Behandlungsperiode wird wie folgt berechnet:

$$C_{Woche\ x} = M_{Woche\ x} - M_{Baseline}$$

$C_{Woche\ x}$ ist die Veränderung von Baseline zu Woche x. $M_{Woche\ x\ bzw.}$ $M_{Baseline}$ geben die Messungen zu Woche x bzw. zu Baseline an.

Die Analyse kontinuierlicher Endpunkte erfolgte Visiten-basiert und wird mittels eines Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) berechnet. Dabei werden fixe Effekte für Behandlung, Woche, die Interaktion zwischen Behandlung und Woche und Kovariaten für Baseline-Messung und die Interaktion von Baseline und Woche verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet, um die Variabilität innerhalb eines Patienten zu berücksichtigen. Die Freiheitsgrade im Nenner werden nach der *Kenward-Roger*-Methode berechnet.

Mit Hilfe des beschriebenen Modells werden LS-Means und SE für jeden Behandlungsarm sowie für den Behandlungsunterschied pro Visite (ΔLS-Mean) zusammen mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. Darüber hinaus werden p-Werte für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen angegeben.

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 [1] 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.

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 [2] 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 [3] 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.

[1] 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.
[2] 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.
[3] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine RCT im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Sensitivitätsanalyse I – Notwendigkeit einer Notfall-Medikation oder Absetzen der Studienmedikation

Es erfolgt zusätzlich eine Auswertung der Veränderung des HbA1c sowie der Veränderung der FPG zu Woche 24 unter Ausschluss der Messungen von Patienten, bei denen während der Studie die Einnahme einer Notfall-Medikation oder das Absetzen der Studienmedikation notwendig war. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Auswertung auf Basis des PFAS (Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Endpunkte „Veränderung des HbA1c (%) zu Woche 24“ und „Veränderung der FPG (mmol/L) zu Woche 24“ wurde die Sensitivitätsanalyse I durchgeführt.

Sensitivitätsanalyse II – Protokollverletzungen

Sofern mehr als 10 % der Studienteilnehmer in jedem Behandlungsarm eine Protokollverletzung aufwiesen, soll gemäß SAP zusätzlich eine Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes „Veränderung des HbA1c (%) zu Woche 24“ auf Basis der PP-Population, ausgewertet werden. Im vorliegenden Dossier entspricht die Population, unter Ausschluss der Patienten mit Protokollverletzung, dem PPPS (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.2 präsentiert.

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.

Mit Hilfe von Subgruppenanalysen und gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG sollen in kontrollierten Studien potenzielle Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests identifiziert werden (40).

A priori waren die folgenden Subgruppen definiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (Kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)
- HbA1c zu Baseline (< 8 % vs. ≥ 8 %)
- Hintergrundtherapie (Metformin vs. Insulin ± Metformin)

Folgende Subgruppen wurden *post-hoc* erhoben:

- Alter (≤15 Jahre vs. > 15 Jahre und <18 Jahre)
- Geographische Region (Europa vs. Nicht-Europa)
    - Das Subgruppenmerkmal Europa umfasst zusätzlich Patienten aus Israel und dem asiatischen Teil Russlands.
- BMI (< 30 kg/m^2 vs. ≥30 kg/m^2)

Die genannten Subgruppenanalysen beinhalten die vom G-BA geforderten Auswertungen nach Geschlecht, Alter und Region. Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand der Merkmale Hintergrundtherapie sowie HbA1c zu Baseline überprüft. Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers Version 6 sind Effektmodifikationen, bei deren Subgruppenanalysen weniger als 10 Studienteilnehmer einfließen, nicht abschätzbar und werden daher nicht durchgeführt (40). Die Methodik der Subgruppenanalysen zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten erfolgt analog zu den Hauptanalysen der entsprechenden Endpunkte. 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 in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Die Ergebnisse der nicht signifikanten Subgruppenanalysen zu den einzelnen Endpunkten sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international 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 Analysemethode darstellen[1]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[2] 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)[3] und Rücker (2012)[4] 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[5].

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[6, 7, 8]

[1] 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.
[2] 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.
[3] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[4] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[5] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[6] 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.
[7] 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
[8] 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.*

- *Genaue 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	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
D1690C00017 (MB102-138; NCT02725593)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen + 28 Wochen Langzeitsicher-heit	a) SoC + Dapagliflozin a) SoC + Placebo
D1680C00019 (NCT03199053)	nein	ja	laufend	26 Wochen	a) SoC + Dapagliflozin b) SoC + Saxagliptin c) SoC + Placebo
D1690C00016 (MB102-091; NCT01525238)	ja	ja	abgeschlossen	3 Tage	a) SoC + Dapagliflozin 2,5 mg b) SoC + Dapagliflozin 5 mg c) SoC + Dapagliflozin 10 mg
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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: 20.10.2021

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
D16980C00019 (NCT03199053)	Laufende Studie
D1690C00016 (NCT01525238)	Studiendauer zu kurz
Alle verwendeten Abkürzungen werden 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.

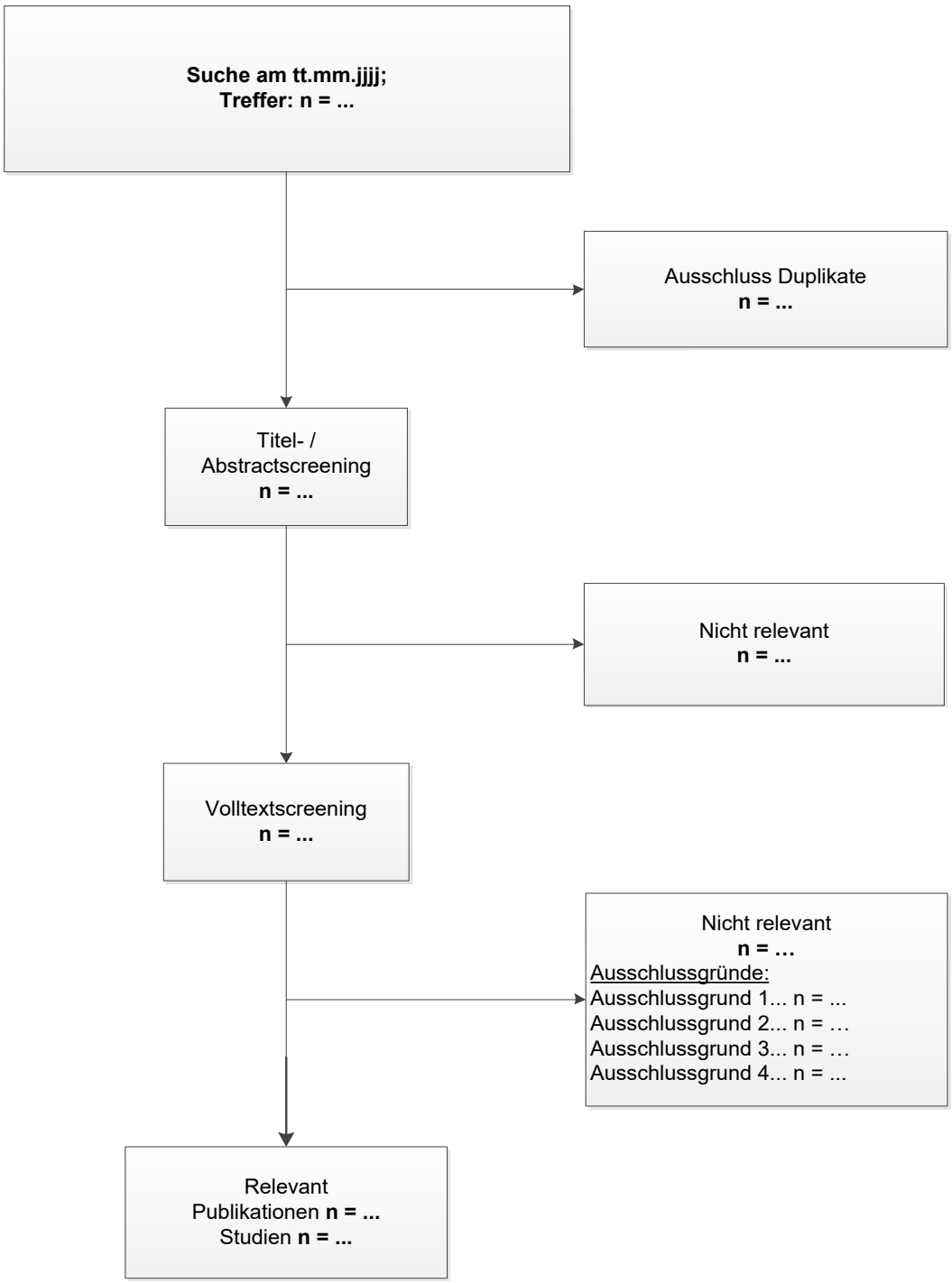


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

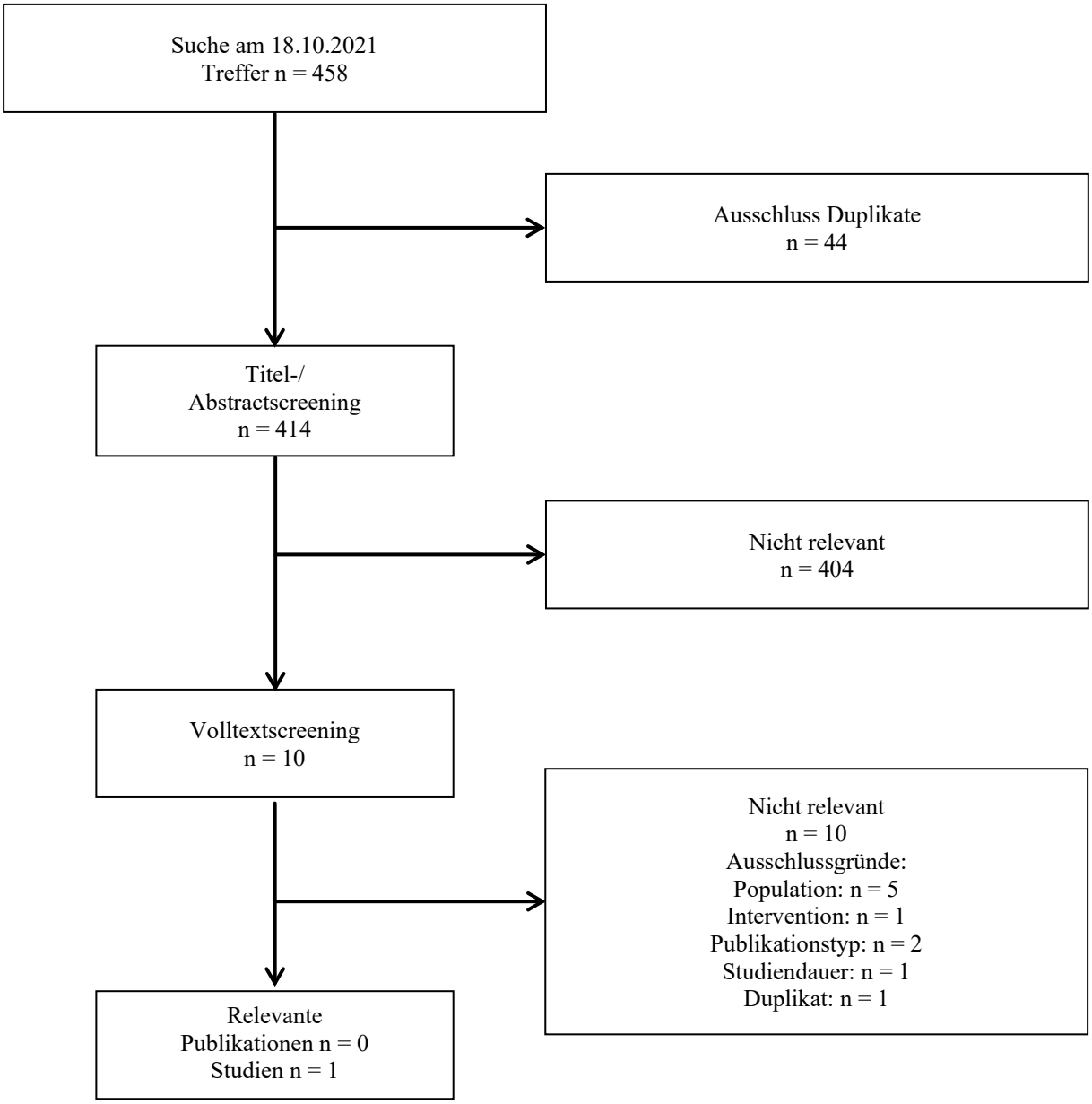


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 18.10.2021. Bei der Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in *Cochrane Central Register of Controlled Trials* wurden insgesamt 458 Treffer identifiziert, wobei 44 Duplikate waren. Zunächst wurden die verbliebenen Treffer (n = 414) nach Titel und Abstract gemäß der in Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Somit konnten 404 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. Zur Bewertung der übrigen Treffer wurden die Volltexte gesichtet und schließlich weitere 10 Treffer ausgeschlossen.

In der bibliografischen Literaturrecherche wurde keine Publikation zu einer randomisierten und kontrollierten Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß der in Tabelle 4-2 definierten Kriterien identifiziert.

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 Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
D1690C00017	ClinicalTrials.gov: NCT02725593 (65) EU Clinical Trials Register: 2015-005041-31 (66) ICTRP Search Portal: 2015-005041-31 (67)	ja	nein	abgeschlossen

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 verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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: 18.10.2021

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[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Bei der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Stand der Information: 20.10.2021

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[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
D1690C00017	ja	ja	nein	ja (3)	ClinicalTrials.gov: NCT02725593 (65) EU Clinical Trials Register: 2015-005041-31 (66) ICTRP Search Portal: 2015-005041-31 (67)	nein

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.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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.

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**
D1690C00017	multizentrisch, RCT, doppelblind, parallel, placebo-kontrolliert	Kinder und Jugendliche (10 - 24 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2	24-wöchige Behandlungsphase • Dapagliflozin + SoC (n=39) • SoC + Placebo (n=33) 28-wöchige OLE-Phase • Dapagliflozin + SoC (n=60)	• *Screening* Woche -12 bis Woche -8 • Lead-In Phase Woche -4 bis Tag 1 • 24-wöchige Behandlungsphase (*short term period)* • 28-wöchige OLE-Phase • 4-wöchige *Follow-up* Phase	Ungarn, Israel, Mexiko, Rumänien, Russland, UK, USA 6/2016 – 04/2020	Primärer Endpunkt • Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte • Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24 • Anteil Patienten mit einem HbA1c von ≥ 7 % zu Baseline, die einen HbA1c von < 7 % zu Woche 24 erreichten • Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation während der 24-wöchigen Behandlungsphase • UE Explorative Endpunkte • PK
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3-5)						

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

Studie	**Dapagliflozin + SoC**	**Placebo + SoC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
D1690C00017	Dapagliflozin 10 mg (p.o.), einmal täglich plus SoC	Dapagliflozin-passendes Placebo (p.o.), einmal täglich plus SoC	Es wurde erwartet, dass alle Studienteilnehmer eine bestehende Hintergrundtherapie (SoC) Metformin (IR oder XR) und/oder Insulin als stabile Dosierung einnahmen. ***Behandlungen während der verschiedenen Phasen der Studie*** <u>*Lead-In* Phase</u> Alle Studienteilnehmer nahmen Dapagliflozin-passendes Placebo einmal täglich oral ein. <u>24-wöchige Behandlungsphase</u> Die Studienteilnehmer wurden 1:1 in die Behandlungsarme Dapagliflozin und Placebo, stratifiziert nach Geschlecht, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre und ≤ 15 Jahre vs. > 15 Jahre bis < 18 Jahre) und Begleitmedikation (Metformin oder Insulin + Metformin) und erhielten die Ihnen zugeteilte Studienmedikation für 24 Wochen. Nach Beendigung der 24-wöchigen Behandlungsphase waren Patienten berechtigt an einer 28-wöchigen OLE-Phase[a] teilzunehmen. Für die gesamte Dauer der OLE-Phase bekamen alle Studienteilnehmer, die in diese Phase übergetreten sind, 10 mg Dapagliflozin. <u>4-wöchige *Follow-up* Phase</u> Im Anschluss an die OLE-Phase erfolgte ein 4-wöchiges *Follow-up,* in dem die Studienteilnehmer keine Studien-medikation mehr erhielten. Diese Phase wurden durch ein abschließendes Telefongespräch zur Beurteilung von Unerwünschten Ereignissen beendet. Ein Heruntertitrieren des verblindeten Studienmedikaments und/oder des Metformins ist zu keinem Zeitpunkt während der Studie erlaubt. Studienteilnehmer, die mit Insulin behandelt werden und bei denen mehrere oder schwere Hypoglykämie-Episoden auftreten, können die Insulinbehandlung während der Studie heruntertitrieren.

			Notfall-Medikation Im Verlauf der Studie war es möglich, dass Studienteilnehmer aufgrund einer anhaltenden Hyperglykämie unverblindet mit Insulin als Notfall-Medikation behandelt werden mussten Im Notfall wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hochtitriert. Folgende Kriterien waren für die Initiierung einer Notfall-Behandlung definiert: a) Tag 1 Visite bis einschließlich Visite in Woche 24 - FPG > 13,3 mmol/L (240 mg/dL) basierend auf SMBG-Messung an drei aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von einem bestätigender FPG (Zentral-labor) oder einmaligen FPG (Zentrallabor), gefolgt von einer bestätigten FPG (Zentrallabor) b) nach Visite in Woche 24 bis zu und nicht einschließlich der Visite in Woche 52 - FPG > 10 mmol/L (180 mg/dL) basierend auf SMBG-Messung an drei aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von einer bestätigenden FPG (Zentral-labor)- oder einmaliger FPG (Zentrallabor), gefolgt von einer bestätigten FPG (Zentrallabor) oder HbA1c > 8 % Studienteilnehmer erhielten bei folgenden Szenarien eine Notfall-Medikation: • Studienteilnehmer mit einem selbst gemessenen Blutzuckerwert (SMBG FPG), der das Kriterium zur Initiierung einer Notfall-Behandlung zu einem Zeitpunkt erfüllt, wurden angewiesen, die FPG-Messungen an zwei weiteren aufeinanderfolgenden Tagen zu wiederholen. Sofern alle drei Werte das relevante Kriterium zur Initiierung einer Notfall-Behandlung erfüllten, mussten die Studienteilnehmer für einen Folgetermin (innerhalb von ein bis fünf Tagen) ins Studienzentrum bestellt werden, um einen FPG vom Zentrallabor zu erhalten und eine Überprüfung der Glukose-Messwerte durchzuführen. Wenn die FPG vom Zentrallabor das Kriterium erfüllt, erhielt der Studienteilnehmer die Notfall-Medikation.

Studie	**Dapagliflozin + SoC**	**Placebo + SoC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			• Studienteilnehmer mit einer FPG (Zentrallabor), der das Kriterium zur Initiierung einer Notfall-Behandlung zu einem Zeitpunkt erfüllt, mussten für einen Folgetermin (innerhalb von drei bis fünf Tagen) zum Studienzentrum bestellt werden, um eine FPG vom Zentrallabor zu erhalten und eine Überprüfung der Glukose-Messwerte durchzuführen. Wenn die zweite FPG vom Zentrallabor das Kriterium erfüllt, erhielt der Studienteilnehmer die Notfall-Medikation. • Studienteilnehmer mit einem HbA1c (Zentrallabor), der das Kriterium zur Initiierung einer Notfall-Behandlung während der OLE-Phase erfüllt, erhielten die Notfall-Medikation.
a: Diese Studienphase dient der Überwachung der Sicherheit mit Dapagliflozin. Da es sich dabei um eine offene, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studienphase handelt, werden diese Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3-5)			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie	**D1690C00017 - PFAS**	
	Dapagliflozin + SoC (N = 29)	**Placebo + SoC (N = 24)**
Allgemeine Charakteristika		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	14,60 (2,0)	14,40 (2,3)
Median	14,0	14,5
Min–Max	11,0–17,0	11,0–17,0
Alter (in Gruppen), n (%)		
≤ 15 Jahre	16 (55,2)	14 (58,3)
> 15 Jahre< 18 Jahre	13 (44,8)	10 (41,7)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	12 (41,4)	9 (37,5)
Weiblich	17 (58,6)	15 (62,5)
Körpergröße (cm)		
MW (SD)	166,68 (9,44)	162,05 (11,39)
Median	167,7	164,2
Min–Max	137,0–182,0	141,0–182,0
Gewicht (kg)		
MW (SD)	83,10 (22,78)	94,57 (36,26)
Median	78,80	90,85
Min–Max	41,6–145,0	31,2–165,2
BMI (kg/m²), n (%)		
MW (SD)	29,70 (7,0)	34,90 (9,9)
Median	29,7	32,7
Min–Max	17,0–51,0	14,0–50,0
BMI (in Gruppen), n (%)		
< 30 kg/m²	15 (51,7)	7 (29,2)
≥ 30 kg/m²	14 (48,3)	17 (70,8)

Studie	D1690C00017 - PFAS	
	Dapagliflozin + SoC (N = 29)	**Placebo + SoC (N = 24)**
Abstammung, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas	1 (3,4)	2 (8,3)
Asiatisch	0 (0,0)	1 (4,2)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	4 (13,8)	9 (37,5)
Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner	1 (3,4)	0 (0,0)
Kaukasisch	23 (79,3)	9 (37,5)
Andere	0 (0,0)	3 (12,5)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	11 (37,9)	9 (37,5)
Nicht hispanisch83,1 oder lateinamerikanisch	17 (58,6)	15 (62,5)
Geographische Region, n (%)		
Nordamerika	11 (37,9)	14 (58,3)
Lateinamerika	6 (20,7)	7 (29,2)
Europa	12 (41,4)	3 (12,5)
Asien/Pazifik	0 (0,0)	0 (0,0)
Land, n (%)		
Ungarn	2 (6,9)	0 (0,0)
Israel	7 (24,1)	2 (8,3)
Mexiko	6 (20,7)	7 (29,2)
Russland	3 (10,3)	1 (4,2)
USA	11 (37,9)	14 (58,3)
Erkrankungsbezogene Charakteristika		
Dauer des T2DM (Jahre), n (%)		
MW (SD)	2,68 (2,31)	2,52 (2,59)
Median	2,04	1,78
Min–Max	0,2–10,6	0,2–11,1
Dauer des T2DM (in Gruppen), n (%)		
< 3 Jahre	18 (62,1)	17 (70,8)
≥ 3-≤ 10 Jahre	10 (34,5)	6 (25,0)
> 10 Jahre	1 (3,4)	1 (4,2)

Studie	**D1690C00017 - PFAS**	
	Dapagliflozin + SoC (N = 29)	**Placebo + SoC (N = 24)**
HbA1c zu *Screening* (%)		
MW (SD)	7,99 (1,37)	8,10 (1,11)
Median	7,50	7,70
Min–Max	6,6–11,0	6,5–10,5
HbA1c zu Baseline (%), n (%)		
MW (SD)	7,80 (1,65)	8,05 (1,11)
Median	7,30	7,85
Min–Max	5,4–12,4	6,5–10,5
HbA1c zu Baseline (in Gruppen), n (%)		
< 6,5	5 (17,2)	0 (0,0)
≥ 6,5 und < 9	19 (65,5)	19 (79,2)
≥ 9 und ≤ 11	3 (10,3)	5 (20,8)
> 11	2 (6,9)	0 (0,0)
FPG zu *Screening* (mmol/L)		
MW (SD)	7,69 (1,94)	8,51 (2,95)
Median	7,38	7,77
Min–Max	4,8–12,2	4,7–14,1
FPG zu Baseline (mmol/L), n (%)		
MW (SD)	8,88 (3,32)	8,99 (2,68)
Median	7,33	8,66
Min–Max	5,3–16,4	4,7–14,5
FPG zu Baseline (in Gruppen), n (%)		
≤ 14,2 mmol/L	26 (98,7)	23 (95,8)
> 14,2 mmol/L	3 (10,3)	1 (4,2)
Renale Charakteristika		
eGFR zu *Screening* (mL/min/1,73 m²), n (%)		
n	28	24
MW (SD)	120,0 (24,8)	116,5 (25,4)
Median	115,5	114,0
Min–Max	84,0–171,0	82,0–175,0
eGFR zu Baseline (mL/min/1,73 m²), n (%)		
MW (SD)	119,3 (23,0)	116,6 (22,3)
Median	116,0	110,5
Min–Max	81,0–166,0	88,0–175,0

Studie	D1690C00017 - PFAS	
	Dapagliflozin + SoC (N = 29)	**Placebo + SoC (N = 24)**
eGFR zu Baseline (in Gruppen), n (%)		
< 60 mL/min/1,73 m²	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 60-< 90 mL/min/1,73 m²	3 (10,3)	2 (8,3)
≥ 90-< 120 mL/min/1,73 m²	14 (48,3)	13 (54,2)
≥ 120 mL/min/1,73 m²	12 (41,4)	9 (37,5)
Angaben zu diabetischer Medikation		
Diabetische Hintergrundmedikation, n (%)		
Metformin	11 (37,9)	14 (58,3)
Insulin	6 (20,7)	3 (12,5)
Insulin + Metformin	12 (41,4)	7 (29,2)
Gesamttagesdosis Metformin (mg)		
n	23	21
MW (SD)	1.604,3 (455,5)	1.540,5 (498,8)
Median	1.700,0	1.500,0
Min–Max	1.000,0–2.550,0	1.000,0–2.500,0
Gesamttagesdosis (Insulin-Einheiten)		
n	18	10
MW (SD)	56,6 (40,5)	62,8 (54,0)
Median	44,5	39,5
Min–Max	5,0–170,0	3,0–170,0

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse II

Studie	**D1690C00017 - PPPS**	
	Dapagliflozin + SoC (N = 25)	**Placebo + SoC (N = 17)**
Allgemeine Charakteristika		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	14,40 (2,0)	14,60 (2,3)
Median	14,0	15,0
Min–Max	11,0–17,0	11,0–17,0
Alter (in Gruppen), n (%)		
≤ 15 Jahre	14 (56,0)	10 (58,8)
> 15 Jahre< 18 Jahre	11 (44,0)	7 (41,2)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	11 (44,0)	5 (29,4)
Weiblich	14 (56,0)	12 (70,6)
Körpergröße (cm)		
MW (SD)	166,66 (9,39)	162,54 (10,96)
Median	167,7	165,40
Min–Max	137,0–182,0	141,0–182,0
Gewicht (kg)		
MW (SD)	83,07 (23,81)	93,50 (37,57)
Median	77,0	90,0
Min–Max	41,6–145,0	31,2–165,2
BMI (kg/m²), n (%)		
MW (SD)	29,7 (7,4)	34,3 (10,6)
Median	29,7	32,6
Min–Max	17,0–51,0	14,0–50,0
BMI (in Gruppen), n (%)		
< 30 kg/m²	13 (52,0)	4 (23,5)
≥ 30 kg/m²	12 (48,0)	13 (76,5)
Abstammung, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas	1 (4,0)	2 (11,8)
Asiatisch	0 (0,0)	1 (5,9)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	4 (16,0)	6 (35,3)
Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner	1 (4,0)	0 (0,0)

Studie	D1690C00017 - PPPS	
	Dapagliflozin + SoC (N = 25)	**Placebo + SoC (N = 17)**
Kaukasisch	19 (76,0)	6 (35,3)
Andere	0 (0,0)	2 (11,8)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	11 (44,0)	8 (47,1)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	13 (52,0)	9 (52,9)
Geographische Region, n (%)		
Nordamerika	10 (40,0)	9 (52,9)
Lateinamerika	6 (24,0)	6 (35,3)
Europa	9 (36,0)	2 (11,8)
Asien/Pazifik	0 (0,0)	0 (0,0)
Land, n (%)		
Ungarn	2 (8,0)	0 (0,0)
Israel	4 (16,0)	1 (5,9)
Mexiko	6 (24,0)	6 (35,3)
Russland	3 (12,0)	1 (5,9)
USA	10 (40,0)	9 (52,9)
Erkrankungsbezogene Charakteristika		
Dauer des T2DM (Jahre), n (%)		
MW (SD)	2,33 (1,67)	2,90 (2,86)
Median	2,04	1,93
Min–Max	0,2–5,6	0,2–11,1
Dauer des T2DM (in Gruppen), n (%)		
< 3 Jahre	16 (64,0)	11 (64,7)
≥ 3-≤ 10 Jahre	9 (36,0)	5 (29,4)
> 10 Jahre	0 (0,0)	1 (5,9)
HbA1c zu *Screening* (%)		
MW (SD)	7,67 (1,04)	8,15 (1,06)
Median	7,30	7,70
Min–Max	6,6–10,2	6,5–10,5
HbA1c zu Baseline (%), n (%)		
MW (SD)	7,38 (1,16)	8,10 (1,17)
Median	7,10	8,00
Min–Max	5,4–10,4	6,5–10,5

Studie	**D1690C00017 - PPPS**	
	Dapagliflozin + SoC (N = 25)	**Placebo + SoC (N = 17)**
HbA1c zu Baseline (in Gruppen), n (%)		
< 6,5	5 (20,0)	0 (0,0)
≥ 6,5 und < 9	18 (72,0)	13 (76,5)
≥ 9 und ≤ 11	2 (8,0)	4 (23,5)
> 11	0 (0,0)	0 (0,0)
FPG zu *Screening* (mmol/L)		
MW (SD)	7,39 (1,71)	8,89 (3,32)
Median	7,30	8,16
Min–Max	4,8–11,7	4,7–14,1
FPG zu Baseline (mmol/L), n (%)		
MW (SD)	8,72 (3,33)	9,03 (2,91)
Median	6,90	8,82
Min–Max	5,3–16,4	4,7–14,5
FPG zu Baseline (in Gruppen), n (%)		
≤ 14,2 mmol/L	23 (92,0)	16 (94,1)
> 14,2 mmol/L	2 (8,0)	1 (5,9)
Renale Charakteristika		
eGFR zu *Screening* (mL/min/1,73 m²), n (%)		
n	24	17
MW (SD)	117,80 (24,1)	118,20 (26,6)
Median	113,0	115,0
Min–Max	84,0–171,0	82,0–175,0
eGFR zu Baseline (mL/min/1,73 m²), n (%)		
MW (SD)	116,80 (21,70)	118,00 (20,90)
Median	116,0	116,0
Min–Max	81,0–166,0	88,0–175,0
eGFR zu Baseline (in Gruppen), n (%)		
< 60 mL/min/1,73 m²	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 60-< 90 mL/min/1,73 m²	3 (12,0)	1 (5,9)
≥ 90-< 120 mL/min/1,73 m²	13 (52,0)	9 (52,9)
≥ 120 mL/min/1,73 m²	9 (36,0)	7 (41,2)

Studie	D1690C00017 - PPPS	
	Dapagliflozin + SoC (N = 25)	**Placebo + SoC (N = 17)**
Angaben zu diabetischer Medikation		
Diabetische Hintergrundmedikation, n (%)		
Metformin	10 (40,0)	11 (64,7)
Insulin	5 (20,0)	3 (17,6)
Insulin + Metformin	10 (40,0)	3 (17,6)
Gesamttagesdosis Metformin (mg)		
n	20	14
MW (SD)	1.590,0 (488,4)	1.496,4 (494,7)
Median	1.700,0	1.387,5
Min–Max	1.000,0–2.550,0	1.000,0–2.500,0
Gesamttagesdosis (Insulin-Einheiten)		
n	15	6
MW (SD)	53,9 (43,4)	84,8 (57,3)
Median	36,0	65,5
Min–Max	5–170	35–170

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

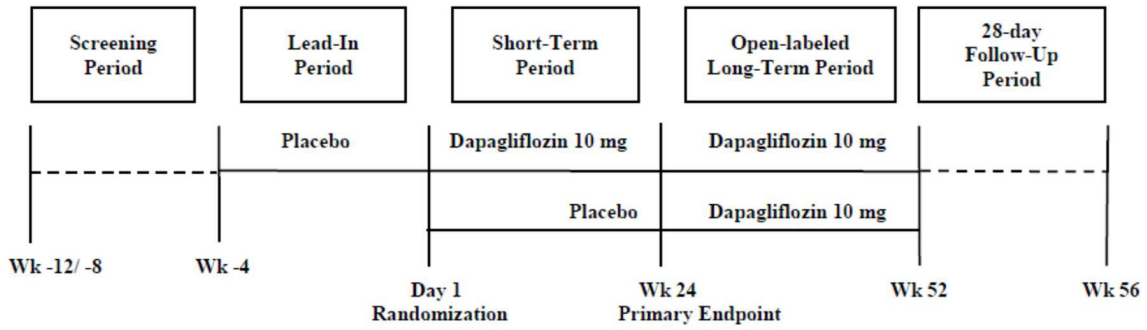
Bei der Studie D1690C00017 (NCT02725593) handelt es sich um eine randomisierte placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen (ITT; ≥ 10 Jahre und < 25 Jahre) mit T2DM untersucht, gefolgt von einer unverblindeten 28-wöchigen OLE-Phase zur Überwachung der Sicherheit von Dapagliflozin (Abbildung 4-3). Die Studie wurde von Juni 2016 bis April 2020 in den Ländern Ungarn, Mexiko, Rumänien, Russland, UK und USA durchgeführt.

Es wurden 168 potenzielle Studienteilnehmer im Alter von ≥ 10 Jahre und < 25 Jahre (ITT) mit einer bestätigten Diagnose des T2DM (gemäß WHO/ADA Kriterien) anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Eignung für die Studienteilnahme überprüft (Anhang 4-E).

Voraussetzungen waren u. a. ein HbA1c von ≥ 6,5 % und ≤ 11 % zum *Screening* sowie die Einnahme einer stabilen Dosis Metformin (Metformin IR oder XR mindestens 1000 mg täglich) über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen vor dem *Screening* oder einer stabilen Insulindosis mindestens acht Wochen vor dem *Screening* oder einer stabilen Kombination von Metformin und Insulin für mindestens acht Wochen vor dem *Screening* als bestehende Hintergrundtherapie.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit einer früheren Diagnose des T1DM oder einer monogenen Ätiologie des T2DM wie *Maturity onset diabetes of the young* (MODY), genetischen Störungen mit starker Assoziation zur Insulinresistenz/Diabetes und/oder Adipositas wie Turner-Syndrom und Prader-Willi oder sekundärem Diabetes (Steroidgebrauch, Morbus Cushing, Akromegalie). Insgesamt erfüllten 72 Studienteilnehmer die Einschlusskriterien und wurden zunächst in einer vierwöchigen *Lead-in*-Phase mit Dapagliflozin-passendem Placebo behandelt.

Anschließend wurden die Studienteilnehmer für die 24-wöchige Behandlungsphase mittels IXRS 1:1 in die Behandlungsarme Dapagliflozin (n=39) und Placebo (n=33) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte dabei anhand des Geschlechts, des Alters (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre und ≤ 15 Jahre vs. > 15 Jahre bis < 18 Jahre) und der Hintergrundtherapie (Metformin vs. Insulin vs. Insulin + Metformin).



Quelle: (3)

Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie D1690C00017 (NCT02725593)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Studienteilnehmer, die dem Dapagliflozin-Behandlungsarm zugeordnet wurden, nahmen zusätzlich zu ihrer bestehenden Hintergrundtherapie 10 mg Dapagliflozin, einmal täglich oral ein, während Studienteilnehmer, die dem Placebo-Behandlungsarm zugeordnet wurden, Dapagliflozin-passendes Placebo einmal täglich oral einnahmen.

Nach Beendigung der 24-wöchigen Behandlungsphase hatten alle Studienteilnehmer, sowohl diejenigen, die bereits mit Dapagliflozin behandelt wurden, als auch diejenigen im Placebo-Behandlungsarm, die Möglichkeit in der 28-wöchigen OLE-Phase [1] mit Dapagliflozin als Studienmedikation weiterbehandelt zu werden. Im Anschluss daran erfolgte eine vierwöchige *Follow-up*-Phase. Studienteilnehmer, die die Behandlung vorzeitig beenden mussten, wurden in einer behandlungsfreien *Follow-up*-Phase nachbeobachtet.

Als primärer Studienendpunkt wurde die Veränderung des HbA1c von Baseline zu Woche 24 ausgewertet. Weitere Endpunkte umfassten die Analysen zur Veränderung des Nüchternglukose-Spiegels von Baseline zu Woche 24, zum Anteil Patienten (HbA1c > 7 % zu Baseline), die einen HbA1c < 7 % zu Woche 24 erreichten und zum Anteil Patienten, die eine glykämische Notfallmedikation erhielten oder die Studie aufgrund von mangelnder glykämischer Kontrolle abbrachen. Zudem wurde das Auftreten von Unerwünschten Ereignissen untersucht.

Die demographischen sowie die erkrankungsbezogenen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend vergleichbar (ITT). Das mediane Alter der Studienteilnehmer war in beiden Behandlungsarmen 16 Jahre und das Verhältnis der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer betrug 40:60. Im Durchschnitt waren die Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen 3 Jahre an T2DM erkrankt.

Die Merkmale der Patientencharakteristika für die zu bewertende Analysepopulation (PFAS) der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit T2DM Alter, Geschlecht und Körpergröße waren zwischen den beiden Behandlungsarmen gleich verteilt (Tabelle 4-11). In Bezug auf das Gewicht, der Abstammung sowie der Region wurden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Das durchschnittliche Gewicht der Patienten des Placebo-Behandlungsarms (~ 95 kg) war im Vergleich zum Dapagliflozin-Behandlungsarm (~ 83 kg), höher. Dementsprechend wiesen verhältnismäßig mehr Patienten des Placebo-Behandlungsarm einen BMI ≥ 30 kg/m^2 auf. Im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm (37,5 %) war die Mehrheit der Patienten im Dapagliflozin-Behandlungsarm (79,3 %) kaukasischer Abstammung. Der Anteil der Patienten aus der Region Europa war im Dapagliflozin-Behandlungsarm (41,4 %) deutlich höher als im Placebo-Behandlungsarm (12,5 %).

[1] Die 28-wöchige OLE-Phase dient der Überwachung der Sicherheit bei der Behandlung mit Dapagliflozin. Da es sich dabei um eine offene, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studienphase handelt, werden diese Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Im Hinblick auf die erkrankungsbezogenen Charakteristika zeigte sich ein Ungleichgewicht hinsichtlich des HbA1c zu Baseline innerhalb der zu bewertende Analysepopulation der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit T2DM. Patienten des Dapagliflozin-Behandlungsarm (7,80 %) wiesen, im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm (8,05 %) einen im Durchschnitt um 0,25 % geringen HbA1c auf (Tabelle 4-11). Dieser Unterschied konnte auch in der ITT beobachtet werden, wobei er dort weniger stark ausgeprägt war (3).

In der ITT-Population nahmen ca. 44 % der Studienteilnehmer im Dapagliflozin-Behandlungsarm bzw. 61 % im Placebo-Behandlungsarm Metformin, 18 % bzw. 15 % Insulin sowie 39 % bzw. 24 % Insulin + Metformin als diabetische Hintergrundtherapie ein. In Bezug auf die diabetische Hintergrundmedikation in der zu bewertende Analysepopulation der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit T2DM erhielten 58,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm und 37,9 % der Patienten im Dapagliflozin- Behandlungsarm Metformin. Die Gesamttagesdosis Metformin war zwischen beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt (Tabelle 4-11).

Im Abgleich mit den Patientencharakteristika der ITT-Population treten keine Unterschiede hinsichtlich der Charakteristika Gewicht (~91 kg) und BMI (~32 kg/m^2) auf. Somit ist das Ungleichgewicht dieser Charakteristika in der PFAS-Population vermutlich auf den Populationszuschnitt auf die 10- bis 17-Jährigen zurückzuführen. Die Unterschiede für die Charakteristika Abstammung (kaukasisch), geographische Region (Europa) sowie HbA1c zu Baseline liegen sowohl in der ITT- als auch der Population der 10- bis 17-Jährigen gleichermaßen ausgeprägt vor.

Die in Tabelle 4-11 dargestellten Patientencharakteristika der PFAS-Population, sind mit den Charakteristika der PPPS-Population (Tabelle 4-12) vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag

Aus folgenden Gründen sind die Ergebnisse der Studie D1690C00017 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

- Die Studie fand größtenteils in Europa bzw. Nordamerika statt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab.
- Ca. 72 % der Studienteilnehmer im Dapagliflozin-Behandlungsarm bzw. ca. 49 % der Studienteilnehmer im Placebo-Behandlungsarm waren kaukasisch.
- Die Einschlusskriterien für die Studie D1690C00017 entsprechen den diagnostischen Kriterien (Diagnose des T2DM gemäß WHO/ADA Kriterien; HbA1c zum Screening ≥ 6,5 % und ≤ 11 %; FPG-Spiegel ≤ 255 mg/dL (≤ 14,2 mmol/l)) für eine Therapieempfehlung gemäß der S3-Leitlinie für Kinder und Jugendliche mit T2DM (44).

- Die Studienpopulation und die Zielpopulation sind hinsichtlich der Patientencharakteristika Geschlecht und Alter größtenteils vergleichbar. Gemäß Schober et al. 2005 und Neu et al. 2009 erkranken Mädchen häufiger, dabei variiert das Verhältnis von 1:4 bis 1:6 je nach Abstammung. Der T2DM tritt bei Jugendlichen häufig in der zweiten Lebensdekade auf. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 13,5 Jahre (68-70)
- Die Dosierung von Dapagliflozin sowie der Hintergrundtherapie während der Studie entsprechen den Angaben der Fachinformation (35).
- Die zur Beurteilung der Wirksamkeit erhobenen patientenrelevanten Endpunkte „Veränderung des HbA1c“ sowie „Veränderung der Nüchternglukose“ werden auch in der klinischen Praxis routinemäßig zur Diagnostik und zur Beurteilung des Therapieerfolges gemäß der S3-Leitlinie erhoben (44).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
D1690C00017	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie D1690C00017 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, gefolgt von einer 28-wöchigen OLE-Phase [1]. Geeignete Studienteilnehmer, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 1:1 in die Behandlungsarme Dapagliflozin und Placebo mittel IXRS randomisiert. Damit war die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet.

Für die Gewährleistung der Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals, wurde sichergestellt, dass:

- die Studienmedikation mit einer ID gekennzeichnet war, die mit dem Randomisierungscode verknüpft war.
- die Zuteilung der Studienmedikation an die Studienteilnehmer mittels Interactive Web Response System (IWRS) erfolgte.
- die Tabletten und die Verpackung der Studienmedikation Dapagliflozin bzw. des dazu passenden Placebo identisch waren.

[1] Die 28-wöchige OLE-Phase dient der Überwachung der Sicherheit bei der Behandlung mit Dapagliflozin. Da es sich dabei um eine offene, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studienphase handelt, werden diese Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Insgesamt wurden 72 Studienteilnehmer (≥ 10 Jahre bis < 25 Jahre) randomisiert (Dapagliflozin + SoC n=39; Placebo + SoC n=33) und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Dies entspricht dem FAS. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer des FAS mit einer relevanten Protokollverletzung während der Studie aus. Dies traf auf 5 Studienteilnehmer (12,8 %) im Dapagliflozin-Behandlungsarm und 7 Studienteilnehmer (21,2 %) im Placebo-Behandlungsarm zu.

Da Dapagliflozin bereits für die Behandlung von Erwachsenen mit T2DM zugelassen ist, wurde die ursprüngliche Studienpopulation, gemäß der Vorgaben des G-BA, hinsichtlich des Alters zugeschnitten. Die zu bewertende Analysepopulation umfasst folglich Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahre und wird durch die PFAS im vorliegenden Dossier abgebildet (Dapagliflozin + SoC n=29; Placebo + SoC n=24). Eine Teilpopulation des PFAS ist das PPPS, in dem Studienteilnehmer dieser Altersgruppe, die während der Studie eine relevante Protokollverletzung hatten, nicht berücksichtigt werden. 4 Studienteilnehmer (13,8 %) im Dapagliflozin-Behandlungsarm und 7 Studienteilnehmer (29,2 %) im Placebo-Behandlungsarm wiesen im Studienverlauf eine relevante Protokollverletzung auf.

Die Anzahl und Art der Protokollabweichungen waren in dieser diabetischen Population von Kindern und Jugendlichen zu erwarten. Sie weisen nicht auf ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen hin und geben somit keinen Hinweis für eine mögliche Verzerrung.

In der Studie D1690C00017 gab es keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nutzendimension/Endpunkt	Studie D1690C00017
Mortalität[a]	
Morbidität	
Glykämische Kontrolle	
▪ **Veränderung des HbA1c**	
Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24	ja
Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24[b]	ja
▪ **Veränderung der Nüchternglukose**	
Veränderung der Nüchternglukose von Baseline zu Woche 24	ja
Unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation	
Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[c]	
Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse[d, e, f]	
▪ **Gesamtraten**	
Unerwünschte Ereignisse (zusätzlich differenziert nach Schweregrad)	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten[d]	ja
UE, die zum Tod führten	ja
UE von besonderem Interesse (zusätzlich differenziert nach Schweregrad)	ja
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (zusätzlich differenziert nach Schweregrad)	ja
▪ **Detaildarstellung der UE nach SOC und PT**	
UE, die bei mind. 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind	ja
schwere UE, die bei mind.5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten	ja

a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tode führten, dokumentiert.
b: Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen HbA1c ≥ 7 % hatten.
c: Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nutzendimension/Endpunkt	Studie D1690C00017
d: SUE, die zum Therapieabbruch führten, UE; die zum Tod führten sowie SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse wurden in beiden Behandlungsarmen der Hauptanalyse (PFAS) in der Studie D1690C00017 nicht berichtet. e: Es traten keine SUESI „Hypoglykämien“, keine nicht-schweren UESI, keine schweren UESI und keine SUESI „Hepatische UE“ und keine DKA in beiden Behandlungsarmen der Hauptanalyse (PFAS) in der Studie D1690C00017 auf. f: Es traten keine SUE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einem Behandlungsarm in Hauptanalyse (PFAS) der Studie D1690C00017 auf. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 ≥ 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tode führten, dokumentiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Es traten keine Todesfälle im Dapagliflozin- oder Placebo-Arm auf.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Glykämische Kontrolle

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung der Glykämischen Kontrolle

Studie	Operationalisierung
D1690C00017	Analysepopulation Die Auswertungen der Hauptanalyse sowie der Sensitivitätsanalyse I erfolgten auf Basis des PFAS. Die Auswertung der Sensitivitätsanalyse II erfolgte auf Basis des PPPS (Abschnitt 4.2.5.2). Analyse Im vorliegenden Dossier werden zur „Glykämischen Kontrolle“ folgende Analysen dargestellt (Abschnitt 4.2.5.2): • Veränderung des HbA1c - Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24[a] - Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24 • Veränderung der Nüchternglukose[b] - Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24 • Unzureichende glykämische Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation - Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation während der 24-wöchigen Behandlungsphase Methoden *Kontinuierliche Analyse* • Zu den Erhebungszeitpunkten Baseline, Woche 4, Woche 8, Woche 16 sowie Woche 24 werden die MW pro Messzeitpunkt inkl. SD angegeben. Für die Veränderung zu Baseline werden pro Messzeitpunkt die LS-Means inkl. SE dargestellt. • Für den Vergleich zwischen Dapagliflozin und der zVT wird das ΔLS-Mean mit 95%-KI und p-Wert berechnet. • Die Analyse erfolgt mittels MMRM. *Binäre Analyse* • Es werden die absoluten Zahlen sowie die prozentualen Anteile der Patienten mit Ereignis dargestellt. • Für den Vergleich zwischen Dapagliflozin und der zVT werden das OR, RR und ARR inkl. des jeweiligen 95%-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet. • Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten Fisher´s Test. • Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet. Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels *Chan-Zhang*-Methode dargestellt.

Studie	Operationalisierung
a: Für den Endpunkt „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ erfolgte zusätzlich eine Auswertung der Daten unter Ausschluss der Messungen, die nach Einnahme einer Notfall-Medikation oder Absetzen der Studienmedikation erhoben wurden (Sensitivitätsanalyse I) sowie eine Auswertung unter Ausschluss von Studienteilnehmern, die eine Protokollverletzung im Studienverlauf hatten (Sensitivitätsanalyse II). b: Für den Endpunkt „Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24“ erfolgte zusätzlich eine Auswertung unter Ausschluss von Studienteilnehmern, die eine Protokollverletzung im Studienverlauf hatten (Sensitivitätsanalyse II). 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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Glykämische Kontrolle 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
D1690C00017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Während der 24-wöchigen Behandlungsphase sind die Studienteilnehmer sowie das Studienpersonal hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation Dapagliflozin bzw. Placebo verblindet. Für die Dauer der 24-wöchigen Behandlungsphase werden die Ergebnisse des HbA1c für den Sponsor und den Prüfarzt maskiert. Die Untersuchungen von Blut- und Urinproben wurden von einem Zentrallabor durchgeführt.

Die Auswertung zu den Endpunkten „Veränderung des HbA1c (%), Veränderung der FPG (mmol/L) sowie Unzureichende glykämische Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation“, die unter „Glykämische Kontrolle“ zusammengefasst werden, erfolgt auf Basis des PFAS.

Mit dem Auftreten von Protokollverletzungen wurde transparent umgegangen und eine Auswertung auf Basis des PPPS durchgeführt. Somit war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewährleistet.

Die Analysen zum Endpunkt „Veränderung des HbA1c (%)“ erfolgten nach präspezifizierten Vorgaben des SAP. Bezüglich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen eines erhöhten Verzerrungspotenzials. Darüber hinaus liegen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Abschließend ergibt sich somit ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Glykämische Kontrolle“.

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

Veränderung des HbA1c

Tabelle 4-17: Ergebnisse für die „Veränderung des HbA1c (%) pro Messzeitpunkt im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Messzeitpunkt	Dapagliflozin + SoC (N=29)		SoC + Placebo (N=24)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Veränderung des HbA1c (%) pro Messzeitpunkt				
Baseline	29	7,80 (1,65)	24	8,05 (1,11)
Woche 4	25	7,35 (1,77)	20	8,01 (1,06)
Woche 8	27	7,30 (1,77)	19	8,35 (1,60)
Woche 16	26	7,24 (1,71)	18	7,98 (1,29)
Woche 24	26	7,49 (2,02)	19	8,49 (2,30)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-18: Ergebnisse für die „Veränderung des HbA1c (%) pro Messzeitpunkt im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen

Messzeitpunkt	Dapagliflozin + SoC (N=29)		SoC + Placebo (N=24)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Veränderung des HbA1c (%) pro Messzeitpunkt				
Sensitivitätsanalyse I				
Baseline	29	7,80 (1,65)	24	8,05 (1,11)
Woche 4	25	7,35 (1,77)	20	8,01 (1,06)
Woche 8	26	7,26 (1,80)	19	8,35 (1,60)
Woche 16	22	6,81 (1,18)	16	7,84 (0,99)
Woche 24	22	7,31 (1,91)	17	8,53 (2,32)
Sensitivitätsanalyse II				
Baseline	25	7,38 (1,16)	17	8,10 (1,17)
Woche 4	22	6,92 (1,35)	15	7,93 (1,08)
Woche 8	24	6,92 (1,36)	16	8,26 (1,68)
Woche 16	24	6,98 (1,33)	14	7,79 (1,05)
Woche 24	24	7,22 (1,77)	16	8,63 (2,45)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungsunterschied[a]
		n/N (%)	Veränderung von *Baseline* LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	Veränderung von *Baseline* LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24						
D1690C00017	Woche 4	25/29 (86,2)	-0,42 (0,11) [-0,63; -0,20]	20/24 (83,3)	0,11 (0,12) [-0,14; 0,36]	-0,53 (0,16) [-0,86; -0,20] 0,003
	Woche 8	27/29 (93,1)	-0,46 (0,18) [-0,83; -0,09]	19/24 (79,2)	0,22 (0,21) [-0,21; 0,64]	-0,67 (0,28) [-1,24; -0,11] 0,020
	Woche 16	26/29 (89,7)	-0,38 (0,22) [-0,83; 0,07]	18/24 (75,0)	0,17 (0,26) [-0,36; 0,69]	-0,55 (0,34) [-1,24; 0,15] 0,120
	Woche 24	26/29 (89,7)	0,03 (0,33) [-0,65; 0,70]	19/24 (79,2)	0,59 (0,39) [-0,20; 1,38]	-0,56 (0,52) [-1,60; 0,48] 0,284

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)

N: Anzahl an Patienten des PFAS; n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Messzeitpunkt

Eine ΔLS-Mean < 0 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin an.

a: Die Analyse erfolgte Visiten-basiert mittels eines MMRM-Models. Dabei werden fixe Effekte für Behandlung, Woche, die Interaktion zwischen Behandlung und Woche und Kovariaten für Baseline-Messung und die Interaktion von Baseline und Woche verwendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungsunterschied[a]
		n/N (%)	Veränderung von *Baseline* LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	Veränderung von *Baseline* LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24						
Sensitivitätsanalyse I						
D1690C00017	Woche 4	25/29 (86,2)	-0,42 (0,11) [-0,64; -0,20]	20/24 (83,3)	0,11 (0,12) [-0,14; 0,36]	-0,53 (0,16) [-0,86; -0,20] 0,002
	Woche 8	26/29 (89,7)	-0,46 (0,19) [-0,84; -0,08]	19/24 (79,2)	0,23 (0,22) [-0,20; 0,67]	-0,69 (0,29) [-1,27; -0,12] 0,019
	Woche 16	22/29 (75,9)	-0,32 (0,23) [-0,78; 0,14]	16/24 (66,7)	0,14 (0,26) [-0,40; 0,67]	-0,46 (0,35) [-1,17; 0,25] 0,198
	Woche 24	22/29 (75,9)	0,02 (0,33) [-0,65; 0,69]	17/24 (70,8)	0,54 (0,38) [-0,23; 1,30]	-0,52 (0,51) [-1,55; 0,51] 0,316
Sensitivitätsanalyse II						
D1690C00017	Woche 4	22/25 (88,0)	-0,34 (0,12) [-0,58; -0,10]	15/17 (88,2)	0,11 (0,15) [-0,19; 0,42]	-0,46 (0,19) [-0,85; -0,06] 0,025
	Woche 8	24/25 (96,0)	-0,37 (0,19) [-0,76; 0,02]	16/17 (94,1)	0,25 (0,25) [-0,25; 0,74]	-0,62 (0,32) [-1,26; 0,03] 0,059
	Woche 16	24/25 (96,0)	-0,37 (0,23) [-0,84; 0,09]	14/17 (82,4)	0,17 (0,29) [-0,42; 0,76]	-0,54 (0,37) [-1,30; 0,22] 0,155

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungsunterschied[a]
			Veränderung von *Baseline*		Veränderung von *Baseline*	
		n/N (%)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
	Woche 24	24/25 (96,0)	-0.06 (0.36) [-0.78, 0.66]	16/17 (94,1)	0,62 (0,45) [-0,29; 1,54]	-0,68 (0,58) [-1,86; 0,50] 0,250

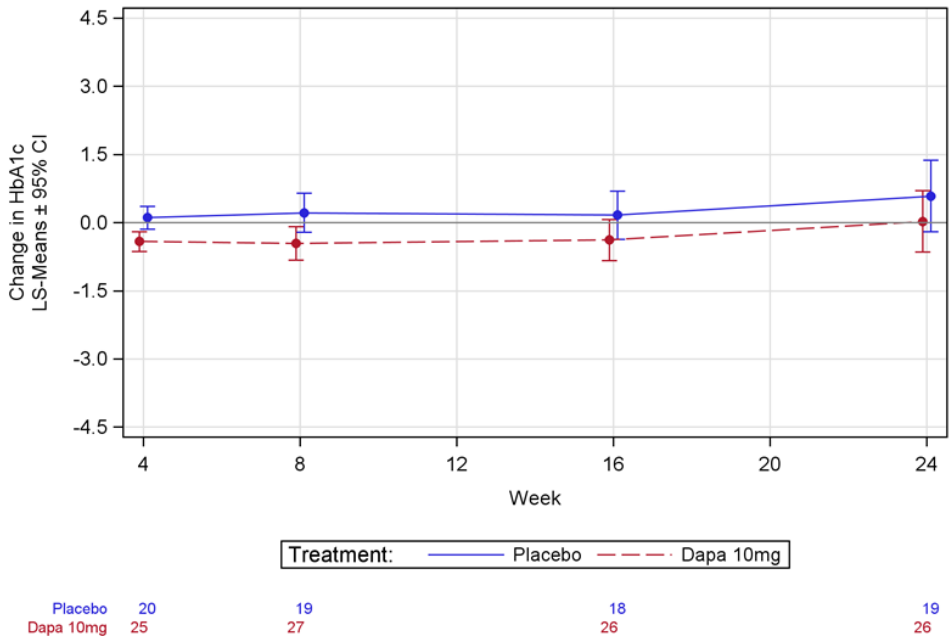
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)

N: Anzahl an Patienten des PFAS (Sensitivitätsanalyse I) bzw. PPPS (Sensitivitätsanalyse II); n: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Messzeitpunkt

Eine ΔLS-Mean < 0 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin an.

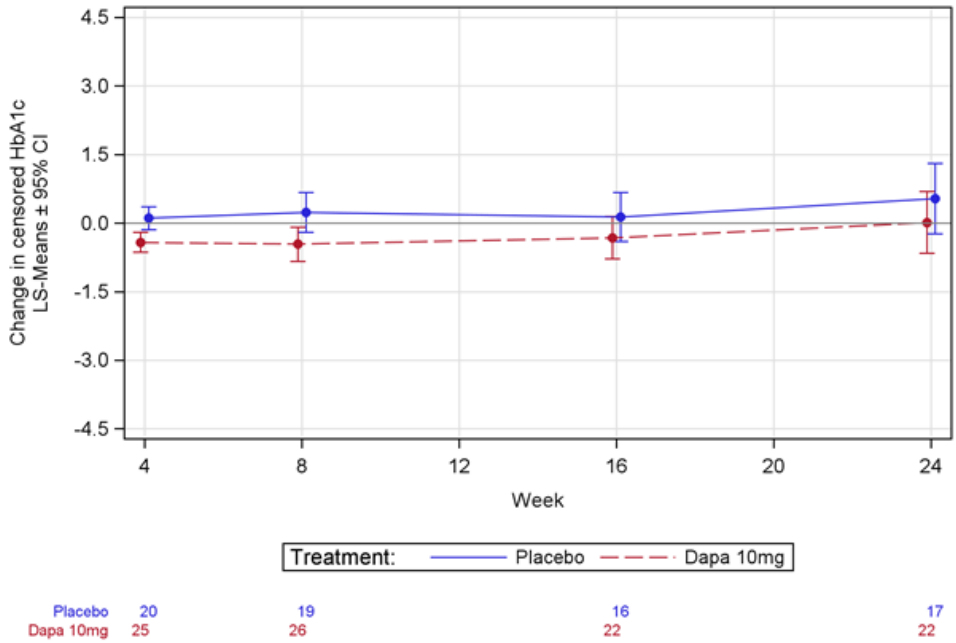
a: Die Analyse erfolgte Visiten-basiert mittels eines MMRM-Models. Dabei werden fixe Effekte für Behandlung, Woche, die Interaktion zwischen Behandlung und Woche und Kovariaten für Baseline-Messung und die Interaktion von Baseline und Woche verwendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



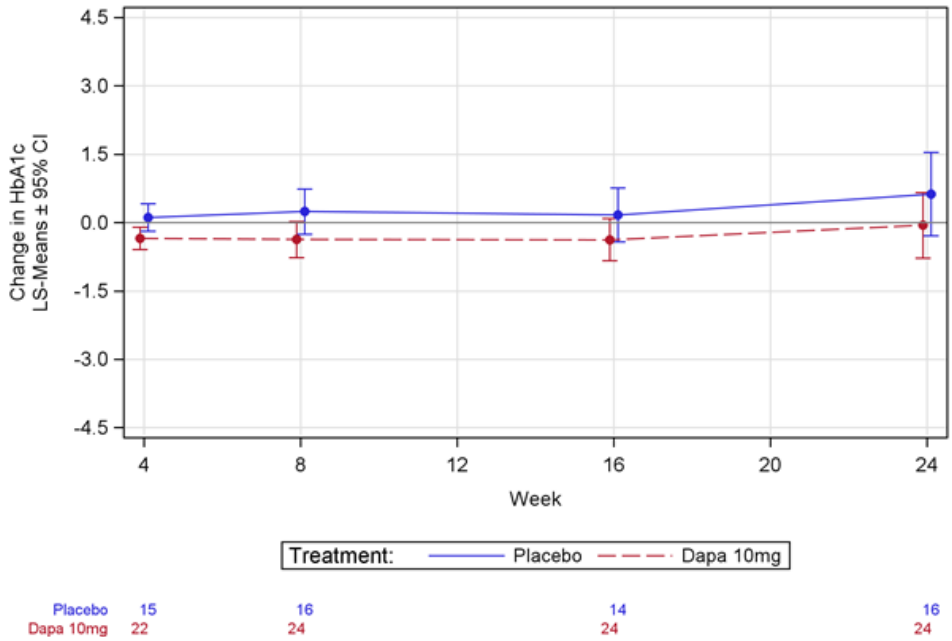
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)

Abbildung 4-4: Stetiger Verlauf für die „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ – Hauptanalyse



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)

Abbildung 4-5: Stetiger Verlauf für die „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ – Sensitivitätsanalyse I



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)

Abbildung 4-6: Stetiger Verlauf für die „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“– Sensitivitätsanalyse II

Die MMRM-basierte stetige Auswertung für die „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ zeigt sowohl für die Hauptanalyse (Tabelle 4-19) als auch für die Sensitivitätsanalysen I und II (Tabelle 4-20) keine signifikanten Behandlungsunterschiede. Für die Zeitpunkte zu Woche 4 (ΔLS-Mean [95 %-KI]: -0,53 [-0,86; -0,20], p = 0,003) und Woche 8 (ΔLS-Mean [95 %-KI] -0,67 [-1,24; -0,11], p = 0,020) zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin. Der Behandlungsvorteil, hinsichtlich der HbA1c-Senkung, der zu Woche 4 und Woche 8 signifikant ist, bleibt während des gesamten Studienverlaufs (Woche 4 bis Woche 24) auf einem gleichbleibenden absoluten, jedoch nicht signifikantem Niveau bestehen. Dies stützt den Behandlungsvorteil unter Dapagliflozin, der auch bereits bei den Erwachsenen mit T2DM nachgewiesen wurde (18). Dieses Ergebnis wird auch durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Endpunkt „Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95 %-KI]	OR[a] [95 %-KI]	ARR[b] [95 %-KI]
					p-Wert[c]		
Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24[b]							
D1690C00017	19	3 (15,8)	19	1 (5,3)	3,000 [0,342; 26,327]	3,375 [0,318; 35,789]	10,5 [-13,2; 34,5]
					0,604		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis
Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen HbA1c-Wert ≥ 7 % hatten.
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie ein ARR > 1 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin.
a: Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet.
b: Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels Chan-Zhang-Methode dargestellt.
c: Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten Fisher´s Test.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC haben drei Patienten (15,8 %) einen HbA1c < 7 % zu Woche 24 erreicht, hingegen unter der Behandlung mit Placebo + SoC nur ein Patient (5,3 %). Der Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt „Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95 %-KI]	OR[a] [95 %-KI]	ARR[b] [95 %-KI]
					p-Wert[c]		
Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24[b]							
Sensitivitätsanalyse I							
D1690C00017	19	3 (15,8)	19	1 (5,3)	3,000 [0,342; 26,327]	3,375 [0,318; 35,789]	10,5 [-13,2; 34,5]
					0,604		
Sensitivitätsanalyse II							
D1690C00017	15	3 (20,0)	13	1 (7,7)	2,600 [0,307; 22,051]	3.000 [0,272; 33,085]	12,3 [-19,5; 41,2]
					0,600		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95 %-KI]	OR[a] [95 %-KI]	ARR[b] [95 %-KI]
					p-Wert[c]		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21) N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline einen HbA1c-Wert ≥ 7 % hatten. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie ein ARR > 1 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin. a: Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet. b: Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels Chan-Zhang-Methode dargestellt. c: Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten Fisher´s Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Sowohl die Sensitivitätsanalyse I als auch die Sensitivitätsanalyse II zeigen, analog zur Hauptanalyse, keinen signifikanten Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteiles Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24.

Veränderung der Nüchternglukose

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die „Veränderung der FPG (mmol/L) pro Messzeitpunkt im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Messzeitpunkt	Dapagliflozin + SoC (N=29)		SoC + Placebo (N=24)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Veränderung der FPG (mmol/L) pro Messzeitpunkt				
Baseline	29	8,88 (3,32)	24	8,99 (2,68)
Woche 4	26	7,78 (3,10)	19	10,08 (4,01)
Woche 16	26	7,73 (2,50)	19	9,12 (3,03)
Woche 24	26	8,33 (3,73)	19	8,78 (3,25)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die „Veränderung der FPG (mmol/L) pro Messzeitpunkt im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse I

Messzeitpunkt	Dapagliflozin + SoC (N=29)		SoC + Placebo (N=24)	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Veränderung der FPG (mmol/L) pro Messzeitpunkt				
Sensitivitätsanalyse I				
Baseline	29	8,88 (3,32)	24	8,99 (2,68)
Woche 4	26	7,78 (3,10)	19	10,08 (4,01)
Woche 16	23	7,59 (2,28)	16	9,12 (3,03)
Woche 24	22	8,53 (3,96)	17	8,79 (3,45)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungsunterschied[a]
		n/N (%)	Veränderung von *Baseline* LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	Veränderung von *Baseline* LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24						
D1690C00017	Woche 4	26/29 (89,7)	-1,08 (0,63) [-2,34; 0,18]	19/24 (79,2)	1,20 (0,73) [-0,28; 2,68]	-2,28 (0,96) [-4,22; -0,33] 0,023
	Woche 16	26/29 (89,7)	-0,81 (0,55) [-1,94; 0,31]	16/24 (66,7)	0,35 (0,69) [-1,05; 1,74]	-1,16 (0,88) [-2,95; 0,64] 0,198
	Woche 24	26/29 (89,7)	-0,46 (0,65) [-1,77; 0,85]	18/24 (75,0)	-0,06 (0,78) [-1,64; 1,52]	-0,40 (1,02) [-2,45; 1,65] 0,694

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)

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

Eine ΔLS-Mean < 0 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin an.

a: Die Analyse erfolgte Visiten-basiert mittels eines MMRM-Models. Dabei werden fixe Effekte für Behandlung, Woche, die Interaktion zwischen Behandlung und Woche und Kovariaten für Baseline-Messung und die Interaktion von Baseline und Woche verwendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse I

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungsunterschied[a]
		n/N (%)	Veränderung von *Baseline* LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	Veränderung von *Baseline* LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI] p-Wert
Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24						
Sensitivitätsanalyse I						
D1690C00017	Woche 4	26/29 (89,7)	-0,95 (0,63) [-2,21; 0,32]	19/24 (79,2)	1,36 (0,73) [-0,12; 2,84]	-2,31 (0,96) [-4,25; -0,37] 0,021
	Woche 16	23/29 (79,3)	-0,30 (0,56) [-1,45; 0,84]	16/24 (66,7)	0,47 (0,66) [-0,88; 1,81]	-0,77 (0,87) [-2,54; 1,00] 0,382
	Woche 24	22/29 (75,9)	0,22 (0,70) [-1,19; 1,64]	17/24 (70,8)	0,47 (0,80) [-1,15; 2,08]	-0,24 (1,06) [-2,39; 1,90] 0,821

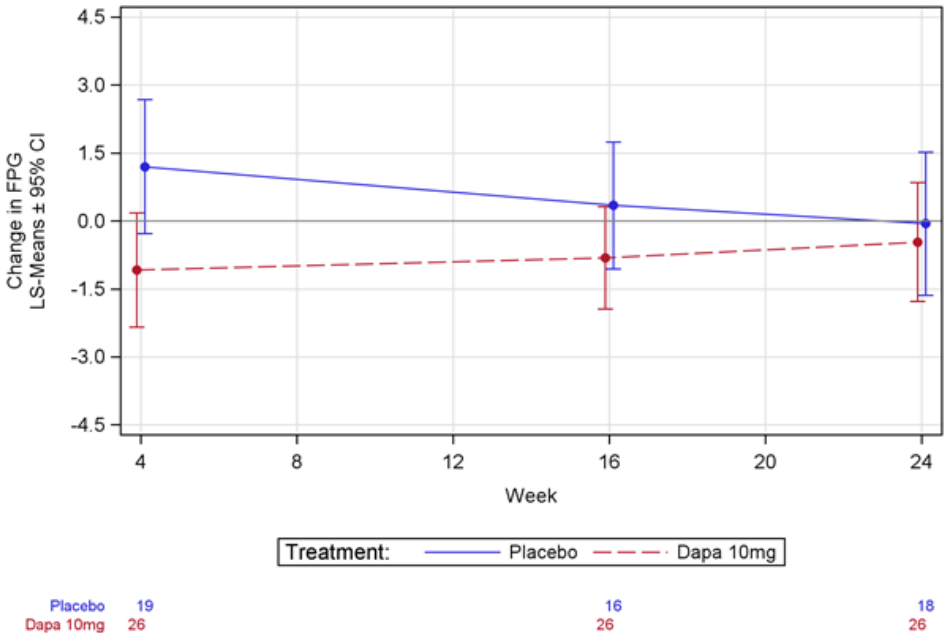
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)

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

Eine ΔLS-Mean < 0 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin an.

a: Die Analyse erfolgte Visiten-basiert mittels eines MMRM-Models. Dabei werden fixe Effekte für Behandlung, Woche, die Interaktion zwischen Behandlung und Woche und Kovariaten für Baseline-Messung und die Interaktion von Baseline und Woche verwendet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)

Abbildung 4-7: Stetiger Verlauf für die „Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24“ – Hauptanalyse

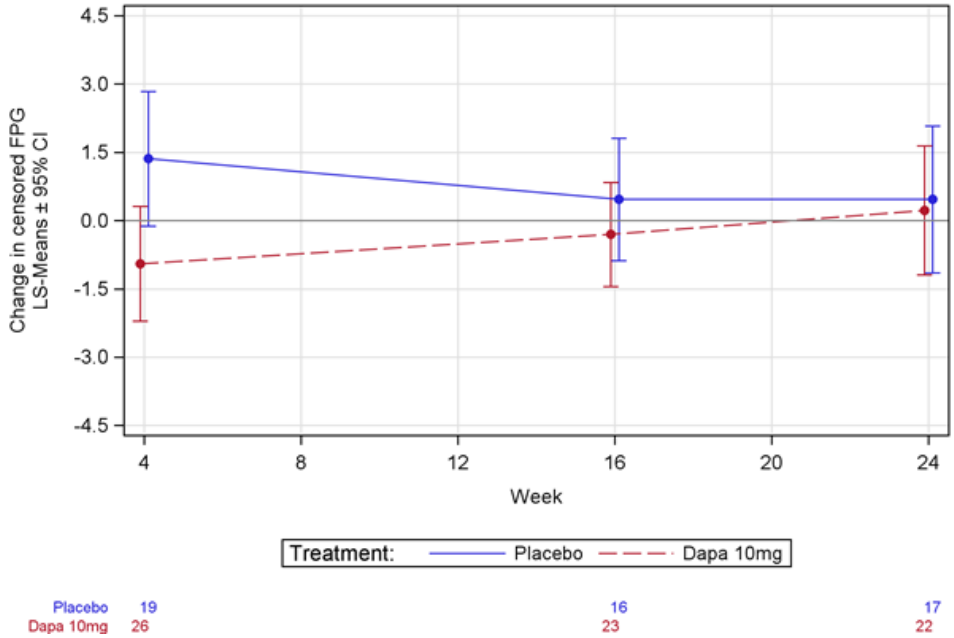


Abbildung 4-8: Stetiger Verlauf für die „Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24“ – Sensitivitätsanalyse I

Die MMRM-basierte Auswertung der stetigen Veränderung der FPG (mmol/L) zeigt sowohl für die Hauptanalyse als auch für die Sensitivitätsanalyse I unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC zu Woche 4, Woche 16 und Woche 24 eine stetige Abnahme der FPG. Der Unterschied im Vergleich zu Placebo + SoC zu Woche 24 ist nicht statistisch signifikant. Für den Zeitpunkt zu Woche 4 (ΔLS-Mean [95% KI]: -2,28 [-4,22; -0,33], p = 0,023) zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin. Der zu Woche 4 gezeigte Behandlungsvorteil bleibt auch während des gesamten Studienverlaufs (Woche 4 bis Woche 24) zugunsten der Behandlung mit Dapagliflozin bestehen, allerdings zeigt sich ab Woche 4 kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr. Dies wird auch durch Sensitivitätsanalyse gestützt.

Unzureichende glykämische Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95 %-KI]	OR[a] [95 %-KI]	ARR[b] [95 %-KI]
					p-Wert[c]		
Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation							
D1690C00017	29	2 (6,9)	24	2 (8,3)	0,828 [0,126; 5,445]	0,815 [0,106; 6,261]	-1,4 [-20,7; 16,1]
					1,000		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)
N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie ein ARR > 1 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin.
a: Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet.
b: Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels Chan-Zhang-Methode dargestellt.
c: Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten Fisher´s Test.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sowohl unter der Behandlung mit Dapagliflozin +SoC als auch unter der Behandlung mit Placebo + SoC wiesen jeweils zwei Patienten eine unzureichende glykämische Kontrolle auf, die eine Notfall-Medikation oder das Absetzen der Studienmedikation notwendig macht. Dies entspricht für den Dapagliflozin-Behandlungsarm einem prozentualen Anteil von 6,9 % und für den Placebo-Behandlungsarm einem Anteil von 8,3 %. Es liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor.

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

Da nur eine RCT im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

In der Studie D1690C00017 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
D1690C00017	Analysepopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis des PFAS (Abschnitt 4.2.5.2). Analysen Im vorliegenden Dossier werden folgende Analysen dargestellt (Abschnitt 4.2.5.2): • Gesamtraten o Anteil Patienten mit min. einem UE jeglichen Grades o Anteil Patienten mit min. einem schweren UE o Anteil Patienten mit min. einem nicht-schweren UE o Anteil Patienten mit min. einem SUE o Anteil Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben o Anteil Patienten mit UESI (zusätzlich differenziert nach Schweregrad) - hepatische Ereignisse (DILI) - DKA - Hypoglykämien o Anteil Patienten mit UE und schweren UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Detailstarstellungen für UE nach SOC und PT o UE, die bei mind. 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind o Schwere UE, die bei mind. 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind o UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptiv Darstellung) Methoden *Binäre Analyse* • Es werden die absoluten Zahlen sowie die prozentualen Anteile der Patienten mit Ereignis dargestellt. • Für den Vergleich zwischen Dapagliflozin und der zVT werden das OR, RR und ARR inkl. des jeweiligen 95%-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet. • Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten *Fisher´s* Test. • Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet. Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels *Chan-Zhang*-Methode dargestellt.
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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D1690C00017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Während der 24-wöchigen Behandlungsphase sind die Studienteilnehmer sowie das Studienpersonal hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation Dapagliflozin bzw. Placebo verblindet.

Die Auswertung zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgt auf Basis des PFAS und schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Mit dem Auftreten von Protokollverletzungen wurde transparent umgegangen. Somit war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewährleistet.

Die Analysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgten nach präspezifizierten Vorgaben des SAP. Bezüglich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen eines erhöhten Verzerrungspotenzials. Darüber hinaus liegen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Abschließend ergibt sich somit ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“.

4.3.1.3.1.4.1 Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für das Auftreten von UE – Übersicht der Gesamtraten der UE aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	ARR[b] [95%-KI]
					p-Wert[c]		
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades							
D1690C00017	29	22 (75,9)	24	15 (62,5)	1,214 [0,837; 1,760]	1,886 [0,576; 6,173]	13,4 [-12,7; 38,4]
					0,372		
Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE							
D1690C00017	29	22 (75,9)	24	14 (58,3)	1,300 [0,876; 1,932]	2,245 [0,693; 7,273]	17,5 [-9,6; 42,5]
					0,240		
Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE							
D1690C00017	29	0 (0,0)	24	1 (4,2)	0,278 [0,012; 6,523]	0,266 [0,010; 6,822]	-4,2 [-21,1; 9,0]
					0,453		
Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE							
D1690C00017	29	0 (0,0)	24	2 (8,3)	0,167 [0,008; 3,313]	0,153 [0,007; 3,337]	-8,3 [-27,9; 4,7]
					0,200		
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat							
D1690C00017	29	1 (3,4)	24	0 (0,0)	2,500 [0,106; 58,708]	2,579 [0,100; 66,236]	3,4 [-11,3; 17,8]
					1,000		
Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE, das zum Therapieabbruch geführt hat							
Es traten keine SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben in beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017 auf.							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat							
Es traten keine UE, die zum Tod geführt haben in beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017 auf.							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	ARR[b] [95%-KI]
					p-Wert[c]		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21) N: Gesamtanzahl an Patienten des PFAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie ein ARR > 1 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin. a: Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet. b: Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels *Chan-Zhang*-Methode dargestellt. c: Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten *Fisher´s* Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die in Tabelle 4-30 dargestellten Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse jeglichen Grades, nicht-schwere UE, SUE, schweren UE und UE, das zum Therapieabbruch geführt haben, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Numerisch traten mehr unerwünschten Ereignisse jeglichen Grades, nicht-schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC als unter Placebo + SoC auf. SUE und schwere UE traten numerisch häufiger unter Placebo + SoC.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für das Auftreten von UESI – Übersicht der Gesamtraten sowie differenziert nach Schweregrad aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie D1690C00017	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95 %-KI]	OR[a] [95 %-KI]	ARR[b] [95 %-KI]
					p-Wert[c]		
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Hypoglykämien“[d]							
UESI	29	8 (27,6)	24	2 (8,3)	3,310 [0,775; 14,141]	4,190 [0,796; 22,058]	19,3 [-2,6; 40,2]
					0,091		
Nicht-schwere UESI	29	8 (27,6)	24	2 (8,3)	3,310 [0,775; 14,141]	4,190 [0,796; 22,058]	19,3 [-2,6; 40,2]
					0,091		
Schwere UESI[e]	29	2 (6,9)	24	0 (0,0)	4,167 [0,210; 82,825]	4,455 [0,204; 97,390]	6,9 [-8,1; 22,8]
					0,495		
Es traten keine SUESI „Hypoglykämien“ in beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017 auf.							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Hepatische UE“							
UESI	29	1 (3,4)	24	0 (0,0)	2,500 [0,106; 58,708]	2,579 [0,100; 66,236]	3,4 [-11,3; 17,8]
					1,000		
Nicht-schwere UESI	29	1 (3,4)	24	0 (0,0)	2,500 [0,106; 58,708]	2,579 [0,100; 66,236]	3,4 [-11,3; 17,8]
					1,000		
Es traten keine schweren UESI und SUESI „Hepatische UE“ in beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017 auf.							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“							
Es traten keine UESI, nicht-schweren UESI, schweren UESI und SUESI „Diabetische Ketoazidosen“ in beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017 auf.							

Studie D1690C00017	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95 %-KI]	OR[a] [95 %-KI]	ARR[b] [95 %-KI]
					p-Wert[c]		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21) N: Gesamtanzahl an Patienten des PFAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie ein ARR > 1 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin. a: Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet. b: Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels *Chan-Zhang*-Methode dargestellt. c: Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten *Fisher´s* Test. e: Bei den Patienten im Dapagliflozin-Behandlungsarm traten neben den schweren UESI Hypoglykämien ebenfalls nicht-schwere UESI Hypoglykämien auf. d: Im Dapagliflozin-Behandlungsarm traten bei 2 Patienten (6,9 %) und im Placebo-Behandlungsarm bei 0 Patienten (0,0 %) dokumentierte symptomatische Hypoglykämien auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Bezüglich der UESI „Hypoglykämien“, „hepatische UE“ sowie „Diabetische Ketoazidosen“ traten sowohl für die Gesamtraten als auch differenziert nach Schweregrad keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-31).

Numerisch traten mehr UESI „Hypoglykämien“ sowie „hepatische UE“ (Gesamtraten als auch differenziert nach Schweregrad) unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC als unter Placebo + SoC auf, jedoch auf einem niedrigen Niveau.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie	Dapagliflozin +SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	ARR[b] [95%-KI]
					p-Wert[c]		
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE							
D1690C00017	29	22 (75,9)	24	14 (58,3)	1,300 [0,876; 1,932]	2,245 [0,693; 7,273]	17,5 [-9,6; 42,5]
					0,240		
Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE							
D1690C00017	29	0 (0,0)	24	1 (4,2)	0,278 [0,012; 6,523]	0,266 [0,010; 6,822]	-4,2 [-21,1; 9,0]
					0,453		

Studie	Dapagliflozin +SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	ARR[b] [95%-KI]
					p-Wert[c]		
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21) N: Gesamtanzahl an Patienten des PFAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie ein ARR > 1 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin. a: Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet. b: Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels *Chan-Zhang*-Methode dargestellt. c: Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten *Fisher´s* Test. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die in Tabelle 4-32 gezeigten Ergebnisse der UE und schweren UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

Da nur eine RCT im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

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.

4.3.1.3.1.4.2 Detailanalysen Unerwünschte Ereignisse– RCT

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

Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

Tabelle 4-33: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie	Dapagliflozin+ SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	ARR[b] [95%-KI]
					p-Wert[c]		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jegliche PT	29	6 (20,7)	24	4 (16,7)	1,241 [0,396; 3,896]	1,304 [0,322; 5,289]	4,0 [-19,6; 26,0]
					1,000		
Übelkeit	29	3 (10,3)	24	0 (0,0)	5,833 [0,316; 107,647]	6,472 [0,318; 131,777]	10,3 [-5,8; 27,9]
					0,242		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliche PT	29	9 (31,0)	24	5 (20,8)	1,490 [0,576; 3,852]	1,710 [0,485; 6,033]	10,2 [-14,9; 34,0]
					0,535		
Nasopharyngitis	29	3 (10,3)	24	0 (0,0)	5,833 [0,316; 107,647]	6,472 [0,318; 131,777]	10,3 [-5,8; 27,9]
					0,242		
SOC: Untersuchungen							
Jegliche PT	29	5 (17,2)	24	0 (0,0)	9,167 [0,532; 157,837]	11,000 [0,576; 209,897]	17,2 [1,8; 35,8]
					0,056		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliche PT	29	5 (17,2)	24	5 (20,8)	0,828 [0,271; 2,525]	0,792 [0,200; 3,140]	-3,6 [-27,9; 18,4]
					1,000		
Hyperglykämie	29	0 (0,0)	24	3 (12,5)	0,119 [0,006; 2,197]	0,104 [0,005; 2,123]	-12,5 [-32,4; 1,4]
					0,086		
Vitamin D-Mangel	29	3 (10,3)	24	0 (0,0)	5,833 [0,316; 107,647]	6,472 [0,318; 131,777]	10,3 [-5,8; 27,9]

Studie	Dapagliflozin+ SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	ARR[b] [95%-KI]
					p-Wert[c]		
					0,242		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliche PT	29	4 (13,8)	24	3 (12,5)	1,103 [0,273; 4,456]	1,120 [0,225; 5,578]	1,3 [-20,7; 21,1]
					1,000		
Kopfschmerzen	29	4 (13,8)	24	2 (8,3)	1,655 [0,331; 8,271]	1,760 [0,293; 10,557]	5,5 [-14,8; 24,3]
					0,678		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliche PT	29	5 (17,2)	24	3 (12,5)	1,379 [0,367; 5,190]	1,458 [0,311; 6,847]	4,7 [-17,0; 25,3]
					0,715		
Schmerzen im Oropharynx	29	3 (10,3)	24	1 (4,2)	2,483 [0,276; 22,353]	2,654 [0,258; 27,322]	6,2 [-12,1; 24,3]
					0,617		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)
N: Gesamtanzahl an Patienten des PFAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie ein ARR > 1 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin.
a: Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet.
b: Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels *Chan-Zhang*-Methode dargestellt.
c: Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten *Fisher´s* Test.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Numerisch traten mehr UE nach SOC und PT unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC als unter Placebo + SoC auf. Lediglich das PT „Hyperglykämie“ trat numerisch häufiger unter Placebo + SoC auf.

Detaildarstellung der schweren UE nach SOC und PT

Tabelle 4-34: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus der Studie D1690C00017 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Hauptanalyse

Studie	Dapagliflozin+ SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	ARR[b] [95%-KI]
					p-Wert[c]		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliche PT	29	0 (0,0)	24	2 (8,3)	0,167 [0,008; 3,313]	0,153 [0,007; 3,337]	-8,3 [-27,9; 4,7]
					0,200		
Hyperglykämie	29	0 (0,0)	24	2 (8,3)	0,167 [0,008; 3,313]	0,153 [0,007; 3,337]	-8,3 [-27,9; 4,7]
					0,200		

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)
N: Gesamtanzahl an Patienten des PFAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie ein ARR > 1 zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Dapagliflozin.
a: Für das OR und RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet.
b: Das ARR wird inkl. eines 95 %-KI mittels *Chan-Zhang*-Methode dargestellt.
c: Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten *Fisher´s* Test.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die schweren UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Schwere UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie nach PT „Hyperglykämie“ traten numerisch häufiger unter Placebo + SoC auf.

Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT

Es traten keine SUE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Deskriptive Darstellung der Therapieabbrüche nach SOC und PT

Unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC trat bei einem Patienten ein UE, das zum Therapieabbruch geführt hat, auf. Das zugrundeliegende UE ist dem SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie dem PT „Pilzinfektion“ zuzuordnen.

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

Da nur eine RCT im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [1]

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. post-hoc 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.

[16] 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 post-hoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Bei der Durchführung von Subgruppenanalysen sind verschiedene Aspekte zu beachten: Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests können die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse erhöhen.

Gemäß VerfO des G-BA sollten Subgruppen-Analysen nur durchgeführt werden, wenn:

- die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (binäre Analysen).

Aufgrund einer zu geringen Patientenzahl in den Behandlungsarmen (folglich in den resultierenden Subgruppen; weniger als 10 Patienten) bzw. einer geringen Ereignisrate (weniger als 10 Ereignisse) wird, auf eine Durchführung der Subgruppenanalysen für folgende Endpunkte verzichtet:

- Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation
- Anteil an Patienten mit SUE
- Anteil an Patienten mit schweren UE
- Anteil an Patienten mit UE bzw. SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben
- Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat
- Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Hypoglykämien“, „Hepatische UE“ sowie „Diabetische Ketoazidosen“ (Gesamtraten und differenziert nach Schwergrad)
- Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE ohne krankheitsbezogene UE
- Anteil an Patienten mit UE, schweren UE und SUE nach SOC/PT

Folgende Subgruppenmerkmale waren dabei gemäß Studienunterlagen *a priori* definiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (Kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)
- HbA1c zu Baseline (< 8 % vs. ≥ 8 %)
- Hintergrundtherapie (Metformin vs. Insulin ± Metformin)

Post-hoc wurden die folgenden Subgruppen erhoben:

- Alter (≤15 Jahre vs. > 15 Jahre und <18 Jahre)
- Geographische Region (Europa vs. Nicht-Europa)
  - Das Subgruppenmerkmal Europa umfasst zusätzlich Patienten aus Israel und dem asiatischen Teil Russlands.
- BMI (< 30 kg/m2 vs. ≥ 30 kg/m2)

Da die zu bewertende Analysepopulation (10- bis 17-Jährige) nicht der Studienpopulation (10-bis 25- Jährige) entspricht, wurden alle Subgruppenanalysen auf Basis der zu bewertenden Analysepopulation (PFAS sowie PPPS) *post-hoc* durchgeführt.

Tabelle 4-35: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkte der Studie D1690C00017	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]						
	Alter[d]	Geschlecht[e]	Abstammung[f]	BMI[g]	HbA1c[h]	Diabetische Hintergrund-medikation[i]	Geographische Region[j]
Mortalität[b]							
Morbidität							
Glykämische Kontrolle							
Hauptanalyse							
Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24	○	○	○	○	○	○	○
Sensitivitätsanalyse I							
Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24	○	○	○	○	○	○	○
Sensitivitätsanalyse II							
Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[c]							

Endpunkte der Studie D1690C00017	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]						
	Alter[d]	Geschlecht[e]	Abstammung[f]	BMI[g]	HbA1c[h]	Diabetische Hintergrund-medikation[i]	Geographische Region[j]
Nebenwirkungen							
Hauptanalyse							
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse							
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	○	○	○	○	○	○	○
Zusätzliche Analysen							
Anteil an Patienten mit UE ohne krankheitsbezogene UE	○	○	○	○	○	○	○

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21)

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: *Post-hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse.

a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn.

b: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tode führten, dokumentiert.

c: Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

d: ≤ 15 Jahre vs. > 15 Jahre und < 18 Jahre

e: Männlich vs. weiblich

f: Kaukasisch vs. nicht-kaukasisch

g: < 30 kg/m^2 vs. ≥ 30 kg/m^2

h: < 8 % vs. ≥ 8 %

i: Metformin vs. Insulin oder Insulin + Metformin

Endpunkte der Studie D1690C00017	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]						
	Alter[d]	Geschlecht[e]	Abstammung[f]	BMI[g]	HbA1c[h]	Diabetische Hintergrund-medikation[i]	Geographische Region[j]
j: Europa vs. Nicht-Europa Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-36 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.

Tabelle 4-36: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie D1690C00017

Endpunkte der Studie D1690C00017	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]						
	Alter[d]	Geschlecht[e]	Abstammung[f]	BMI[g]	HbA1c[h]	Diabetische Hintergrund-medikation[i]	Geographische Region[j]
Mortalität[b]							
Morbidität							
Glykämische Kontrolle							
Hauptanalyse							
Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24	0,578	0,209○	0,281	0,666○	0,713○	0,485○	0,371○
Veränderung des Nüchternglukose-Spiegels von Baseline zu Woche 24	0,474○	0,741○	0,542○	0,509○	0,570○	0,749○	0,920
Sensitivitätsanalyse I							
Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24	0,647	0,228	0,272	0,621	0,764	0,502	0,348
Veränderung des Nüchternglukose-Spiegels von Baseline zu Woche 24	0,867	0,881	0,653	0,946	0,271	0,581	0,625

Endpunkte der Studie D1690C00017	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]						
	Alter[d]	Geschlecht[e]	Abstammung[f]	BMI[g]	HbA1c[h]	Diabetische Hintergrund-medikation[i]	Geographische Region[j]
Sensitivitätsanalyse II							
Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24	0,675	0,201	0,108	0,613	0,612	0,150	0,457
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[c]							
Nebenwirkungen							
Hauptanalyse							
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse							
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	0,832	0,345	0,124	0,981	0,823	0,099	0,229
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	0,956○	0,553○	0,191○	0,632○	0,608○	0,158○	0,756○
Zusätzliche Analysen							
Anteil an Patienten mit UE ohne krankheitsbezogene UE	0,956	0,553	0,191	0,632	0,608	0,158	0,756

Endpunkte der Studie D1690C00017	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]						
	Alter[d]	Geschlecht[e]	Abstammung[f]	BMI[g]	HbA1c[h]	Diabetische Hintergrund-medikation[i]	Geographische Region[j]
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D1690C00017 (21) a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn. b: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tode führten, dokumentiert. c: Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. d: ≤ 15 Jahre vs. > 15 Jahre und < 18 Jahre e: Männlich vs. weiblich f: Kaukasisch vs. nicht-kaukasisch g: < 30 kg/m^2 vs. ≥ 30 kg/m^2 h: < 8 % vs. ≥ 8 % i: Metformin vs. Insulin oder Insulin + Metformin j: Europa vs. Nicht-Europa Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Interaktionstests für alle vorliegenden Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität und Nebenwirkungen zeigen keine statistische Signifikanz. Aufgrund der nicht vorhandenen Signifikanz ist eine Detaildarstellung der Subgruppenanalysen nicht gefordert. Die Detaildarstellungen zu nicht signifikanten Subgruppenanalysen sind in Anhang G abgelegt.

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.

Aufgrund der nicht vorhandenen Signifikanz der Interaktionstests für alle vorliegenden Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Nutzendimension Morbidität und Nebenwirkungen ist eine Detaildarstellung der Subgruppenanalysen nicht gefordert.

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	**Quelle**
D1690C00017	Studienunterlagen Studienbericht (3) Studienprotokoll (4) Statistischer Analyseplan (5) Registereinträge ClinicalTrials.gov (65) EU Clinical Trials Register (66) ICTRP Search Portal (67) Zusatzdokumente Statistische Nachberechnungen (21) Statistische Methodik (64)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-38: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-41: 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)
Nicht zutreffend.	

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 4-42: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-45: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dapagliflozin für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren wurden die Ergebnisse der Zulassungsstudie D1690C00017 herangezogen. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, placebo-kontrollierte und multizentrische Studie, mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC bei Kindern und Jugendlichen (ITT-Population: ≥ 10 Jahre und < 25 Jahre) mit T2DM untersucht. SoC bildet dabei eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie ab, d. h. alle Studienteilnehmer mussten Metformin (IR oder XR) und/oder Insulin als stabile Dosierung einnehmen. Insulin wurde auch als Notfalltherapie/Rettungstherapie zur Behandlung einer anhaltenden Hyperglykämie eingesetzt. Im Notfall wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hochtitriert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Auftreten von Protokollverletzungen wurde dokumentiert und die Patientenpopulation, unter Ausschluss der Patienten ohne Protokollverletzung, zusätzlich ausgewertet (PPPS). Da Dapagliflozin bereits für die Behandlung von Erwachsenen mit T2DM zugelassen ist, erfolgt, gemäß Vorgaben des G-BA, die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der pädiatrischen Patientenpopulation im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahren mit T2DM, die somit die zu bewertende Analysepopulation für das vorliegende Dossier darstellt (Hauptanalyse).

Die Studie D1690C00017 erfüllt generell die Mindestanforderungen an die Studiendauer für chronische Erkrankungen (24 Wochen) und entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie laut Verfahrensordnung des G-BA (Kapitel 5 § 5 Abs. 6).

Sowohl das Studienpersonal als auch die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Studienmedikation verblindet. Es gibt keine Anhaltspunkte auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer generellen Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig einzustufen.

Das Verzerrungspotenzial der, für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte, wird als niedrig eingestuft. Zudem werden alle Endpunkte als patientenrelevant angesehen.

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 AWG des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahren werden die vergleichenden Daten zu Woche 24 der Studie D1690C00017 herangezogen (Abschnitt 4.3.1.3). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC bei Kindern und Jugendlichen (ITT; ≥ 10 Jahre und < 25 Jahre) mit T2DM untersucht sowie einer 28-wöchigen OLE [1]-Phase. SoC bildet dabei eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie ab, d. h. alle Studienteilnehmer mussten Metformin (IR oder XR) und/oder Insulin als stabile Dosierung einnehmen. Insulin wurde auch als Notfalltherapie/Rettungstherapie zur Behandlung einer anhaltenden Hyperglykämie eingesetzt. Im Notfall wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hochtitriert.

Zusätzlich wird der durch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens festgestellte Evidenztransfer von der Erwachsenenpopulation auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die EMA stellte diesbezüglich fest, dass u. a. auf Grundlage einer identischen Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmaliger Gabe von Dapagliflozin auf Basis der PK/PD-Daten der Zulassungsstudien D1690C00017 (MB102-138) und D1690C00016 (MB102-091) die Übertragbarkeit der Evidenz für Erwachsene mit T2DM auf die Dossier-relevante Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren mit T2DM belegt ist (2).

Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit T2DM

Im pädiatrischen Bereich gestaltet sich die Rekrutierung von jungen Patienten für den Einschluss in Studien oft schwierig und wird zudem durch die Heterogenität der Entwicklungsstadien der Kinder und Jugendlichen erschwert. Zudem sollte möglichst vermieden werden, (sehr junge) Kinder (< 10 Jahre) unnötigen Risiken oder anderen Belastungen durch die Studienteilnahme auszusetzen. Daher ist es sinnvoll, bei Indikationserweiterungen, auf bereits vorhandene Evidenz aus Studien mit Erwachsenen zurückzugreifen und sich der Möglichkeit eines Evidenztransfers zu bedienen.

Gemäß der Kinderverordnung Nr. 1901/2006 der EU und in Anlehnung an das „*Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development*“ der EMA können Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes, die in Studien mit Erwachsenen untersucht und erfasst wurden (6), auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Auch in Deutschland, konkretisiert in der AM-NutzenV (7), ist die Übertragung der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche möglich und kann im Zuge der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA akzeptiert werden.

[1] Die 28-wöchige OLE-Phase dient der Überwachung der Sicherheit bei der Behandlung mit Dapagliflozin. Da es sich dabei um eine offene, nicht-randomisierte und nicht-kontrollierte Nachbeobachtungsphase handelt, werden diese Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

In § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV ist beschrieben, dass für Patientengruppen, die von der Zulassung umfasst sind, jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung u. a. aufgrund eines Evidenztransfers akzeptiert wurde, ein Zusatznutzen genau in den Fällen anerkannt werden kann, in denen die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist.

Die folgenden grundlegende Voraussetzungen, basierend auf dem Konzept der Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern, müssen für einen Evidenztransfer gegeben sein:

- Vergleichbarer Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels
- Vergleichbares Erkrankungsbild
- Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit

Nachfolgend werden die genannten Kriterien für die relevante pädiatrische Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren mit T2DM beurteilt und damit die Grundvoraussetzungen für einen Evidenztransfer und der sich daraus abzuleitende Zusatznutzen abschließend bewertet.

Vergleichbarer Wirkmechanismus

Bei Dapagliflozin handelt es sich um einen SGLT-2-Inhibitor, der erstmals 2012 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen T2DM-Arzneimitteln zugelassen wurde.

Der PIP von Dapagliflozin wurde nicht explizit für die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf Kinder konzipiert, jedoch ist davon auszugehen, dass Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM eine, im Vergleich zu Erwachsenen Patienten mit T2DM, vergleichbare Wirksamkeit aufweist. Dies wird insbesondere durch die Vergleichbarkeit anhand von Daten zu PK und PD gestützt, die AstraZeneca der EMA im Zulassungsverfahren vorgelegt hat. Auf dieser Grundlage hat auch die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit von erwachsenen Patienten mit T2DM auf die pädiatrische Population festgestellt und ein positives Nutzen- / Risiko-Verhältnis zugunsten von Dapagliflozin festgestellt.

Für die Konzeption des Studienprogramms von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM wurden die folgenden Positionspapiere der EMA berücksichtigt:

- „*Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment or Prevention of Diabetes Mellitus* (CPMP/EWP/1080/00) (8)“
- "*Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development* (EMA/129698/2012) (9)“

Das klinische Studienprogramm für die Anwendung von Dapagliflozin in der pädiatrischen Population basiert auf den folgenden zwei Studien:

- D1690C00016 (MB102-091): „*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.*"
- D1690C00017 (MB102-138): "*A 24-Week, Multicentre, Randomised, 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 to 24 Years.*"

Die EMA stellt in ihrem Bewertungsbericht auf Grundlage der PK/PD-Analysen aus den zuvor genannten Studien die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf die pädiatrische Population fest. Für die PK/PD-Analyse, welche die Grundlage des Evidenztransfers bildete, wurden neben den PK-Daten der Studie D1690C00016 (MB102091) zusätzlich PK-Daten aus der Studie D1690C00017 sowie weiteren Dapagliflozin-Studien herangezogen. Insgesamt wurden 8347 Dapagliflozin-Plasmakonzentrationen von 1311 Studienteilnehmern für die Analyse verwendet.

Bei der Studie D1690C00016 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-1-Studie, die insgesamt 24 Studienteilnehmer im Alter von 10-17 Jahren mit T2DM, definiert anhand der WHO- oder ASA-Kriterien, sowie mit einem BMI ≥ 30 kg und einem HbA1c von > 6 % bis < 10 % einschloss. Studienteilnehmer, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden einer der drei Behandlungsarme mit den unterschiedlichen Dapagliflozin-Dosierungen 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg zugewiesen. Die Auswertungen der Studienergebnisse zeigen, dass Dapagliflozin nach oraler Verabreichung schnell, mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von c_{max}∼1,5 h, resorbiert wurde. Die Halbwertszeit von Dapagliflozin betrug im untersuchten Dosisbereich ca. 10-14 h (10). **Damit ist das PK/PD-Profil von Dapagliflozin in dieser pädiatrischen Population mit dem von Erwachsenen mit T2DM vergleichbar** (11). PK/PD-Analysen bei Erwachsenen mit T2DM haben gezeigt, dass Dapagliflozin nach oraler Verabreichung ebenso schnell resorbiert (c_{max}∼2 h) wurde und die Halbwertszeit bei einer Dosierung von 10 mg 12,9 h betrug.

Die in der Studie D1690C00016 gesammelten Ergebnisse zur PK/PD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren, die dieselbe Effektrichtung haben wie die von Erwachsenen, waren zudem ausschlaggebend dafür, dass in der Studie D1690C00017 eine identische Dosierung von 10 mg als einmal tägliche orale Gabe gewählt wurde (12), welche auch bei den erwachsenen Patienten mit T2DM zugelassen ist.

Zusammenfassend ist auf Grundlage der PK/PD-Daten aus Sicht der EMA von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit und einem vergleichbaren Wirkmechanismus von Dapagliflozin bei Erwachsenen Patienten mit T2DM und Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren auszugehen.

Vergleichbares Erkrankungsbild

Wie in Modul 3 des vorliegenden Dossiers beschrieben handelt es sich beim Diabetes mellitus um eine Stoffwechselerkrankung, deren Leitsymptom die Hyperglykämie – ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel - ist. Ursächlich liegt dem hohen Blutzuckerspiegel eine gesteigerte Insulinresistenz der Körperzellen in Verbindung mit einer, durch das Erschöpfen der insulinproduzierenden Betazellen, unzureichenden Insulinsekretion zu Grunde. Damit ist die Pathogenese des T2DM bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit der bei Erwachsenen. Eine Manifestation der Hyperglykämie und somit des T2DM kann während des oft jahrzehntelangen Verlaufs der Erkrankung zu zahlreichen vaskulären Funktionsstörungen führen, wobei diese vor allem die Nieren, das Herz und die Augen betreffen. Eine Korrelation zwischen unzureichender metabolischer Kontrolle (beurteilt anhand des HbA1c) und mikrovaskulären Folgekomplikationen (erhöhtes Risiko für Retinopathien und Albuminurien), insbesondere bei T2DM mit früher Manifestation (‚*early-onset type-2 diabetes*'), sowie bei Erwachsenen, ist durch zahlreiche Studien belegt (13-15). Zudem zeigen Untersuchungen der Johns-Hopkins-Universität ein erhöhtes Risiko für diabetische Retinopathien bei unter 21-Jährigen mit T2DM (16).

Demnach kann bei der Betrachtung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen von einer vergleichbaren Pathogenese und einem vergleichbaren Erkrankungsbild ausgegangen werden. Insbesondere die frühe Krankheitsexposition der pädiatrischen Patienten, und das damit verbundene erhöhte Risiko für die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, untermauert den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf und zeigt die Relevanz der bereits bei erwachsenen T2DM-Patienten nachgewiesenen Risikoreduktion für kardiovaskuläre und renale Komplikationen unter Behandlung mit Dapagliflozin (17).

Insbesondere die Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 belegen die langfristigen positiven Effekte von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre und renale Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, die auch der G-BA als Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit T2DM herangezogen hat (18). Davon abgesehen war der HbA1c-senkende Effekt von Dapagliflozin über die relevanten Zulassungsstudien bei Erwachsenen mit T2DM hinweg konsistent sowie klinisch relevant und erwies sich auch über längere Beobachtungszeiträume als nachhaltig (19). Auch in der o. g. DECLARE-TIMI 58-Studie führte Dapagliflozin zu einer weiteren, statistisch signifikanten Senkung des HbA1c (18). Es ist davon auszugehen, dass diese Vorteile auf die pädiatrische Population übertragbar sind.

Grundsätzlich steht bei der Behandlung des T2DM sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen die Vermeidung von mikrovaskulären Folgekomplikationen wie z .B. Retinopathien aber auch von kardiovaskulärer Komplikationen als primäres Therapieziel im Fokus. Patienten, deren T2DM sich bereits in der Kindheit oder Jugend manifestiert, erwartet im Vergleich zu Patienten mit ‚Altersdiabetes' in aller Regel eine noch längere Exposition zur Erkrankung, in der die Patienten den Risiken einer anhaltenden Hyperglykämie, und daraus potenziell resultierenden Folgekomplikationen, vergleichsweise länger ausgesetzt sind.

Die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen des T2DM stellt somit, in vergleichbarer Weise mit der Vermeidung entsprechender Folgekomplikationen bei Erwachsenen ein wesentliches Therapieziel dar, wobei die zu erwartende, längere Krankheitsdauer der Kinder und Jugendlichen ein zusätzliches Risiko für die Entwicklung von Folgekomplikationen impliziert. Als eine der wichtigsten therapeutischen Stellschrauben zur entsprechenden Risikoreduktion empfehlen die nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien eine möglichst konsequente Blutzuckerkontrolle.

Die Blutzuckerkontrolle, primär gemessen anhand des HbA1c, wird demnach bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM aus Sicht von AstraZeneca als patientenrelevanter (Surrogat-) Endpunkt für das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung angesehen (vgl. hierzu Abschnitt 4.5.4).

Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit

Wie die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 zeigen, profitieren Kinder und Jugendliche mit einer T2DM-Erkrankung gleichermaßen wie Erwachsene vom insulinunabhängigen Wirkmechanismus von Dapagliflozin, der zu einer anhaltenden Senkung des HbA1c führt.

In Abschnitt 4.3.1.3 werden die Ergebnisse der Studie D1690C00017 für die Population der 10- bis 17- Jährigen mit T2DM beschrieben. Die Effektrichtung in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit, u. a. gemessen anhand der Veränderung des HbA1c sowie der Gesamtraten an UE, ist mit denen von Erwachsenen vergleichbar (20).

Die Wirkung von Dapagliflozin auf den primären Endpunkt (mittlere Veränderung des HbA1c im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber Placebo) zeigte zu Woche 4 und 8 der Studie D1690C00017 bei den Kindern und Jugendlichen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dapagliflozin. Zu Woche 24 der Studie war der Effekt nicht mehr statistisch signifikant, jedoch zeigte sich über den gesamten Studienzeitraum ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Dapagliflozin bei vergleichbarer Effektgröße. Die EMA schlussfolgert, dass die Studienergebnisse der Studie D1690C00017 dem Extrapolationsansatz grundsätzlich nicht widersprechen, und auf Grundlage der Gesamtdatenlage zu PK-/PD-Daten der Studien D1690C00016 und D1690C00017 von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Dapagliflozin von erwachsenen Patienten mit T2DM auf die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren auszugehen ist.

Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM (Ergebnisse der Studie D1690C00017)

Zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin im AWG des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahren werden die vergleichenden Daten zu Woche 24 der Studie D1690C00017 herangezogen (Abschnitt 4.3.1.3). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC bei Kindern und Jugendlichen (ITT; ≥ 10 Jahre und < 25 Jahre) mit T2DM untersucht sowie einer 28-wöchigen OLE [1]-Phase. SoC bildet dabei eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie ab, d. h. alle Studienteilnehmer mussten Metformin (IR oder XR) und/oder Insulin als stabile Dosierung einnehmen. Insulin wurde auch als Notfalltherapie/Rettungstherapie zur Behandlung einer anhaltenden Hyperglykämie eingesetzt.

Im Notfall wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hochtitriert. Die Studie D1690C00017 erfüllt generell die Mindestanforderungen an die Studiendauer für chronische Erkrankungen (24 Wochen).

In die Studie D1690C00017 wurden ursprünglich Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 10 Jahre bis < 25 Jahre eingeschlossen. Diese kleine Studienpopulation (Dapagliflozin + SoC n=39; Placebo + SoC n=34) wurde gemäß Vorgaben des G-BA auf die zu bewertende Analysepopulation der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendliche mit T2DM eingegrenzt, da Dapagliflozin bereits eine Zulassung für die Behandlung des T2DM für Erwachsene ab 18 Jahren besitzt. Aufgrund dieses Populationszuschnitts und der dadurch resultierenden kleinen Stichprobengröße ist die statistische Power der Studie reduziert, sodass etwaige Unterschiede durch die Teststatistik möglicherweise nicht detektiert werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass ein Fehlen der statistischen Signifikanz zumindest teilweise auf die geringe Stichprobengröße zurückgeführt werden kann.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Dapagliflozin (10 mg) wurde zuvor in zahlreichen Studien bei Erwachsenen mit T2DM zweifelsfrei demonstriert: Der HbA1c-senkende Effekt war über die relevanten Zulassungsstudien der Erwachsenen hinweg konsistent sowie klinisch relevant und erwies sich auch über längere Beobachtungszeiträume als nachhaltig (19). Auch in der DECLARE-TIMI 58-Studie führte die Zusatzbehandlung mit Dapagliflozin zu einer weiteren Senkung des HbA1c (18). Die AstraZeneca GmbH geht, unter besonderer Berücksichtigung des von der EMA im Rahmen dieser Kinderzulassung vorgenommenen Evidenztransfers, davon aus, dass die Erkenntnisse aus den Studien mit Erwachsenen mit T2DM zur Wirksamkeit und zum Nutzen bzw. Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Kinder und Jugendliche mit T2DM übertragbar sind.

[1] Die 28-wöchige OLE-Phase dient der Überwachung der Sicherheit bei der Behandlung mit Dapagliflozin. Da es sich dabei um eine offene, nicht-randomisierte und nicht-kontrollierte Nachbeobachtungsphase handelt, werden diese Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Dies betrifft v. a. den auch in der vorliegenden Studie D1690C00017 untersuchten Effekt einer HbA1c-Senkung sowie den insbesondere in der DECLARE-TIMI 58-Studie bestätigten (in der Studie D1690C00017 jedoch nicht untersuchten) kardio- und renoprotektiven Effekt von Dapagliflozin. Im Jahr 2019 wurde ein Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Basis der Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58-Studie durch den G-BA anerkannt. Die Senkung des HbA1c ist ihrerseits als klinisch valides Surrogat für die Senkung der Häufigkeit von mikrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung (z. B. Retinopathien) anzusehen.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-48 zusammengefasst.

Tabelle 4-48: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie D1690C00017

Endpunkt	**Dapagliflozin + SoC (n = 29) vs. Placebo + SoC (n = 24) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert[a,b]**	**Ausmaß des Zusatznutzens[c]**
Mortalität		
Eventuell auftretende Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. In der Studie D1690C00017 traten keine UE, die zum Tode führten, auf.		
Morbidität		
Glykämische Kontrolle[d]		
Veränderung des HbA1c (%)	zu Woche 4 ΔLS-Mean: -0,53 [-0,86; -0,20]; p = 0,003 zu Woche 8 ΔLS-Mean: -0,67 [-1,24; -0,11]; p = 0,020 zu Woche 24 ΔLS-Mean: -0,56 [-1,60; 0,48]; p = 0,284	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24	RR: 3,000 [0,342; 26,327]; p = 0,604	
Veränderung der FPG (mmol/L)	zu Woche 4 ΔLS-Mean: -2,28 [-4,22; -0,33]; p = 0,023 zu Woche 24 ΔLS-Mean: -0,40 [-2,45; 1,65]; p = 0,694	
Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation	RR: 0,828 [0,126; 5,445]; p = 1,000	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
In der Studie D1690C00017 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.		

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC (n = 29) vs. Placebo + SoC (n = 24) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert[a,b]	Ausmaß des Zusatznutzens[c]
Nebenwirkungen		
Auftreten unerwünschter Ereignisse		
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	RR: 1,214 [0,837; 1,760]; p = 0,372	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	RR: 1,300 [0,876; 1,932]; p = 0,240	
Anteil an Patienten mit SUE	RR: 0,278 [0,012; 6,523]; p = 0,453	
Anteil an Patienten mit schweren UE	RR: 0,167 [0,008; 3,313]; p = 0,200	
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 2,500 [0,106; 58,708]; p = 1,000	
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	Es traten keine SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben, in beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017 auf.	
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	Es traten keine UE, die zum Tod geführt haben, in beiden Behandlungsarmen der Studie D1690C00017 auf.	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
Für die UE von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017		
UE nach SOC und PT		
Für die UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017		
Schwere UE nach SOC und PT		
Für die schweren UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017		
SUE nach SOC und PT		
Es traten keine SUE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einem Behandlungsarm in der Studie D1690C00017 auf.		
a: Die Darstellung des ΔLS-Mean erfolgt Visiten-basiert mittels eines MMRM-Models. Dabei werden fixe Effekte für Behandlung, Woche, die Interaktion zwischen Behandlung und Woche und Kovariaten für Baseline-Messung und die Interaktion von Baseline und Woche verwendet. b: Für das RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-*Wald*-KI berechnet. Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten *Fisher´s* Test. c: Der Zusatznutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens wurden auf Grundlage des durch die EMA akzeptierten Evidenztransfers von Erwachsenen auf die pädiatrische Population mit T2DM, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58-Studie und des daraus abgeleiteten Zusatznutzens bei Erwachsenen, sowie der Ergebnisse der pädiatrischen Patientenpopulation im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahren mit T2DM aus der Zulassungsstudie D1690C00017 abgeleitet. d: Es werden die Ergebnisse der Hauptanalyse auf Basis des PFAS dargestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Mortalität

Eventuell auftretende Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tode führten, dokumentiert. In der Studie D1690C00017 traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

Morbidität

Die Endpunkte zur Glykämischen Kontrolle „Veränderung des HbA1c (%)“, Veränderung der FPG (mmol/L)“ sowie dem „Anteil Patienten mit einer unzureichenden glykämischen Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation“ zu Woche 24 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen Dapagliflozin + SoC und Placebo + SoC (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Jedoch wird unter der Behandlung mit Dapagliflozin eine geringe Abnahme bzw. eine Stabilisierung des HbA1c beobachtet, währenddessen es unter der Behandlung mit Placebo zu einem leichten Anstieg des HbA1c kommt. Für die Zeitpunkte zu Woche 4 (ΔLS-Mean [95 %-KI]: -0,53 [-0,86; -0,20], p = 0,003) und Woche 8 (ΔLS-Mean [95 %-KI]: -0,67 [-1,24; -0,11], p = 0,020) zeigte sich hinsichtlich der HbA1c-Senkung ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin. Dieser Behandlungsvorteil bleibt während des gesamten Studienverlaufs (Woche 4 bis Woche 24) auf einem gleichbleibenden absoluten, jedoch nicht signifikantem Niveau bestehen.

Dies stützt den Behandlungsvorteil unter Dapagliflozin, der auch bereits bei den Erwachsenen mit T2DM nachgewiesen wurde (18). Gestützt wird dieses Ergebnis durch die Auswertung, dass mehr Patienten zu Woche 24 im Dapagliflozin-Behandlungsarm einen HbA1c < 7 % hatten als im Placebo-Behandlungsarm.

Auch die Nüchternglukose nahm unter der Behandlung mit Dapagliflozin im Studienverlauf bis zur Woche 24 stetig ab, hingegen unter der Behandlung mit Placebo zu.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie D1690C00017 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der zu bewertenden Analysepopulation der Kinder und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren zeigen, dass Dapagliflozin gut verträglich ist. UE jeglichen Grades traten bei 62,5 % der Patienten im Placebo- und bei 75,9 % im Dapagliflozin-Behandlungsarm auf.

Es traten keine SUE und schweren UE unter der Behandlung mit Dapagliflozin auf. Die Behandlung mit Dapagliflozin ist, im Einklang mit den Ergebnissen zu Dapagliflozin bei erwachsenen Patienten mit T2DM, sicher und gut verträglich.

Subgruppenanalysen

Für alle durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der festgelegten Subgruppenmerkmale für die jeweiligen Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität oder Nebenwirkungen identifiziert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter, wobei die Mehrheit der Fälle (ca. 90 %) auf das Vorliegen eines T1DM zurückzuführen sind. Durch ein verändertes Ernährungs- und Bewegungsverhalten kam es in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem Anstieg der Zahl übergewichtiger/adipöser Kinder und Jugendlicher und damit einhergehend zu einer Zunahme der T2DM Erkrankungen in dieser Population. Das Leitsymptom des T2DM ist die Hyperglykämie, der chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel. Diesem liegt eine gesteigerte Insulinresistenz der Körperzellen sowie eine unzureichende Insulinsekretion, als Konsequenz des fortschreitenden Verlustes der Betazellmasse, zu Grunde. Demnach kann bei der Betrachtung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen von einer vergleichbaren Pathogenese und einem vergleichbaren Erkrankungsbild ausgegangen werden.

Kinder und Jugendliche mit T2DM haben aufgrund des frühen Krankheitsbeginns und der entsprechend längeren Krankheitsdauer ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von T2DM assoziierten Komorbiditäten sowie mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen des T2DM stellt somit, in vergleichbarer Weise mit der Vermeidung entsprechender Folgekomplikationen bei Erwachsenen ein wesentliches Therapieziel dar. Als eine der wichtigsten therapeutischen Stellschrauben zur entsprechenden Risikoreduktion empfehlen die nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien eine möglichst konsequente Blutzuckerkontrolle.

Bezogen auf die Ergebnisse der Studie D1690C00017 konnte hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität für die Blutzuckerkontrolle zu Woche 4 (ΔLS-Mean [95 %-KI]: -0,53 [-0,86; -0,20], p = 0,003) und Woche 8 (ΔLS-Mean [95 %-KI]: -0,67 [-1,24; -0,11], p = 0,020) ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin nachgewiesen werden. Dieser Behandlungsvorteil bleibt während des Studienverlaufs bis zum Studienende auf einem gleichbleibenden, jedoch nicht signifikantem Niveau bestehen (Woche 24 ΔLS-Mean [95 %-KI] -0,56 [-1,60; 0,48], p = 0,284). Dies stützt den Behandlungsvorteil unter Dapagliflozin, der auch bereits bei den Erwachsenen mit T2DM nachgewiesen wurde. Aufgrund der gleichgerichteten Ergebnisse zwischen den Studien bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen ist davon auszugehen, dass die bei Erwachsenen gezeigten Effekte auf die hier vorliegende Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen übertragbar sind. Aufgrund fehlender Langzeitdaten kann dieser Behandlungsvorteil zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht quantifiziert werden.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen mit T2DM, basierend auf den von AstraZeneca vorgelegten PK/PD-Daten, attestiert.

In der Gesamtschau sind die Bedingungen für die Vergleichbarkeit der beiden Patientenpopulationen bezüglich eines identischen Wirkmechanismus, eines vergleichbaren Krankheitsbildes, sowie einer vergleichbaren Pathophysiologie erfüllt und die Übertragung der Evidenz kann für die Ableitung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in der vorliegenden Indikation herangezogen werden.

Die EMA schlussfolgert hinsichtlich der Übertragbarkeit wie folgt (2): *"The MAH has justified that there are no significant differences between the paediatric and adult T2DM patients with regards to disease characteristics and pathophysiology, which supports an approval in the paediatric population granted based on extrapolation of efficacy from adults to the paediatric patients in view of similar systemic exposure and PK/PD relationship of dapagliflozin."*

In Übereinstimmungen mit den Aussagen der EMA sind somit aus Sicht von AstraZeneca alle Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kindern und somit die Bedingungen für einen Evidenztransfer erfüllt.

Mit Dapagliflozin liegt für die vulnerable Population der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit T2DM eine neue relevante Therapieoption vor, die den ungedeckten therapeutischen Bedarf für neue orale medikamentöse Therapieoptionen decken kann.

Im Einklang mit früheren Bewertungsverfahren des G-BA zu Caplacizumab (22), Dupilumab (23, 24), Ivacaftor (25-29), Ledipasvir/Sofosbuvir (30), Lumacaftor/Ivacaftor (31), Nusinersen (32), Sofosbuvir (33) sowie Vandetanib (34) ergibt sich aus Sicht von AstraZeneca auf Grundlage des durch die EMA attestierten Evidenztransfers von Erwachsenen mit T2DM auf die hier zu bewertende Zielpopulation der Kinder und Jugendliche mit T2DM ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kindern und Jugendlichen mit T2DM	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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[1], Molenberghs 2010[2]). 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[3]) 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[4]) 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

[1] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[2] 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.
[3] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[4] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Grundsätzlich steht bei der Behandlung des T2DM sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen die Vermeidung von mikrovaskulären Folgekomplikationen wie z .B. Retinopathien aber auch von kardiovaskulärer Komplikationen als primäres Therapieziel im Fokus: Patienten, deren T2DM sich bereits in der Kindheit oder Jugend manifestiert, erwartet im Vergleich zu Patienten mit ‚Altersdiabetes' in aller Regel eine deutlich längere (Rest-) Lebenszeit mit der Erkrankung, in der sie den Risiken der Hyperglykämie bzw. potenziellen Folgekomplikationen ausgesetzt sind. Anzahl und Schweregrad der Folgekomplikationen nehmen mit der Krankheitsdauer zu. Hinzu kommt, dass bei früher Erstmanifestation des T2DM eine im Vergleich zum ‚Altersdiabetes' erhöhte inhärente Anfälligkeit für die Entstehung einer diabetischen Retinopathie festgestellt wurde (15). Eine neue Untersuchung von Forschern der Johns-Hopkins-Universität zeigte, dass diabetische Retinopathien bei unter 21-Jährigen mit T2DM im Vergleich zu T1DM deutlich häufiger und nach kürzerer Krankheitsdauer auftreten (16). Die Vermeidung mikrovaskulärer Folgekomplikationen des T2DM stellt somit, in vergleichbarer Weise mit der Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus (Typ-1 und Typ-2) ein wesentliches Therapieziel dar, wobei die zu erwartende, mehrere Jahrzehnte betragende Krankheitsdauer eine zusätzliche Herausforderung darstellt. Als eine der wichtigsten therapeutischen Stellschrauben zur entsprechenden Risikoreduktion empfehlen die nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien eine möglichst konsequente Blutzuckerkontrolle mit Hilfe eines patientenindividuell definierten HbA1c-Zielkorridors (vgl. u. a. Leitlinien der DDG (44), ISPAD (46, 47) sowie ADA (48)). Die Leitlinienempfehlungen für die Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen sowie auch bei Erwachsenen verfolgen damit vergleichbare Therapieziele.

Gemäß der deutschen Praxisempfehlung der DDG sollen, was das Ziel der glykämischen Kontrolle betrifft, eine FPG von < 126 mg/dl und ein HbA1c < 7 % als Therapieziel angestrebt werden. Auch die ISPAD-Leitlinie nennt diese Prozentschwelle als Zielwert für den HbA1c. Jedoch wird für bestimmte Situationen auch eine aggressivere Strategie mit einem Zielwert von < 6,5 % befürwortet (44). Analog zur ISPAD- argumentiert die ADA-Leitlinie, jedoch mit dem zusätzlichen Hinweis, dass der niedrigere Zielwert nur dann angestrebt werden sollte, wenn keine Hypoglykämien oder andere Nebenwirkungen unter der Therapie auftreten (48, 71). Neben den genannten Leitlinien, die einen Zielwert des HbA1c von < 7 % favorisieren, zeigen die Ergebnisse der TODAY Studie, dass eine aggressive initiale Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen über die ersten sechs Monate, mit einem Zielwert von < 6 %, langfristig das Risiko für ein Therapieversagen senkt (72).

Beim HbA1c handelt es um einen etablierten Endpunkt zur Beurteilung des blutzuckersenkenden Effekts von Antidiabetika, der von den Zulassungsbehörden als Wirksamkeitsparameter anerkannt wird. In der Literatur zum T1DM und zum T2DM bei Erwachsenen sind konsistente Korrelationen zwischen dem HbA1c und mikrovaskulären Folgekomplikationen beschrieben worden. Verschiedene Untersuchungen zeigen auch für T2DM mit früher Erstmanifestation (‚*early-onset type-2 diabetes*') einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer schlechten metabolischen Kontrolle (beurteilt anhand des HbA1c) und einem erhöhten Risiko für Retinopathien und Albuminurien (13-15).

Eine aktuelle Meta-Analyse untersuchte den Zusammenhang zwischen der HbA1c-Senkung und der Senkung des Risikos von MACE *(major adverse cardiac events*)-Ereignissen auf Basis der publizierten Daten aus insgesamt 14 kardiovaskulären Outcome-Studien mit zusammengenommen fast 130.000 Patienten mit T2DM, mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder kardiovaskulärer Vorgeschichte, und mit einem HbA1c zu Baseline von 7,2% bis 8,8%. Die in diesen Studien untersuchten Wirkstoffe der drei Wirkstoffklassen SGLT-2-Hemmer (einschließlich Dapagliflozin), Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)-Hemmer und *Glucagon-like Peptid 1* (GLP1)-Analoga zeigten in einer Regressionsanalyse eine starke Korrelation zwischen der HbA1c-Senkung und der MACE-Risikoreduktion (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,67; 0,96]; $p < 0.001$). Im bivariaten Modell, wenn auch die beobachteten Gewichtsreduktionen berücksichtigt wurden, korrelierte ausschließlich die HbA1c-Senkung statistisch signifikant mit der MACE-Risikoreduktion ($p = 0,019$) (73).

In einer experimentellen klinischen Studie wurden die Effekte von Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM auf intermediäre Endpunkte, welche ihrerseits einen prädiktiven Aussagewert hinsichtlich mikrovaskulärer Schäden (Retinopathie, Nephropathie) und hinsichtlich Endorganschäden (mikro- und makrovaskulär) haben, untersucht: Die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin (im Vergleich zu Placebo) resultierte dabei erwartungsgemäß in einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle. Darüber hinaus jedoch verminderte sich auch der pathologisch erhöhte retinale kapilläre Blutfluss über den Studienverlauf (während dies im Placebo-Arm nicht der Fall war); und während sich das Wanddicke-Lumen-Verhältnis (WLR) der retinalen Arteriolen im Placebo-Arm über den Studienverlauf erhöhte (als Indikator für pathogenetische Gefäßumbildungen), war dies im Dapagliflozin-Arm nicht der Fall. Außerdem wurde unter Dapagliflozin auch ein verminderter Blutdruck beobachtet. Die Autoren der Studie führen die gefundene günstigere vaskuläre Situation nach 6-wöchiger Behandlung mit Dapagliflozin wesentlich auf die stärkere Blutzuckersenkung zurück und schlussfolgern, dass Dapagliflozin Vorteile im Hinblick auf mikrovaskuläre Marker zeigt, welche Einfluss auf die Progredienz der mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes haben (74).

Aus den genannten Gründen sollte nach Ansicht von AstraZeneca für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM die HbA1c-Senkung als patientenrelevanter (Surrogat-)Endpunkt für das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung berücksichtigt werden.

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung (2021-B-046) - Dapagliflozin zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen"*. 2021.

2. European Medicines Agency (EMA). *"European Public Assessment Report (EPAR) of Dapagliflozin"*. 2021.

3. AstraZeneca. *"Clinical Study Report - A 24-Week, Multicentre, Randomised, 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 "*. 2020.

4. AstraZeneca. *"Clinical Study Protocol - A 24-Week, Multicentre, Randomised, 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"*. 2020.

5. AstraZeneca. *"Statistical Analysis Plan - A 24-Week, Multicentre, Randomised, 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 "*. 2020.

6. European Medicines Agency (EMA). *"Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (EMA/199678/2016)"*. 2016.

7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V 2019 [Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf].

8. European Medicines Agency (EMA). *"Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev.)"*. 2012.

9. European Medicines Agency (EMA). *"Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (EMA/129698/2012)"*. 2013.

10. Tirucherai GS, LaCreta F, Ismat FA, Tang W, Boulton DW. *"Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus"*. Diabetes Obesity Metabolism. 2016;18 (7):678-684.

11. Kasichayanula S, Liu X, Lacreta F, Griffen SC, Boulton DW. *"Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2"*. Clinical Pharmacokinetic. 2014;53 (1):17-27.

12. AstraZeneca. *"2.5 Clinical Overview - Dapagliflozin for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Paediatric Patients"*. 2020.

13. Today Study Group. *"Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial"*. Diabetes Care. 2013;36 (6):1735-1741.

14. Today Study Group. *"Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial"*. Diabetes Care. 2013;36 (6):1772-1774.

15. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, Twigg SM, Yue DK. *"Timing is everything: age of onset influences long-term retinopathy risk in type 2 diabetes, independent of traditional risk factors"*. Diabetes Care. 2008;31 (10):1985-1990.

16. Porter M, Channa R, Wagner J, Prichett L, Liu TYA, Wolf RM. *"Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents at an urban tertiary eye care center"*. Pediatric Diabetes. 2020;21 (5):856-862.

17. AstraZeneca GmbH. *"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 4 A) - Dapagliflozin (Forxiga® 5/10 mg Filmtabletten) - Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko"*. 2019.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin - Erneute Nutzenbewertung § 14: Diabetes mellitus Typ 2"*. 2019.

19. European Medicines Agency (EMA). *"European Public Assessment Report (EPAR) of Dapagliflozin"*. 2012.

20. 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 - Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2))"*. 2019.

21. AstraZeneca. *"Statistische Nachberechnungen für die Studie D1690C00017"*. 2021.

22. 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 - Caplacizumab (neues Anwendungsgebiet: erworbene thrombotische-thrombozytopenische Purpura, 12 bis < 18 Jahre)"*. 2021.

23. 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 - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre)"*. 2021.

24. 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 - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre)"*. 2020.

25. 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 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)) "*. 2020.

26. 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 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, R117H-Mutation)"*. 2021.

27. 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 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 - < 24 Monate)"*. 2020.

28. 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 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate)"*. 2020.

29. 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 - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2 - 5 Jahren)"*. 2020.

30. 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 - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre)"*. 2021.

31. 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 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre)"*. 2019.

32. 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 - Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) "*. 2021.

33. 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 - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) "*. 2018.

34. 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 - Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter)"*. 2017.

35. AstraZeneca AB. *"Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021)"*. 2021.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Verfahrensordung des Gemeinsamen Bundesausschuss in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (in Kraft getreten am 28. August 2021)"*. 2021.

37. European Medicines Agency (EMA). *"Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety (CPMP/ICH/375/95 (ICH 152 E1))"*. 1995.

38. 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.

39. 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) - Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0"*. 2011.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"Methodenpapier 6.0"*. 2020.

41. Expert Committee. *"Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus"*. Diabetes Care. 1997;20 (7):1183-1197.

42. American Diabetes Association (ADA). *"Diagnosis and classification of diabetes mellitus"*. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 1:S62-69.

43. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. *"Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children"*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93 (11):4231-4237.

44. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). *"S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter"*. 2015.

45. Tahara Y, Shima K. *"The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients"*. Diabetes Care. 1993;16 (9):1313-1314.

46. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. *"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents"*. Pediatric Diabetes. 2018;19 Suppl 27:7-19.

47. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al. *"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth"*. Pediatric Diabetes. 2018;19 Suppl 27:28-46.

48. American Diabetes Association (ADA). *"13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021"*. Diabetes Care. 2021;44 (Suppl 1):S180-S199.

49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *"Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management - NICE guideline"*. 2014.

50. Ryan CM. *"Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis"*. Pediatric Diabetes. 2006;7 (5):289-297.

51. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. *"Neurocognitive consequences of diabetes"*. American Psychologist Journal. 2016;71 (7):563-576.

52. Dean HJ, Sellers EA. *"Comorbidities and microvascular complications of type 2 diabetes in children and adolescents"*. Pediatric Diabetes. 2007;8 Suppl 9:35-41.

53. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. *"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents"*. Pediatric Diabetes. 2014;15 Suppl 20:257-269.

54. Donaghue KC, Fung AT, Hing S, Fairchild J, King J, Chan A, et al. *"The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence"*. Diabetes Care. 1997;20 (1):77-80.

55. Writing Group for the DERG, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. *"Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality"*. JAMA. 2015;313 (1):45-53.

56. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. *"10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes"*. The New England Journal of Medicine. 2008;359 (15):1577-1589.

57. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. *"Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus"*. Diabetic Medicine. 2012;29 (4):453-463.

58. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. *"Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes"*. Diabetes Care. 2013;36 (12):3863-3869.

59. Today Study Group. *"Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial"*. Pediatric Diabetes. 2015;16 (1):39-47.

60. Shah AS, Urbina EM. *"Vascular and Endothelial Function in Youth with Type 2 Diabetes Mellitus"*. Current Diabetes Reports. 2017;17 (6):36.

61. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. *"Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96"*. Archives of Disease in Childhood. 1999;81 (4):318-323.

62. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. *"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state"*. Pediatric Diabetes. 2018;19 Suppl 27:155-177.

63. Workgroup on Hypoglycemia ADA. *"Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia"*. Diabetes Care. 2005;28 (5):1245-1249.

64. AstraZeneca. *"Statistischer Analyseplan zu den statistischen Nachberechnungen der Studie D1690C00017"*. 2021.

65. AstraZeneca. *"ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years (NCT02725593)"*. 2016.

66. AstraZeneca AB. *"EU Clinical Trials: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years (2015-005041-31)"*. 2016.

67. AstraZeneca. *"WHO ICTRP: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years (2015-005041-31)"*. 2016.

68. Fu JF, Liang L, Gong CX, Xiong F, Luo FH, Liu GL, et al. *"Status and trends of diabetes in Chinese children: analysis of data from 14 medical centers"*. World Journal of Pediatrics. 2013;9 (2):127-134.

69. Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB, Baden-Wurttemberg Dg. *"Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years"*. Pediatric Diabetes. 2009;10 (7):468-473.

70. Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, et al. *"Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria"*. The European Journal of Pediatrics. 2005;164 (11):705-707.

71. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. *"Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association"*. Diabetes Care. 2018;41 (12):2648-2668.

72. Panagiotopoulos C, Hadjiyannakis S, Henderson M. *"Type 2 Diabetes in Children and Adolescents"*. Canadian Journal of Diabetes. 2018;42 Suppl 1:S247-S254.

73. Ambrosi P, Daumas A, Villani P, Giorgi R. *"Glycosylated Hemoglobin as a Surrogate for the Prevention of Cardiovascular Events in Cardiovascular Outcome Trials Comparing New Antidiabetic Drugs to Placebo"*. Cardiology. 2020;145 (6):370-374.

74. Ott C, Jumar A, Striepe K, Friedrich S, Karg MV, Bramlage P, et al. *"A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation"*. Cardiovascular Diabetology. 2017;16 (1):26.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle [1]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

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

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2021
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dapagliflozin.mp.	1.342
2	(Forxiga* or Farxiga* or Xigduo*).mp.	91
3	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	38
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	1.347
7	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	18.975
8	((diabet* adj3 type 2) or (diabet* adj3 type II)).mp.	45.321
9	((non insulin dependent adj3 diabet*) or (noninsulin dependent adj3 diabet*)).mp.	20.042
10	(((diabet* adj3 type 2) or diabet*) adj3 type II).mp.	2.850
11	(T2D or T2DM or NIDDM).ti,ab.	11.897
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	48.208
13	6 and 12	1.059
14	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	635.136
15	13 and 14	358
16	remove duplicates from 15	**324**

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2021
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Dapagliflozin.mp.	1.827
2	(Forxiga* or Farxiga* or Xigduo*).mp.	46
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	1.831
7	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	147.159
8	((diabet* adj3 type 2) or (diabet* adj3 type II)).mp.	210.570
9	((non insulin dependent adj3 diabet*) or (noninsulin dependent adj3 diabet*)).mp.	11.914
10	(((diabet* adj3 type 2) or diabet*) adj3 type II).mp.	11.485
11	(T2D or T2DM or NIDDM).ti,ab.	44.225
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	214.739
13	6 and 12	1.316
14	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	5.275.432
15	13 and 14	84
16	randomized controlled trial.pt.	546.328
17	controlled clinical trial.pt.	94.455
18	randomi#ed.ab.	642.304
19	placebo.ab.	222.265
20	clinical trials as topic.sh.	197.757
21	randomly.ab.	367.833
22	trial.ti.	249.360
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1.441.141
24	exp animals/ not humans.sh.	4.898.545

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.10.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
25	23 not 24	1.328.227
26	randomized controlled trial.pt.	546.328
27	randomi#ed.mp.	964.038
28	placebo*.mp.	243.947
29	26 or 27 or 28	1.036.582
30	15 and 25	48
31	15 and 29	47
32	30 or 31	49
33	limit 32 to (english or german)	49
34	remove duplicates from 33	**49**

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.10.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp dapagliflozin/	4.957
2	Dapagliflozin.mp.	5.290
3	(Forxiga* or Farxiga* or Xigduo*).mp.	242
4	(BMS-5121481 or BMS 5121481 or BMS5121481).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	5.300
8	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	284.710
9	((diabet* adj3 type 2) or (diabet* adj3 type II)).mp.	256.747
10	((non insulin dependent adj3 diabet*) or (noninsulin dependent adj3 diabet*)).mp.	287.850
11	(((diabet* adj3 type 2) or diabet*) adj3 type II).mp.	18.868

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.10.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
12	(T2D or T2DM or NIDDM).ti,ab.	74.735
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	347.415
14	7 and 13	3.898
15	exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or juvenile* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school or school child* or school* or schoolchild* or schoolchild* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	6.330.788
16	14 and 15	180
17	random*.tw.	1.715.211
18	placebo*.mp.	482.592
19	double-blind*.tw.	224.148
20	17 or 18 or 19	1.978.934
21	16 and 20	55
22	21 not Medline.cr.	51
23	limit 22 to (english or german)	51
24	remove duplicates from 23	**41**

Datenbankname	Duplikatentfernung in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2021
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Suchfilter gemäß Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dapagliflozin.mp.	8.459
2	(Forxiga* or Farxiga* or Xigduo*).mp.	379
3	(BMS-5121481 or BMS 5121481 or BMS5121481).mp.	89
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	8.478
7	exp Diabetes mellitus, Type 2/	450.844
8	((diabet* adj3 type 2) or (diabet* adj3 type II)).mp.	512.638
9	((non insulin dependent adj3 diabet*) or (noninsulin dependent adj3 diabet*)).mp.	319.806
10	(((diabet* adj3 type 2) or diabet*) adj3 type II).mp.	33.203
11	(T2D or T2DM or NIDDM).ti,ab.	130.857
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	610.362
13	6 and 12	6.273
14	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	11.496.858
15	13 and 14 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2021> Embase <1974 to 2021 October 15> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ver.	563 358 121 304
16	randomized controlled trial.pt.	1.080.794
17	controlled clinical trial.pt.	186.934
18	randomi#ed.ab.	2.307.875
19	placebo.ab.	850.571
20	clinical trials as topic.sh.	231.060
21	randomly.ab.	1.136.671

Datenbankname	Duplikatentfernung in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.10.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Suchfilter gemäß Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE	
22	trial.ti.	953.128
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	4.330.541
24	exp animals/ not humans.sh.	32.585.940
25	23 not 24	2.763.465
26	randomized controlled trial.pt.	1.080.794
27	randomi#ed.mp.	3.355.747
28	placebo*.mp.	1.076.685
29	26 or 27 or 28	3.897.744
30	15 and 25	344
31	15 and 29	416
32	30 or 31	421
33	limit 32 to (english or german) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2021> Embase <1974 to 2021 October 15> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citattions, Daily and Ver.	312 210 53 49
34	exp dapagliflozin/	4.957
35	Dapagliflozin.mp.	8.459
36	(Forxiga* or Farxiga* or Xigduo*).mp.	379
37	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	89
38	Edistride*.mp.	6
39	"(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol".mp.	2
40	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	8.478
41	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	450.844
42	((diabet* adj3 type 2) or (diabet* adj3 type II)).mp.	512.638
43	((non insulin dependent adj3 diabet*) or (noninsulin dependent adj3 diabet*)).mp.	319.806
44	(((diabet* adj3 type 2) or diabet*) adj3 type II).mp.	33.203
45	(T2D or T2DM or NIDDM).ti,ab.	130.857
46	41 or 42 or 43 or 44 or 45	610.362
47	40 and 46	6.273

Datenbankname	Duplikatentfernung in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.10.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Suchfilter gemäß Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE	
48	exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or juvenile* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school or school child* or school* or schoolchild* or schoolchild* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	12.127.389
49	47 and 48	622
50	random*.tw.	4.055.425
51	placebo*.mp.	1.076.685
52	double-blind*.tw.	643.223
53	50 or 51 or 52	4.559.980
54	49 and 53	403
55	54 not Medline.cr.	399
56	limit 55 to (english or german) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2021> Embase <1974 to 2021 October 15> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citattions, Daily and Ver.	304 206 51 47
57	15 use cctr	358
58	33 use ppezv	49
59	56 use oemezd	51
60	57 or 58 or 59 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2021> Embase <1974 to 2021 October 15> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citattions, Daily and Ver.	458 358 51 49
61	remove duplicates from 60 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2021> Embase <1974 to 2021 October 15> Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citattions, Daily and Ver.	414 324 41 49
62	57 and 61 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2021>	324 324

Datenbankname	Duplikatentfernung in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.10.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Suchfilter gemäß Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE	
63	58 and 61 Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citattions, Daily and Ver.	49 49
64	59 and 61 Embase <1974 to 2021 October 15>	41 41

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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	*ClinicalTrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.10.2021
Suchstrategie	DAPAGLIFLOZIN OR FORXIGA OR FARXIGA OR XIGDUO OR BMS-5121481 OR BMS5121481 OR EDISTRIDE
Treffer	**367**

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.10.2021
Suchstrategie	DAPAGLIFLOZIN OR FORXIGA OR FARXIGA OR XIGDUO OR BMS-5121481 OR BMS5121481 OR EDISTRIDE
Treffer	**114**

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal*, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.10.2021
Suchstrategie	DAPAGLIFLOZIN OR FORXIGA OR FARXIGA OR XIGDUO OR BMS-5121481 OR BMS5121481 OR EDISTRIDE
Treffer	**617**

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)/Arzneimittelfaktendantenbank
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	20.10.2021
Suchstrategie[a]:	Dapagliflozin OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo OR BMS-512148 OR Edistride [*Arzneimittelname*] Dapagliflozin OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo OR BMS-512148 OR Edistride [*Stoffname*]
Treffer	**84**
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld separat.	

Studienregister	*Clinical Data* Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	20.10.2021
Suchstrategie[a]:	Dapagliflozin OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo OR BMS-512148 OR Edistride [*Product name*] Dapagliflozin OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo OR BMS-512148 OR Edistride [*Active Substance/INN*]
Treffer	**1**
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld separat.	

Studienregister	*Internetseite des G-BA*
Internetadresse	https://www.g-ba.de/
Datum der Suche	20.10.2021
Suchstrategie[a]:	Dapagliflozin OR Forxiga OR Farxiga OR Xigduo OR BMS-5121481 OR Edistride [*Suche*]
Treffer	**145**
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld separat.	

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.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Orme ME. *"A systematic review and network meta-analysis of second-line anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy"*. Value in Health. 2013;16 (7):A432.	Publikationstyp
2	Kapellen TM. *"Pharmacotherapy of children and adolescents with type 2 diabetes mellitus"*. Handbook of Experimental Pharmacology. 2020;261:119-129.	Publikationstyp
3	Tirucherai GS, LaCreta F, Ismat FA, Tang W, Boulton DW. *"Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus"*. Diabetes, Obesity & Metabolism. 2016;18 (7):678-684.	Studiendauer
4	Zhang Q, Dou J, Lu J. *"Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses"*. Diabetes Research and Clinical Practice. 2014;105 (3):313-321.	Population
5	Paisley AJ, Yadav R, Younis N, Rao-Balakrishna P, Soran H. *"Dapagliflozin: A review on efficacy, clinical effectiveness and safety"*. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2013;22 (1):131-140.	Population
6	Molugulu N, Yee LS, Ye YT, Khee TC, Nie LZ, Yee NJ, et al. *"Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus"*. Diabetes Research and Clinical Practice. 2017;132:157-168	Population
7	Parkinson J, Tang W, Johansson CC, Boulton DW, Hamren B. *"Comparison of the exposure-response relationship of dapagliflozin in adult and paediatric patients with type 2 diabetes mellitus"*. Diabetes, Obesity & Metabolism. 2016;18 (7):685-692.	Intervention
8	Tirucherai GS, Lacreta F, Ismat FA, Tang W, Boulton DW. *"Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus"*. Diabetes. 2016;65 (Supplement 1):A336.	Duplikat
9	Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. *"Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial"*. International Journal of Clinical Practice. 2012;66 (5):446-456.	Population

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
10	Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. *"Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial"*. Annals of Internal Medicine. 2012;156 (6):405-415	Population

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 Registereinträgen 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.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	NCT04970940	AJU Pharm Co. Ltd. 2021 Jul 21. ClinicalTrials.gov: The Drug-drug Interaction Study of AJU-A51R1 and AJU-A51R2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970940	Population
2	NCT04972539	AJU Pharm Co. Ltd. 2021 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Pharmacokinetics and Safety of AJU-A51 in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04972539	Population
3	NCT03313752	Andrea Giaccari Catholic University of the Sacred Heart. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibition on Myocardial Insulin Sensitivity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313752	Population
4	NCT04923295	An-Najah National University. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: The Effect of Dapagliflozin on Ultrafiltration Among Peritoneal Dialysis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923295	Population
5	NCT04385589	Assiut University. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Diabetic Patients (Type 2) With Decompensated Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385589	Population
6	NCT05045274	Assiut University. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: The Effect of Early Administration of Dapagliflozin in STEMI Patients With LV Systolic Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05045274	Population
7	NCT00538174	AstraZeneca. 2015 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Phase I Multiple-Ascending Dose (Japan). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538174	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT01662999	AstraZeneca. 2015 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662999	Population
9	NCT02060201	AstraZeneca. 2015 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060201	Intervention
10	NCT01619059	AstraZeneca. 2016 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619059	Intervention
11	NCT02223065	AstraZeneca. 2016 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223065	Population
12	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157298	Population
13	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719132	Population
14	NCT01646320	AstraZeneca. 2016 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646320	Intervention
15	NCT02200627	AstraZeneca. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Forxiga Tablets Specific Clinical Experience Investigation for Elderly. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200627	Population
16	NCT01606007	AstraZeneca. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606007	Intervention
17	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429258	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
18	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138356	Population
19	NCT02637037	AstraZeneca. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Bioequivalence of Dapagliflozin/Metformin XR Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637037	Population
20	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216278	Population
21	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284893	Intervention
22	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681094	Intervention
23	NCT02413398	AstraZeneca. 2018 Okt 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413398	Population
24	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 withType 2 Diabetes Who Have Glycemic Control on Metformin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551874	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229396	Population
26	NCT02582840	AstraZeneca. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: The PK and PD of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582840	Population
27	NCT03084965	AstraZeneca. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Dapagliflozin Therapy in Taiwan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084965	Studientyp
28	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071016	Studientyp
29	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471404	Intervention
30	NCT02582814	AstraZeneca. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582814	Population
31	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805361	Studientyp
32	NCT02971618	AstraZeneca. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Study With Dapagliflozin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971618	Studientyp
33	NCT02564926	AstraZeneca. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Foxiga Korea Local Phase 4 Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564926	Population, Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	NCT02547935	AstraZeneca. 2019 Aug 21. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935	Population
35	NCT02200666	AstraZeneca. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Forxiga Tablets Specific Clinical Experience Investigation for Long-term Use. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200666	Population
36	NCT02252224	AstraZeneca. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Forxiga (Dapagliflozin) Regulatory Postmarketing Surveillance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252224	Studientyp
37	NCT03209089	AstraZeneca. 2020 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Type 2 Diabetes Mellitus Patients‘ Characteristics and Management by General Practitioners and Endocrinologists. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209089	Studientyp
38	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387683	Population
39	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419612	Intervention
40	NCT03038789	AstraZeneca. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: XIGDUO Extended Release (XR) Post Marketing Surveillance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038789	Studientyp
41	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036124	Population
42	NCT03608358	AstraZeneca. 2020 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Asian T2DM Subjects With Inadequate Glycemic Control on Metformin/Saxagliptin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608358	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
43	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877224	Population
44	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338855	Studiendauer
45	NCT02695082	AstraZeneca. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Acute Kidney Injury in Patients on Dapagliflozin and Other Antidiabetic Medications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695082	Population
46	NCT02695095	AstraZeneca. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Acute Liver Injury in Patients on Dapagliflozin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695095	Population
47	NCT02695173	AstraZeneca. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Complications of UTI in Patients on Dapagliflozin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695173	Population
48	NCT03624803	AstraZeneca. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: DAPA - Egypt Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624803	Population
49	NCT03344341	AstraZeneca. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Phase IV Study in Drug-Naive Patients With T2DM in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344341	Vergleichstherapie
50	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156985	Studientyp
51	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877237	Population
52	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152084	Population, Studiendauer

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT04856007	AstraZeneca. 2021 Jul 7. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856007	Population
54	NCT03036150	AstraZeneca. 2021 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036150	Population
55	NCT03199053	AstraZeneca. 2021 Sep 5. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199053	Laufende Studie; Vergleichstherapie
56	NCT04445714	AstraZeneca. 2021 Sep 21. ClinicalTrials.gov: To Assess Safety of Fixed Dose Combination of Dapagliflozin and Saxagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04445714	Intervention
57	NCT04170543	AstraZeneca. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: A Phase 2b Diabetic Kidney Disease Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04170543	Population
58	NCT02695121	AstraZeneca. 2021 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Cancer in Patients on Dapagliflozin and Other Antidiabetic Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695121	Population
59	NCT03619213	AstraZeneca. 2021 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619213	Population
60	NCT04595370	AstraZeneca. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of AZD9977 and Dapagliflozin in Participants With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04595370	Population
61	NCT04865406	AstraZeneca. 2021 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Forxiga HF General Drug Use-Results Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865406	Population
62	NCT04991571	AstraZeneca. 2021 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Study to Collect Samples for MIST Analysis of Zibotentan and Bioavailability of Zibotentan and Dapagliflozin in Heatlhy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991571	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT04724837	AstraZeneca. 2021 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Zibotentan and Dapagliflozin for the Treatment of CKD (ZENITH-CKD Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04724837	Population
64	NCT02426541	AstraZeneca Antaros Medical Bioventure Hub 43183 Mölndal Sweden. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin 10 mg on Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426541	Population
65	NCT01498185	AstraZeneca Astra Zeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498185	Population
66	NCT00683878	AstraZeneca Astra Zeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683878	Intervention
67	NCT00643851	AstraZeneca Astra Zeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643851	Intervention
68	NCT00976495	AstraZeneca Astra Zeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on Kidney Function (Glomerular Filtration Rate) in Subjects With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976495	Population
69	NCT00831779	AstraZeneca Astra Zeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831779	Population
70	NCT01095653	AstraZeneca AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095653	Population
71	NCT01095666	AstraZeneca AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095666	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
72	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722239	Population
73	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055652	Intervention
74	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257412	Population
75	NCT00688493	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2012 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Effects of Single Oral Dose Dapagliflozin QT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00688493	Intervention
76	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055691	Population
77	NCT01072578	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2012 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study to to Assess the Effect of Dapagliflozin When Administered Once a Day Versus Twice a Day on Blood Glucose. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072578	Intervention
78	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156246	Population
79	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680745	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
80	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855166	Intervention
81	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972244	Population
82	NCT01031680	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2013 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031680	Population
83	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673231	Population
84	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294436	Population
85	NCT01042977	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2014 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042977	Population
86	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392677	Population
87	NCT00984867	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2014 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984867	Population
88	NCT01294423	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2014 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294423	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
89	NCT01217892	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2014 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217892	Intervention
90	NCT00660907	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2015 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660907	Intervention
91	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535677	Intervention
92	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528879	Population
93	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528372	Population
94	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859898	Intervention
95	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002807	Population
96	NCT01068756	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068756	Population
97	NCT01135446	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Ultra Low Doses of Dapagliflozin in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135446	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
98	NCT00842556	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842556	Population
99	NCT00839683	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Valsartan or Simvastatin in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839683	Population
100	NCT00562250	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Drug Interaction Study With Dapagliflozin and Glimepiride in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562250	Population
101	NCT00554450	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Renal Impairment in Type 2 Diabetic Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554450	Population
102	NCT00726505	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Renal Mechanism of Action/Splay vs. TmG. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726505	Studiendauer
103	NCT00908271	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908271	Population
104	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904176	Population
105	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930865	Population
106	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162305	Population
107	NCT00263276	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263276	Studiendauer

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
108	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165268	Population, Studiendauer
109	NCT00546741	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction With Metformin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546741	Intervention
110	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195662	Population
111	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137474	Population
112	NCT00663260	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663260	Population
113	NCT00736879	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736879	Population
114	NCT00357370	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357370	Population
115	NCT01525238	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: PK Study of Dapagliflozin in Pediatric Subjects With T2DM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525238	Intervention
116	NCT02096705	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2017 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096705	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	NCT02268214	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268214	Population
118	NCT02460978	AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460978	Population
119	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730534	Population
120	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316131	Studiendauer
121	NCT01944618	AstraZeneca Monash University. 2016 Sep 13. ClinicalTrials.gov: forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944618	Population
122	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078049	Studientyp
123	NCT02805283	AstraZeneca Optum I. 2019 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Patient Satisfaction Survey. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805283	Population, Studientyp
124	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169959	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
125	NCT04798222	AstraZeneca Parexel. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioavailability of Different Formulations of AZD9977 and Dapagliflozin and Influence of Food in Selected Formulations in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798222	Population
126	NCT04492722	AstraZeneca Parexel George Clinical Pty Ltd. 2021 Sep 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AZD5718 in Participants With Proteinuric Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492722	Population
127	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407196	Population
128	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279407	Intervention
129	NCT04564742	AstraZeneca Uppsala University. 2021 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events in Patients With an Acute Heart Attack. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564742	Population
130	NCT05017987	Autotelicbio. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Compare Pharmacokinetics After Administration of ATB-101 or Co-administration of ATB-1011 and ATB-1012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05017987	Population
131	NCT04856969	Autotelicbio. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Evaluate Pharmacokinetic Interaction of ATB-1011 and ATB-1012 in Healthy Adult Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856969	Population
132	NCT02608905	Baylor College of Medicine. 2020 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608905	Population
133	NCT03422263	Berner Klinik Montana. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Performance Under SGLT-2-Inhibitors in Humans. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422263	Population, Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
134	NCT04885712	Boryung Pharmaceutical Co. L. 2021 Jul 21. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04885712	Population
135	NCT03627039	Brigham and Women‘s Hospital. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Metformin And Cardiovascular Effectiveness vs SGLT2 (MACES). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627039	Population
136	NCT04215523	Brigham and Women‘s Hospital. 2020 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Replication of the DECLARE Diabetes Trial in Healthcare Claims. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215523	Studientyp
137	NCT04882813	Brigham and Women‘s Hospital. 2021 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Replication of the DAPA-CKD (Chronic Kidney Disease) Trial in Healthcare Claims Data. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882813	Population
138	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393246	Population
139	NCT04017221	Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Drug Safety and Effectiveness Network Canada Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2020 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Safety of Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors Among Patients With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017221	Population
140	NCT03939624	Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Drug Safety and Effectiveness Network Canada Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Risk of Cardiovascular Events. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939624	Population
141	NCT03499704	Celltrion Pharm Inc. 2021 Jul 30. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499704	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
142	NCT04796428	Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Italy; Italian Society of Diabetology. 2021 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: GliflOzin in eLderly Diabetic patiENts: A praGmatic Intraclass Evaluation Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796428	Population
143	NCT03269058	Centre Hospitalier Universitaire Dijon. 2019 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269058	Population
144	NCT02925559	Centro de Diabetes Curitiba Ltda AstraZeneca. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925559	Population
145	NCT03968224	Centro Medico Nacional Siglo XXI IMSS. 2020 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Dapagliflozin for Weight Loss. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968224	Population
146	NCT04195243	Centro Universitario de Ciencias de la Salud Mexico. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin vs Empagliflozin on Flow Mediated Dilation in Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195243	Population
147	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419337	Population
148	NCT04575675	Cheng-Hsin General Hospital. 2021 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575675	Population
149	NCT04330079	CHEOL WHAN LEE M.D. Ph. D Asan Medical Center. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Effects of dapagliflozIN Therapy on Myocardial Perfusion Reserve in Prediabetic Patients With Stable coronarY Artery Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330079	Population
150	NCT03178591	Chiang Mai University. 2018 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178591	Population
151	NCT04531397	Children‘s Hospital of Fudan University. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Proteinuric Chronic Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04531397	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
152	NCT04534270	Children‘s Hospital of Fudan University. 2021 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Proteinuria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534270	Population
153	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601910	Population
154	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646799	Population
155	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849261	Population
156	NCT04156685	Chong Kun Dang Pharmaceutical. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of CKD-387 10/500mg BE Phase1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156685	Studientyp
157	NCT02520518	Christopher Bell AstraZeneca Colorado State University. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Does Dapagliflozin Promote Favorable Health Benefits That Are Independent Of Weight Loss?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520518	Population, Studientyp
158	NCT02371187	Christopher Bell AstraZeneca Colorado State University. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Does Dapagliflozin Augment The Favorable Adaptation To Endurance Exercise Training?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371187	Studientyp
159	NCT03180489	Christopher Bell AstraZeneca Colorado State University. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Does Dapagliflozin Provide Additional Health Benefits To Dietary Counseling For Weight Loss?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180489	Population
160	NCT03748810	Chungbuk National University Hospital. 2021 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Head-to-head Comparison of Empagliflozin and Dapagliflozin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748810	Vergleichstherapie
161	NCT04640493	Columbia University. 2020 Nov 23. ClinicalTrials.gov: SGLT2-Inhibitors for Sleep Apnea in Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640493	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
162	NCT03970044	Consano Clinical Research LLC. 2021 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Exenatide Plus Dapagliflozin on 24 Hour Glucose Variability Measured by CGM. A Proof of Concept. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970044	Population
163	NCT03364985	Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of DWP16001 After Oral Administration in Healthy Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364985	Population
164	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634500	Population
165	NCT04654390	Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: The Efficacy Nad Safety of DWP16001 Compared to Active Drug in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04654390	Intervention
166	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304560	Population
167	NCT04240171	Damanhour University Tanta University. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Versus Glimepiride Effect in Patient With Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04240171	Vergleichstherapie
168	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766724	Population
169	NCT04473417	Dong-A ST Co. Ltd. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety/Tolerability Profiles of DA-2811 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473417	Population
170	NCT04170998	Dong-A ST Co. Ltd. 2021 Sep 10. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04170998	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
171	NCT04356742	Dong-A ST Co. Ltd. 2021 Sep 24. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356742	Population
172	NCT04906213	Duke University. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: CardioRenal Effects of SGLT2 Inhibition in Kidney Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906213	Population
173	NCT02597049	Eli Lilly and Company. 2020 Jun 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597049	Intervention
174	NCT04249778	Emory University. 2021 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Heart Failure Readmission. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249778	Population
175	NCT03766750	EMS. 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lima Association in the Control of Type II Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766750	Population
176	NCT05029115	Ewha Womans University Mokdong Hospital. 2021 Aug 31. ClinicalTrials.gov: The Effect of SGLT-2 Inhibitor in Patient With Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05029115	Population
177	NCT03804411	Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Prognostic Predictors of Response to Hypoglycemic Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804411	Intervention
178	NCT04662723	Fondazione Schena University of Bari. 2021 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Multicentre Clinical Study to Evaluate the Effect of Personalized Therapy on Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662723	Population
179	NCT04869124	Frank Ruschitzka AstraZeneca University of Zurich. 2021 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin on Volume Vascular Outcomes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869124	Population
180	NCT04149067	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla AstraZeneca. 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Study of Real-world Evidence With SGLT2i (Dapagliflozin) and DPP4i (Sitagliptin) in Type 2 Diabetes Patients in Spain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04149067	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
181	NCT03919656	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: SGLT-2 Inhibition, Metabolomics and Cardiovascular/Kidney Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919656	Population
182	NCT04197635	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de Valencia. 2021 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO2 in HFrEF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197635	Population
183	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 Dapaglifozin in Patients With Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707352	Population
184	NCT04806633	G.Gennimatas General Hospital 2nd Department of Cardiology Attikon" University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens. 2021 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin to Prevent the Incidence of Contrast Induced Nephropathy After Heart Catheterization and Percutaneous Coronary Intervention. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806633	Population
185	NCT04780438	G.Gennimatas General Hospital 2nd Department of Cardiology "Attikon" University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens. 2021 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin to Prevent Atrial Fibrillation Recurrence After Transcatheter Pulmonary Venous Isolation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780438	Population
186	NCT04620590	George Clinical Pty Ltd University Medical Center Groningen Ground Zero Pharmaceuticals. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: An Open Label Phase IV Study to Evaluate Dapagliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Impaired Renal Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04620590	Population
187	NCT02372955	Gulf Regional Research & Educational Services LLC. 2015 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372955	Population
188	NCT03423355	GWT-TUD GmbH. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effect on Erythropoiesis and Physical Fitness. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423355	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
189	NCT03658031	Hamad Medical Corporation. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on the Progression From Prediabetes to T2DM in Subjects With Myocardial Infarction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658031	Population
190	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794518	Population
191	NCT03826641	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of HCP1801 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826641	Population
192	NCT04084184	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of HGP1602 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084184	Population
193	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887677	Population
194	NCT03190694	Hiddo Lambers Heerspink AstraZeneca University Medical Center Groningen. 2019 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin in Non-diabetic Patients With Proteinuria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190694	Population
195	NCT04340908	Hongchang Guo Beijing Anzhen Hospital. 2021 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibitor on Type 2 Diabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340908	Population
196	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782245	Population
197	NCT04739215	Hospital General Universitario Gregorio Marañon University of Navarra Instituto de Salud Carlos III Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Maranon. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibition on the Mechanisms of Cardiac Damage in the Diabetic Patient With HFpEF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739215	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
198	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778787	Population
199	NCT02919059	IInstituto Gallego de Medicina Vascular. 2017 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Study to Asses the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919059	Population
200	NCT04783870	Instituto Mexicano del Seguro Social. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on LV Remodeling Post AMI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04783870	Population
201	NCT04717986	Instituto Mexicano del Seguro Social Germán Ramón Bautista López Luis Jonathan González Rodolfo Guardado Mendoza Gabriel Fernández Yáñez. 2021 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effects on Mayor Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction (DAPA-AMI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04717986	Population
202	NCT04090580	Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran AztraZeneca. 2021 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Impact on Glycemic Variability After Treatment With Dapagliflozin on Type 2 Diabetes Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04090580	Population
203	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636192	Population
204	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857764	Population
205	NCT03249506	Janssen Research & Development LLC. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Cardiovascular Outcomes in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249506	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
206	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492580	Population
207	NCT01877889	Janssen-Cilag International NV. 2014 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Pharmacodynamics of Canagliflozin and Dapagliflozin in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877889	Population
208	NCT03801642	Jeff Burns MD University of Kansas Medical Center. 2021 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin In Alzheimer‘s Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801642	Population
209	NCT04880993	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. Ltd. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence of Dapagliflozin 10 mg Tablets Under Fasting Conditions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880993	Population
210	NCT04881006	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. Ltd. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Bioequivalence of Dapagliflozin 10 mg Tablets Under Fed Conditions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881006	Population
211	NCT02325206	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2016 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of DAPAglifozin in Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325206	Population
212	NCT04234867	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2021 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Study to Explore the Effect of Dapagliflozin and Stress in Adolescent and Adult Subjects With Type 1 Diabetes (T1D). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234867	Population
213	NCT02987738	Kinderkrankenhaus auf der Bult AstraZeneca Alcedis GmbH. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Explore the Efficacy of DAPAglifozin as add-on to Closed-loop Control in Patients With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987738	Population
214	NCT05066516	Korea University Anam Hospital. 2021 Okt 4. ClinicalTrials.gov: The Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of IN-C009 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05066516	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
215	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946632	Intervention
216	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528019	Population, Intervention
217	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706637	Population
218	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899949	Population
219	NCT03565458	LG Chem. 2018 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Gemigliptin, Dapagliflozin, Empagliflozin DDI Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565458	Population
220	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 Naïve Patient in Type 2 Diabetes Mellitus (Stable II Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202563	Population
221	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255238	Population
222	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544319	Intervention
223	NCT03842267	LG Chem. 2021 Aug 23. 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 (SOLUTION Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842267	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
224	NCT03887416	LM Diagnósticos S.L. AstraZeneca. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Nighttime Blood Pressure in Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887416	Population
225	NCT02475070	Lund University. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475070	Vergleichstherapie
226	NCT02682563	M.H.H.Kramer AstraZeneca VU University Medical Center. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Renoprotective Effects of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682563	Population
227	NCT03721874	Maastricht University AstraZeneca. 2021 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Effects of 2 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Subjects With an Impaired Glucose Homeostasis on Nocturnal Substrate Oxidation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721874	Population
228	NCT03871621	Mackay Memorial Hospital. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Left Ventricular Functional Changes of Uncontrolled Diabetes by Dapagliflozin Treatment Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871621	Population
229	NCT03982238	Majianhua Nanjing First Hospital Nanjing Medical University. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Effects of Hypoglycemic Drugs on Testosterone Levels in Type 2 Diabetes Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982238	Population
230	NCT04475042	Mariëlle SchefferAstraZeneca Onze Lieve Vrouwe Gasthuis. 2020 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Stratified Treatment to Ameliorate Diastolic Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475042	Population
231	NCT04794517	Mario Negri Institute for Pharmacological Research AstraZeneca. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Non-diabetic Stage IV CKD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04794517	Population
232	NCT04730947	Mayo Clinic. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin (DAPA) Effects in HFpEF. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730947	Population
233	NCT05042505	Medanta The Medicity, India. 2021 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin vs Sitagliptin on Liver Fat Accumulation and Body Composition in Patients With Diabetes Mellitus and Liver Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05042505	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
234	NCT02211742	Medical University Innsbruck Medical University of Graz University of Bern. 2015 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211742	Population
235	NCT02558270	Medical University of Vienna. 2016 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558270	Population
236	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007329	Intervention
237	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444584	Intervention
238	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532855	Population
239	NCT03723252	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2021 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Efficacy and Action in NASH. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723252	Population
240	NCT04213677	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2021 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Efficacy and Action in PCOS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213677	Population
241	NCT04120623	Nanjing First Hospital Nanjing Medical University. 2019 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Effect of Dapagliflozin Combined With CSII on Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04120623	Intervention
242	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080518	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
243	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860011	Population
244	NCT04697485	Northwestern University. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Polydiuretic Therapy for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697485	Population
245	NCT04899349	Novartis Pharmaceuticals. 2021 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of Dapagliflozin + Metformin XR Versus Metformin XR in Participants With HR+, HER2-, Advanced Breast Cancer While on Treatment With Alpelisib and Fulvestrant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04899349	Population
246	NCT02577159	Osaka University. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577159	Population
247	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014192	Population
248	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287387	Intervention
249	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914691	Population
250	NCT02284269	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Japan. 2016 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Meta-analysis in Post-marketing Surveillances for SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284269	Studientyp
251	NCT02561130	Population Health Research Institute AstraZeneca. 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561130	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
252	NCT05014594	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Sodium-glucose Linked Transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in Recurrent Ascites: a Pilot RCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05014594	Population
253	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304081	Intervention
254	NCT05050500	Qingdao Central Hospital. 2021 Sep 20. ClinicalTrials.gov: The Effect of Dapagliflozin on the Short-term Prognosis of Patients With Acute Myocardial Infarction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05050500	Population
255	NCT03556033	Radboud University. 2020 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on IAH in T1DM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556033	Population
256	NCT04451837	Region Skane Göteborg University. 2021 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Semaglutide and Dapagliflozin in Diabetic Patients With Different Pathophysiology. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451837	Intervention
257	NCT02719756	Research Clinical Centre of the Russian Railways JSC. 2016 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719756	Population
258	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660683	Intervention
259	NCT02653482	Saint Luke‘s Health System. 2020 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653482	Population
260	NCT03030235	Saint Luke‘s Health System. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030235	Population
261	NCT05025735	Saint Luke‘s Health System Novartis Pharmaceuticals. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Alpelisib, Fulvestrant and Dapagliflozin for the Treatment of HR+, HER2 -, PIK3CA Mutant Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05025735	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
262	NCT04350593	Saint Luke‘s Health System Saint Luke‘s Hospital of Kansas City AstraZeneca George Clinical Pty Ltd. 2021 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04350593	Population
263	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027023	Population
264	NCT04570865	Scripps Health. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin And Pulmonary Artery Hemodynamics in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With CardioMEMS®. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570865	Population
265	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610088	Vergleichstherapie
266	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338921	Intervention
267	NCT02501616	Seoul National University Hospital. 2015 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501616	Population
268	NCT02420392	Seoul National University Hospital AstraZeneca. 2016 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on the Incretin Sensitivity of the Pancreatic Beta Cell. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420392	Population, Studientyp
269	NCT04882358	Sequana Medical N.V.. 2021 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Safety & Feasibility of DSR TherApy in Heart FAiluRe pAtients With Persistent Congestion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882358	Population
270	NCT04004793	Shanghai Zhongshan Hospital. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Remission of Type 2 Diabetes With Dapagliflozin (READ Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004793	Population
271	NCT03398577	Sheba Medical Center. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03398577	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
272	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253121	Population
273	NCT04696185	Spanish Society of Cardiology Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III. 2021 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin After Transcatheter Aortic Valve Implantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696185	Population
274	NCT03899402	State University of New York at Buffalo University of Glasgow. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Triple Therapy in T1DM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899402	Population
275	NCT04193566	Steno Diabetes Center Copenhagen Glostrup University Hospital Copenhagen Novo Nordisk A/S. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Acute Effects of SGLT2 Inhibition on Renal Oxygenation and Autonomic Function in Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193566	Population
276	NCT02695810	Steno Diabetes Center Copenhagen The Novo Nordic Foundation Rigshospitalet Denmark AstraZeneca Bayer. 2019 Okt 7. ClinicalTrials.gov: The PRE-D Trial: Effect of Dapagliflozin, Metformin and Physical Activity in Pre-diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695810	Population
277	NCT04764097	Tan Tock Seng Hospital. 2021 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Outcomes in Haemodialysis for End Stage Renal Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764097	Population
278	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961659	Population
279	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02459353	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
280	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04333823	Population
281	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363697	Population
282	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959501	Population
283	NCT04200586	The University of Hong Kong. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: The Effects of SGLTi on Diabetic Cardiomyopathy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200586	Population
284	NCT02984644	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984644	Population
285	NCT04401904	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: SGLT2 Inhibition in Older Obese Adults With Pre-diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401904	Population
286	NCT03878459	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Plus Pioglitazone in T1DM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878459	Population
287	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). 2021 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Pre-diabetes in Subject With Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02969798	Population
288	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613897	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
289	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981069	Intervention
290	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911792	Population
291	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981966	Population
292	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439854	Population
293	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592421	Population, Studientyp
294	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193684	Population
295	NCT03331289	The University of Texas Health Science Center at San Antonio National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Can Exenatide Prevent the Increase in EGP in Response to Dapagliflozin-induced Increase in Glucosuria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331289	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
296	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168295	Population
297	NCT04400760	The University of The West Indies. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: The Effect of Dapagliflozin on Platelet Function testinG Profiles in Diabetic PatiEnts. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400760	Population
298	NCT04304261	Third Military Medical University. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2i on the Cognitive Function in T2DM Patient (ESCDP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304261	Population
299	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796170	Population
300	NCT03419624	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf AstraZeneca. 2020 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: The Potential of Dapagliflozin Plus Exenatide in Obese Insulin-resistant Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419624	Population
301	NCT02518945	University at Buffalo. 2015 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518945	Population
302	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777073	Population
303	NCT02962492	University at Buffalo AstraZeneca. 2016 Nov 16. ClinicalTrials.gov: An Investigation Into the Effect of Dapagliflozin on Ketogenesis in Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962492	Population
304	NCT02433678	University at Buffalo Kaleida Health. 2019 Okt 30. ClinicalTrials.gov: An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433678	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
305	NCT04965935	University Health Network Toronto. 2021 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Mechanisms and Safety of SGLT2 Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965935	Population
306	NCT02585804	University Health Network Toronto AstraZeneca University of Toronto Toronto General Hospital. 2018 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Treating to Reduce Albuminuria and Normalize Hemodynamic Function in Focal ScLerosis With dApagliflozin Trial Effects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585804	Population
307	NCT04258371	University Health Network Toronto Sunnybrook Health Sciences Centre MOUNT SINAI HOSPITAL. 2020 Feb 6. ClinicalTrials.gov: DAPAgliflozin Sodium Water glucosE EffecTs in Patients at High Cardiovascular Risk. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04258371	Population
308	NCT04035031	University Hospital Inselspital Berne. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin on Hormonal Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04035031	Population
309	NCT04049110	University Hospital Inselspital Berne. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin in Physical Exercise in Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049110	Population
310	NCT04063098	University Hospital Inselspital Berne. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Glucose-homeostasis After Endoscopic Sleeve Gastroplasty. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063098	Population
311	NCT04930549	University Hospital Rouen AstraZeneca. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Vascular Impact of Dapagliflozin in CKD Patients (DAPAVASC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930549	Population
312	NCT02965443	University Hospital Tuebingen. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965443	Intervention
313	NCT03704818	University of California San Diego Juvenile Diabetes Research Foundation. 2021 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effects on Hypoglycemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704818	Population
314	NCT04545411	University of California San Diego REMD Biotherapeutics, Inc. JDRF The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust. 2021 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Combination GRA and SGLT-2i Treatment in Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545411	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
315	NCT04818034	University of California San Francisco. 2021 Sep 16. ClinicalTrials.gov: The Effect of Sodium-glucose Cotransporter (SGLT) 2 Inhibitors on Cystine Stone Formation: A Preliminary Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04818034	Population
316	NCT05058859	University of California San Francisco. 2021 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Long Term Clinical Efficacy of Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitor in Cystinurics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05058859	Population
317	NCT03918148	University of Campania ‚Luigi Vanvitelli'. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Gliflozins and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes (GIOIA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918148	Population
318	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196231	Intervention
319	NCT02919345	University of Campinas Brazil AstraZeneca. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919345	Population
320	NCT03089333	University of Campinas Brazil Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. 2018 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089333	Population
321	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397421	Population
322	NCT02956811	University of Dundee NHS Tayside AstraZeneca. 2019 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956811	Population
323	NCT04591639	University of Edinburgh AstraZeneca NHS Lothian. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: The DAPA-MEMRI Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591639	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
324	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383238	Population
325	NCT02113241	University of Guadalajara. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin Administration on Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113241	Population
326	NCT02700334	University of Guadalajara. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700334	Population
327	NCT03006471	University of Guadalajara. 2020 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006471	Population
328	NCT03592667	University of Guadalajara. 2020 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin on Blood Pressure Variability and Ambulatory Arterial Stiffness Index in Hypertension. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03592667	Population
329	NCT03710460	University of Guadalajara. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin/Metformin XR vs Monotherapies on Anthropometric Indicators in Obesity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710460	Population
330	NCT02798757	University of Ioannina. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using 1HNMR Spectroscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798757	Studientyp
331	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04219124	Population
332	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616666	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
333	NCT02966626	University of Malaya. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Real World Experience of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966626	Studientyp
334	NCT02235298	University of Miami AstraZeneca. 2021 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin Effects on Epicardial Fat. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02235298	Population
335	NCT02973477	University of Michigan AstraZeneca. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973477	Population
336	NCT02696941	University of Oxford. 2018 Mai 4. ClinicalTrials.gov: SGLT2 Inhibitors and Metformin on Metabolism and Non-Alcoholic SteatoHepatitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696941	Population
337	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537131	Population
338	NCT04184947	University of Padova. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Cardiovascular Outcomes SGLT-2 Inhibitors Versus GLP-1 Receptor Agonists. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184947	Population
339	NCT04304430	University of Padova. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Comparative Effectiveness of Dapagliflozin Versus DPP-4 Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304430	Population
340	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327039	Population
341	NCT03377335	University of Palermo AstraZeneca University of Catania. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin, Cardio-Metabolic Risk Factors and Type-2 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377335	Population
342	NCT04956809	University of Pennsylvania Amgen. 2021 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Dapagliflozin on Submaximal Exercise Tolerance in Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956809	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
343	NCT04242758	University of Pisa. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Phthalates Exposure in Type 2 Diabetic Patients and Diuretic Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04242758	Population
344	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04735042	Population
345	NCT03714594	University of Pisa. 2021 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Effects of Dapagliflozin+Saxagliptin in Addition to Metformin v/s Saxagliptin or Dapagliflozin in Patients With DM2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714594	Intervention
346	NCT04792190	University of Rochester AstraZeneca. 2021 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Use of Dapagliflozin to Reduce Burden of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Catheter Ablation of Symptomatic Atrial Fibrillation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792190	Population
347	NCT04743453	University of Sao Paulo General Hospital Federal University of São Paulo. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: EFFECT OF ADDING DAPAGLIFLOZIN TO ALLOGRAFT DYSFUNCTION OF RENAL TRANSPLANTED PATIENTS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04743453	Population
348	NCT05033054	University of Texas Southwestern Medical Center. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Effect of Dietary Magnesium Supplementation vs. Dapagliflozin in Patients With Diabetic Kidney Disease (DKD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033054	Population
349	NCT03917758	University of Turin Italy. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Antidiuretic Function Before and During Treatment With SGLT2 Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917758	Population
350	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782259	Population
351	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765204	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
352	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313220	Intervention
353	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982381	Population
354	NCT04298229	Vanderbilt University Medical Center AstraZeneca. 2021 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298229	Population
355	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074630	Population
356	NCT03361098	VU University Medical Center AstraZeneca. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: DECREASE: Dapagliflozin Plus Exenatide on Central REgulation of Appetite in diabeteS typE 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361098	Intervention
357	NCT04887935	Washington University School of Medicine. 2021 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant SGLT2 Inhibition in High-Risk Localized Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887935	Population
358	NCT04542291	Washington University School of Medicine National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI). 2021 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Targeting Pancreatic Cancer With Sodium Glucose Transporter 2 (SGLT2) Inhibition. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542291	Population
359	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879409	Intervention
360	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811484	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
361	NCT02338193	Woman‘s AstraZeneca. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin and Metformin,Alone and in Combination, in Overweight/Obese Prior GDM Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338193	Population
362	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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635386	Population
363	NCT04707261	Xiangtan Central Hospital Second Xiangya Hospital of Central South University ZhuZhou Central Hospital. 2021 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Association Between Dapagliflozin-induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients (ADIDAS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707261	Population
364	NCT02751398	Yonsei University. 2020 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Impact of Dapagliflozin on DIAstolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751398	Population
365	NCT04956263	Youngene Therapeutics Inc. Ltd. ProSciento. 2021 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Postprandial Glucose After a MMTT, and the Metabolic Effects of Insulin Withdrawal in a Crossover Study in Subjects With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956263	Population
366	NCT03700801	Zhujiang Hospital The Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University Third Affiliated Hospital Sun Yat-Sen UniversityPeking University Shenzhen Hospital Dongguan Kanghua Hospital First People's Hospital, Shunde China The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University The Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical CollegeShenzhen Sixth People's Hospital. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy, Weight Control, and Safety in Newly-diagnosed Type 2 Diabetes With Different Antidiabetic Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700801	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
EU Clinical Trials Register			
367	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000664-31	Population
368	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 Chronic Kidney Disease with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Between 20 and 60 mL/min/1.73 m2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004101-32	Population
369	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005220-33	Intervention
370	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007540-10	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
371	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 Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005931-27	Intervention
372	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 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004916-12	Intervention
373	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004913-93	Intervention
374	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012806-37	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
375	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... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	Population
376	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 and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016791-71	Population
377	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 Patients with Type 2 Diabetes Who Are Inadequately Controlled on Metformin-IR Monotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019511-37	Intervention
378	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002231-26	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
379	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006323-37	Intervention
380	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28	Population
381	2014-003638-26	AstraZeneca AB. 2014 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind randomized placebo-controlled, parallel-group 12 week study to investigate the effects of Epanova® and dapagliFlozin on liver Fat contEnt in type 2 diabetiC patienTs. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003638-26	Intervention
382	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003503-29	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
383	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004674-97	Population
384	2014-001102-17	AstraZeneca AB. 2015 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A 26-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001102-17	Intervention
385	2015-000804-24	AstraZeneca AB. 2015 Jul 6. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000804-24	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
386	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004599-49	Population
387	2014-003721-18	AstraZeneca AB. 2015 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003721-18	Intervention
388	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002376-24	Intervention
389	2015-002676-24	AstraZeneca AB. 2015 Nov 24. 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002676-24	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
390	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001702-33	Intervention
391	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	Intervention
392	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005406-11	Intervention
393	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003897-41	Population
394	2016-003896-24	AstraZeneca AB. 2017 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003896-24	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
395	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002961-79	Population, Studiendauer
396	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66	Laufende Studie
397	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003991-27	Studiendauer
398	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003820-58	Population
399	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000802-46	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
400	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003442-16	Population
401	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003441-42	Population
402	2020-003126-23	AstraZeneca AB. 2021 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi Centre Study to Evaluate the 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003126-23	Population
403	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002263-54	Population
404	2014-005377-36	AstraZeneca AB RMl. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005377-36	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
405	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004164-11	Population
406	2016-005140-41	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA. 2017 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, SINGLE CENTER PILOT STUDY OF THE ACUTE AND CHRONIC EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN PLUS SAXAGLIPTIN IN ADDITION TO METFORMIN VERSUS SINGLE ADDITION OF SAXAGLIPTIN OR DAPAGLIFLOZIN ON GLUCOSE METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES POORLY CONTROLLED WITH METFORMIN. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005140-41	Population
407	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. Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (v1.0, dated 24-Jul-2009). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010221-39	Population
408	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019797-32	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
409	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019798-13	Population
410	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005225-40	Intervention
411	2008-001921-33	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2008 Sep 8. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001921-33	Population
412	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000679-18	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
413	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 in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Saxagliptin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006324-20	Intervention
414	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002229-27	Population
415	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005034-21	Population
416	2014-003432-39	Dept of Medical Sciences CDaMUU. 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 exenatide 2mg once weekly in obese non-diabetic subjects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003432-39	Intervention
417	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005549-30	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
418	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. DEXBASU study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001454-33	Intervention
419	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000979-16	Population
420	2015-002963-40	Dra Cristina AvendañoSola. 2015 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact of treatment with Dapagliflozin (SGLT2 inhibitor) in metabolic control and glycemic pattern in type 1 diabetic patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002963-40	Population
421	2016-001417-24	Franciscus Gasthuis. 2017 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: POSTPRANDIAL LIPEMIA, INFLAMMATION, AND VASCULAR FUNCTION IN DIABETES MODULATED BY SGLT2 INHIBITION. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001417-24	Population
422	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005136-41	Population
423	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002046-20	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
424	2015-005288-17	Hellenic Society of Medical Education. 2020 Apr 05. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005288-17	Population
425	2019-002262-12	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. 2021 Mai 17. ClinicalTrialsRegister.eu: ‚Effect of dapagliflozin on glomerular hyperfiltration in nondiabetic obese patients with or without treatment with ACEIs'. Pilot clinical trial of efficacy, low level of intervention, unicentric, randomized and simple blind. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002262-12	Population
426	2015-003873-13	Institute for the Study Research and Education in Diabetes Mellitus and Metabolic Disorders. 2016 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of the tubular effects of dapagliflozin using 1HNMR spectroscopy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003873-13	Studientyp
427	2018-002614-12	Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. 2019 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO2 in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Type 2 Diabetes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002614-12	Population
428	2016-001237-27	Instituto Gallego de Medicina Vascular (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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001237-27	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
429	2021-000726-10	IRCCS- ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI. 2021 Jun 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluating the short-term renal and systemic effects of Dapagliflozin in non-diabetic patients with stage IV CKD at risk of ESKD because of severe renal insufficiency and persistent proteinuria: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000726-10	Population
430	2020-004835-26	IRCCS-A.O.U.SAN MARTINO-IST. 2021 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Single-center, randomized, controlled study to evaluate the effects of a six-month treatment with renal glucose transport inhibitor (SGLT2i) drugs on markers of senescence, inflammation and tubulointerstitial damage in the kidney of patients with chronic kidney disease with or without type 2 diabetes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004835-26	Population
431	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 DAPAglifozin as Add-on to Intravenous Insulin-Infusion in Adolescent and Adult Subjects with Type 1 Diabetes mellitus... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003552-31	Population
432	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004042-42	Population
433	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005842-41	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
434	2017-002125-38	LM Diagnósticos S.L.. 2018 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of dapagliflozin on nighttime blood pressure in type 2 diabetes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002125-38	Population
435	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001334-21	Vergleichstherapie
436	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004709-42	Intervention
437	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001441-24	Population
438	2016-000574-38	Medical University Vienna Gender Medicine Unit, Div. of Endocrinology Dep of Medicine III. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000574-38	Intervention
439	2017-002817-78	MedImmune Limited a wholly owned subsidiary of AstraZeneca. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002817-78	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
440	2015-004637-27	Medizinische Universität Graz. 2016 Jan 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, three arm, three treatment period, cross-over trial to investi-gate the effect of a SGLT-2 inhibitor, a DPP-4 inhibitor and a SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor on glucagon levels, endogenous glucose production and lipolysis during hyper-, normo- and hypoglycaemia in subjects with type 2 diabetes using stable tracer technique. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004637-27	Population
441	2014-005525-13	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co., Inc.. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005525-13	Population
442	2018-004120-11	NHS greater Glasgow and Clyde University of Glasgow. 2020 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Triple Therapy for Type 1 Diabetes with Insulin, Semaglutide and Dapagliflozin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004120-11	Population
443	2020-004832-48	NHS greater Glasgow and Clyde University of Glasgow. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004832-48	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
444	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 104-week randomised, phase 4, two-arm, open-label, active-controlled, multicentre, multinational, parallel-group trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002417-29	Intervention
445	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001596-48	Intervention
446	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003171-35	Intervention
447	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003788-39	Intervention
448	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001569-17	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
449	2020-001473-79	Saint Luke's Hospital of Kansas City Kansas City, Missouri, USA. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001473-79	Population
450	2018-003283-31	School of Nutrition and Translational research in Metabolism (NUTRIM) Maastricht University. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003283-31	Population
451	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002370-36	Population
452	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000335-32	Population
453	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001552-30	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
454	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004557-92	Population
455	2016-002212-41	Stiftung Hannoversche Kinderheilanstalt Kinder - und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Diabeteszentrum für Kinder - und Jugendliche. 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 DAPAglifozin 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002212-41	Population
456	2015-004723-31	UNIVERSITÀ CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA. 2016 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Proof of concept study, a randomized, controlled, open and prospective period of one year to evaluate the effectiveness of treatment with saxagliptin / dapagliflozin + metformin vs insulin glargine + metformin in patients with Autoimmune Diabetes of the Adult (LADA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004723-31	Population
457	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003614-27	Population
458	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005740-34	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
459	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004169-14	Population
460	2017-004889-10	University Hospital Tuebingen. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004889-10	Population
461	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000157-37	Population
462	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001090-16	Population
463	2017-004641-25	University Medical Center Groningen. 2019 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004641-25	Intervention
464	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001247-12	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
465	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004929-23	Population
466	2021-001324-18	University Medical Center Groningen. 2021 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Study to Assess the Effects of the Endothelin Receptor Antagonist Zibotentan and the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and elevated Albuminuria: a Randomized Double Blind Cross-Over Trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001324-18	Population
467	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003738-25	Population
468	2016-000715-33	University of Dundee & NHS Tayside. 2016 Dez 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Does Dapaglifozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000715-33	Population
469	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42	Population
470	2020-000913-33	University of gothenburg. 2020 Jun 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Semaglutide and dapagliflozin in diabetic patients with different pathophysiology. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000913-33	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
471	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002094-38	Population
472	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004878-17	Population
473	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004586-41	Population
474	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001873-42	Population
475	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/m2) patients with Type 2 diabetes mellitus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005242-60	Intervention
476	2017-003911-21	University of Oxford. 2018 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Dapagliflozin during exercise for the prevention of hypoglycaemia in Type 1 diabetes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003911-21	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
477	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001046-17	Population
478	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24	Population
479	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000841-28	Intervention
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
480	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016123	Intervention
481	JPRN-UMIN000016921	Akishima Clinic. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Efficacy of SGLT2 inhibitors on bone mineral density in patients with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016921	Population, Studientyp
482	JPRN-UMIN000045226	Akishima Clinic. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Effects of treatment with SGLT2 inhibitor on the initiation of continuous positive airway pressure therapy in type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045226	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
483	EUCTR2017-001454-33-ES	Dr. Albert Lecube Torello. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001454-33-ES	Intervention
484	TCTR20191008001	All Research Co. Ltd. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Bioequivalence study of Dafiga 10 mg under fasting condition in Healthy Thai volunteer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20191008001	Population
485	NTR6066	AMC. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Dapagliflozin on cholesterol metabolism in DM2: dissecting its effect on dyslipidemia by using stable isotope based cholesterol and glucose fluxes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6066	Population
486	NCT03313752	Andrea Giaccari. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibition on Myocardial Insulin Sensitivity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313752	Population
487	NCT04923295	An-Najah National University. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: The Effect of Dapagliflozin on Ultrafiltration Among Peritoneal Dialysis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04923295	Population
488	ChiCTR1800016902	Armed Police Hospital of Chongqing. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: A randomized controlled study of metformin combined with insulin add different mechanismsoral hypoglycenmic drugs in type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016902	Population
489	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005166	Population
490	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004802	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
491	NCT04385589	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Diabetic Patients (Type 2) With Decompensated Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385589	Population
492	NCT05045274	Assiut University. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: The Effect of Early Administration of Dapagliflozin in STEMI Patients With LV Systolic Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05045274	Population
493	EUCTR2020-000664-31-GB	Astra Zeneca AB. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: Dapagliflozin effects on cardiovascular events in patients with an acute heart attack. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-GB	Population
494	EUCTR2020-000664-31-SE	Astra Zeneca AB. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Dapagliflozin effects on cardiovascular events in patients with an acute heart attack. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-SE	Population
495	CTRI/2019/08/020909	ASTRA ZENECA PHARMACEUTICAL INDIA. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibitor Therapy on Pancreatic and hepatic fat content in patients of Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020909	Population
496	NCT01055691	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study Comparing the Amount of Metformin and After Taking a Combination Tablet vs. Separate Tablets. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055691	Population
497	NCT01072578	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to to Assess the Effect of Dapagliflozin When Administered Once a Day Versus Twice a Day on Blood Glucose. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01072578	Intervention
498	NCT01055652	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug-drug Interaction Study of Dapagliflozin With Voglibose in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055652	Intervention
499	NCT00688493	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effects of Single Oral Dose Dapagliflozin QT Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00688493	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
500	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257412	Population
501	NCT01156246	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Food on Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156246	Population
502	NCT00538174	AstraZeneca. 2015 Mrz 30. WHO ICTRP: Phase I Multiple-Ascending Dose (Japan). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00538174	Studientyp
503	NCT02060201	AstraZeneca. 2015 Jun 29. WHO ICTRP: Bioequivalence/Food Effect - Saxa/Dapa Dual Fixed Dose Combination (FDC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060201	Intervention
504	NCT01535677	AstraZeneca. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: To Compare the Similarity of a Combination Dapagliflozin/Metformin Tablet With the Two Drugs Administered Separately. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535677	Intervention
505	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722239	Population
506	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719132	Population
507	NCT01944618	AstraZeneca. 2016 Sep 26. WHO ICTRP: forREAL: FORXIGA PRESCRIPTION EVENT MONITORING PROGRAM (PEMP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01944618	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
508	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01002807	Population
509	NCT01068756	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Dapagliflozin in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01068756	Population
510	NCT01135446	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Ultra Low Doses of Dapagliflozin in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135446	Population
511	NCT00842556	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Glimepiride or Sitagliptin in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842556	Population
512	NCT00839683	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Drug Interaction Study of Dapagliflozin and Valsartan or Simvastatin in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00839683	Population
513	NCT00562250	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Drug Interaction Study With Dapagliflozin and Glimepiride in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562250	Population
514	NCT00554450	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Renal Impairment in Type 2 Diabetic Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00554450	Population
515	NCT00726505	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Renal Mechanism of Action/Splay vs. TmG. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726505	Studiendauer
516	NCT00908271	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Study of the Absolute Oral Bioavailability of Dapagliflozin in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00908271	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
517	NCT00904176	AstraZeneca. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Study of the Effect of Dapagliflozin on the Pharmacokinetics of Warfarin or Digoxin in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00904176	Population
518	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00930865	Population
519	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162305	Population
520	NCT00263276	AstraZeneca. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: A Trial of BMS-512148 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00263276	Studiendauer
521	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165268	Population, Studiendauer
522	NCT00546741	AstraZeneca. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Drug Interaction With Metformin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00546741	Intervention
523	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095653	Population
524	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528879	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
525	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528372	Population
526	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137474	Population
527	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01195662	Population
528	NCT02223065	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Bioequivalence Study Coadministered to Healthy Subjects in the Fasted State. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02223065	Population
529	NCT01498185	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: BMS - Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498185	Population
530	NCT00984867	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Dapagliflozin DPPIV Inhibitor add-on Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984867	Population
531	NCT01662999	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662999	Population
532	NCT01042977	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042977	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
533	NCT01031680	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01031680	Population
534	NCT00680745	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00680745	Intervention
535	NCT00660907	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660907	Intervention
536	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00673231	Population
537	NCT01294423	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294423	Population
538	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294436	Population
539	NCT01217892	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217892	Intervention
540	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392677	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
541	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855166	Intervention
542	NCT00663260	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663260	Population
543	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157298	Population
544	NCT01646320	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01646320	Intervention
545	NCT01619059	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Saxagliptin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619059	Intervention
546	NCT00859898	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00859898	Intervention
547	NCT00972244	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972244	Population
548	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095666	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
549	NCT00357370	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects With Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357370	Population
550	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169959	Intervention
551	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02279407	Intervention
552	NCT00683878	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00683878	Intervention
553	NCT00643851	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: An Efficacy & Safety Study of BMS-512148 in Combination With Metformin Extended Release Tablets. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643851	Intervention
554	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138356	Population
555	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429258	Population
556	NCT00831779	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Insulin Resistance and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00831779	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
557	NCT02200627	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Forxiga Tablets Specific Clinical Experience Investigation for Elderly. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200627	Population
558	NCT02096705	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Phase III Insulin Add-On Asia Regional Program - ST. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096705	Population
559	NCT01525238	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: PK Study of Dapagliflozin in Pediatric Subjects With T2DM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525238	Intervention
560	NCT01606007	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606007	Intervention
561	NCT00736879	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736879	Population
562	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142588	Studiendauer
563	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111471	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
564	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163161	Population
565	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163162	Population
566	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111475	Population
567	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090911	Population
568	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101033	Intervention
569	JPRN-JapicCTI-163130	AstraZeneca. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: DELIGHT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163130	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
570	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 withType 2 Diabetes Who Have Glycemic Control on Metformin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551874	Intervention
571	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419612	Intervention
572	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387683	Population
573	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681094	Intervention
574	NCT02637037	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Bioequivalence of Dapagliflozin/Metformin XR Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637037	Population
575	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03316131	Studiendauer

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
576	NCT02413398	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413398	Population
577	NCT03036150	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036150	Population
578	NCT02547935	AstraZeneca. 2020 Dez 12. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547935	Population
579	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078049	Studientyp
580	NCT02460978	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460978	Population
581	NCT02268214	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268214	Population
582	NCT02805283	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Patient Satisfaction Survey. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02805283	Population, Studientyp
583	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03877224	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
584	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471404	Intervention
585	NCT02252224	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Forxiga (Dapagliflozin) Regulatory Postmarketing Surveillance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252224	Studientyp
586	NCT02200666	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Forxiga Tablets Specific Clinical Experience Investigation for Long-term Use. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200666	Population
587	NCT02564926	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Foxiga Korea Local Phase 4 Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564926	Population, Studientyp
588	NCT01730534	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730534	Population
589	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229396	Population
590	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02805361	Studientyp
591	NCT03084965	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Retrospective Study of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Dapagliflozin Therapy in Taiwan. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084965	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
592	NCT03608358	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Asian T2DM Subjects With Inadequate Glycemic Control on Metformin/Saxagliptin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608358	Population
593	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284893	Intervention
594	NCT02971618	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study With Dapagliflozin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971618	Studientyp
595	NCT02582840	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The PK and PD of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582840	Population
596	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03216278	Population
597	NCT02582814	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Safety and Efficacy of Dapagliflozin Therapy in Combination With Insulin in Japanese Subjects With T1DM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582814	Population
598	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071016	Studientyp
599	NCT03038789	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: XIGDUO Extended Release (XR) Post Marketing Surveillance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03038789	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
600	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338855	Studiendauer
601	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020642	Publikationstyp
602	NCT02695082	AstraZeneca. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Acute Kidney Injury in Patients on Dapagliflozin and Other Antidiabetic Medications. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695082	Population
603	NCT02695095	AstraZeneca. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Acute Liver Injury in Patients on Dapagliflozin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695095	Population
604	NCT02695173	AstraZeneca. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Complications of UTI in Patients on Dapagliflozin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695173	Population
605	NCT03624803	AstraZeneca. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: DAPA - Egypt Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624803	Population
606	NCT03344341	AstraZeneca. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A Phase IV Study in Drug-Naive Patients With T2DM in China. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344341	Vergleichstherapie
607	NCT03156985	AstraZeneca. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Multi-center, Single Arm, Observational Study to Evaluate the Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in China. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03156985	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
608	NCT03152084	AstraZeneca. 2021 Jun 7. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152084	Population, Studiendauer
609	NCT04856007	AstraZeneca. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04856007	Population
610	NCT02695121	AstraZeneca. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Cancer in Patients on Dapagliflozin and Other Antidiabetic Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695121	Population
611	DRKS00009949	AstraZeneca. 2021 Aug 30. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009949	Intervention
612	NCT04595370	AstraZeneca. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Efficacy, Safety and Tolerability of AZD9977 and Dapagliflozin in Participants With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04595370	Population
613	NCT04865406	AstraZeneca. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Forxiga HF General Drug Use-Results Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04865406	Population
614	NCT03199053	AstraZeneca. 2021 Sep 13. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199053	Laufende Studie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
615	NCT04492722	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AZD5718 in Participants With Proteinuric Chronic Kidney Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04492722	Population
616	NCT04798222	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Study to Assess the Bioavailability of Different Formulations of AZD9977 and Dapagliflozin and Influence of Food in Selected Formulations in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798222	Population
617	NCT04991571	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Study to Collect Samples for MIST Analysis of Zibotentan and Bioavailability of Zibotentan and Dapagliflozin in Heatlhy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04991571	Population
618	NCT04724837	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Zibotentan and Dapagliflozin for the Treatment of CKD (ZENITH-CKD Trial). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04724837	Population
619	NCT04170543	AstraZeneca. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: A Phase 2b Diabetic Kidney Disease Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04170543	Population
620	NCT04445714	AstraZeneca. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: To Assess Safety of Fixed Dose Combination of Dapagliflozin and Saxagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04445714	Intervention
621	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 Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycaemic Control on Glimepiride Therapy Alone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005931-27-HU	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
622	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004913-93-SE	Intervention
623	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007540-10-FI	Population
624	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012806-37-DE	Population
625	EUCTR2010-019511-37-SK	AstraZeneca AB. 2013 Mai 27. WHO ICTRP: A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019511-37-SK	Intervention
626	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002231-26-DE	Population
627	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® and dapagliflozin can dimish the liver fat content in patients with diabetes type 2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003638-26-SE	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
628	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	Intervention
629	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004916-12-SK	Intervention
630	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-CZ	Intervention
631	EUCTR2015-002376-24-DE	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002376-24-DE	Intervention
632	EUCTR2015-002676-24-ES	AstraZeneca AB. 2018 Mai 14. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002676-24-ES	Population
633	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002961-79-NL	Population, Studiendauer

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
634	EUCTR2013-000239-28-BG	AstraZeneca AB. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: 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 - DECLARE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-BG	Population
635	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004599-49-GB	Population
636	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004599-49-SE	Population
637	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-SE	Population
638	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-CZ	Population
639	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000239-28-GB	Population
640	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003820-58-FI	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
641	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005220-33-GB	Intervention
642	EUCTR2014-003721-18-CZ	AstraZeneca AB. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A 52-week International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel Group, Phase 3bTrial 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003721-18-CZ	Intervention
643	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-SE	Population
644	EUCTR2016-003897-41-DE	AstraZeneca AB. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-DE	Population
645	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000802-46-CZ	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
646	EUCTR2018-003442-16-SE	AstraZeneca AB. 2020 Mai 11. WHO ICTRP: DETERMINE-reduced – Dapagliflozin Effect on Exercise capacity using a 6-MINutE walk test in patients with heart failure with reduced ejection fraction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003442-16-SE	Population
647	EUCTR2016-003896-24-SE	AstraZeneca AB. 2020 Jul 13. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003896-24-SE	Population
648	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003991-27-NL	Studiendauer
649	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000802-46-PL	Population
650	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005042-66-FI	Laufende Studie
651	CTRI/2017/08/009207	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial to determine if the test drug (Dapagliflozin) is better that placebo (Dummy drug) when used along with the standard therapy in patients with chronic heart failure in reducing incidence of worsening of this condition. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009207	Population
652	CTRI/2017/08/009535	AstraZeneca AB. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial to determine if the test drug (Dapagliflozin) is better that placebo (Dummy drug) when used along with the standard therapy in patients with chronic kidney disease in reducing incidence of worsening of this condition. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009535	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
653	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005987	Population
654	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004872	Population
655	PER-026-18	AstraZeneca AB. 2021 Sep 21. 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) DELIVER - DAPAGLIFLOZIN EVALUATION TO IMPROVE THE LIVES OF PATIENTS WITH PRESERVED EJECTION FRACTION HEART FAILURE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-18	Population
656	PER-001-21	AstraZeneca AB. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI3506 in Subjects with Diabetic Kidney Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-001-21	Population
657	EUCTR2014-005377-36-FI	AstraZeneca AB R&D Mölndal. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005377-36-FI	Population
658	KCT0003600	AstraZeneca Korea. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003600	Population, Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
659	JPRN-JapicCTI-142473	AstraZeneca KK. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: DECLARE-TIMI58. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142473	Population
660	JPRN-JapicCTI-173524	AstraZeneca KK. 2020 Jan 9. WHO ICTRP: DAPA-HF. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173524	Population
661	JPRN-JapicCTI-183962	AstraZeneca KK. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Dapa-CKD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183962	Population
662	JPRN-JapicCTI-184157	AstraZeneca KK. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: DELIVER. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184157	Population
663	JPRN-JapicCTI-194724	AstraZeneca KK. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: DETERMINE preserved. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194724	Population
664	JPRN-JapicCTI-194723	AstraZeneca KK. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: DETERMINE reduced. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194723	Population
665	PER-055-16	ASTRAZENECA PERU S.A. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: A STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON RENAL OUTCOMES AND CARDIOVASCULAR MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-055-16	Population
666	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008011	Studientyp
667	CTRI/2021/02/031471	AstraZeneca Pharma India Ltd. 2021 Mrz 23. WHO ICTRP: Phase -IV study to check the safety of fixed dose combination of dapagliflozin and saxagliptin in Indian Type 2 Diabetes Mellitus patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/02/031471	Population
668	NCT03407196	AstraZeneca Turkey. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Type 2 Diabetes Patients, a Retrospective Cohort Study From Turkey. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407196	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
669	ACTRN12617000789369	Austin Health. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Triple therapy for new onset Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000789369	Intervention
670	ACTRN12621001102864	Austin Health. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A single-site study of the effectiveness of Dapagliflozin for diabetic patients admitted to the intensive care unit. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001102864	Population
671	NCT04856969	Autotelicbio. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Clinical Trial to Evaluate Pharmacokinetic Interaction of ATB-1011 and ATB-1012 in Healthy Adult Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04856969	Population
672	EUCTR2015-004164-11-IT	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Effect of the glucose-lowering drug dapagliflozin on vascular function and blood pressure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004164-11-IT	Population
673	EUCTR2016-005140-41-IT	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A study of the acute and chronic effects of dapagliflozin plus saxagliptin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes poorly controlled with metformin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005140-41-IT	Population
674	ACTRN12619001393145	Baker Heart and Diabetes Institute. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Determining the effect of Dapagliflozin on preventing heart failure in patients with type 2 diabetes (The LEAVE-DM trial). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001393145	Population
675	NCT02608905	Baylor College of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Inflammation and Endothelial Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608905	Population
676	NCT04885712	Boryung Pharmaceutical Co. Ltd. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04885712	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
677	NCT04215523	Brigham and Women‘s Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Replication of the DECLARE Diabetes Trial in Healthcare Claims. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215523	Studientyp
678	NCT04882813	Brigham and Women‘s Hospital. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Replication of the DAPA-CKD (Chronic Kidney Disease) Trial in Healthcare Claims Data. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882813	Population
679	PER-094-08	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: Add-on to Thiazolidinedione (TZD) Failures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-094-08	Intervention
680	PER-074-08	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY. 2021 Sep 21. WHO ICTRP: Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-074-08	Population
681	PER-047-11	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY. 2021 Sep 21. 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 WHITH INADEQUATELY CONTROLLED HYPERTENSION ON AN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACEI) OR ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (ARB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-047-11	Population
682	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/001983	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
683	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010221-39-NL	Population
684	DRKS00009951	Bristol-Myers Squibb. 2021 Aug 30. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009951	Population
685	DRKS00009978	Bristol-Myers Squibb. 2021 Aug 30. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009978	Population
686	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002828	Population
687	EUCTR2008-001921-33-ES	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2012 Mrz 19. 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 Who Have Inadequate Glycemic Control. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001921-33-ES	Population
688	CTRI/2021/05/033546	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: COVID-19 viral disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033546	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
689	NCT04393246	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: mulTi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICu Patients Admitted With Covid-19 - Experimental Drugs and Mechanisms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393246	Population
690	NCT03499704	Celltrion Pharm Inc. 2021 Aug 2. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499704	Population
691	NCT04796428	Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology Italy. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: GliflOzin in eLderly Diabetic patiENts: A praGmatic Intraclass Evaluation Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04796428	Population
692	NCT03269058	Centre Hospitalier Universitaire Dijon. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluate the Effects of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269058	Population
693	NCT02925559	Centro de Diabetes Curitiba Ltda. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Anti-diabetic Drugs on Glycemic Variability. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925559	Population
694	RBR-48rxwb	Centro Educacional Hyarte. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Efficacy of SGLT2 inhibitor for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-48rxwb	Population
695	NCT03968224	Centro Medico Nacional Siglo XXI IMSS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effectiveness of Dapagliflozin for Weight Loss. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968224	Population
696	NCT04195243	Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Mexico. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin vs Empagliflozin on Flow Mediated Dilation in Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04195243	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
697	NCT04255238	LG Chem. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04255238	Population
698	NCT04544319	LG Chem. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04544319	Intervention
699	NCT03565458	LG Chem. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Gemigliptin, Dapagliflozin, Empagliflozin DDI Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565458	Population
700	NCT03202563	LG Chem. 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 Naïve Patient in Type 2 Diabetes Mellitus (Stable II Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202563	Population
701	NCT03842267	LG Chem. 2021 Aug 30. 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 (SOLUTION Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03842267	Intervention
702	NCT04575675	Cheng-Hsin General Hospital. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575675	Population
703	NCT04330079	CHEOL WHAN LEE M.D. Ph.D 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of dapagliflozIN Therapy on Myocardial Perfusion Reserve in Prediabetic Patients With Stable coronarY Artery Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330079	Population
704	NCT03178591	Chiang Mai University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of DPP4 Inhibitor Versus SGLT2 Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178591	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
705	JPRN-UMIN000022661	Chiba Central Medical Center Diabetes Center. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022661	Population
706	NCT04531397	Children‘s Hospital of Fudan University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Proteinuric Chronic Kidney Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531397	Population
707	NCT04534270	Children‘s Hospital of Fudan University. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Proteinuria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534270	Population
708	NCT02371187	Christopher Bell. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Does Dapagliflozin Augment The Favorable Adaptation To Endurance Exercise Training?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371187	Studientyp
709	NCT02520518	Christopher Bell. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Does Dapagliflozin Promote Favorable Health Benefits That Are Independent Of Weight Loss?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02520518	Population, Studientyp
710	NCT03180489	Christopher Bell. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Does Dapagliflozin Provide Additional Health Benefits To Dietary Counseling For Weight Loss?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180489	Population
711	EUCTR2015-005034-21-FR	CHU de DIJO. 2016 Jan 11. WHO ICTRP: N/A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005034-21-FR	Population
712	NCT03748810	Chungbuk National University Hospital. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Head-to-head Comparison of Empagliflozin and Dapagliflozin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748810	Vergleichstherapie
713	NCT04640493	Columbia University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: SGLT2-Inhibitors for Sleep Apnea in Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640493	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
714	NCT03970044	Consano Clinical Research LLC. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Effectiveness of Exenatide Plus Dapagliflozin on 24 Hour Glucose Variability Measured by CGM. A Proof of Concept. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03970044	Population
715	NCT03364985	Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of DWP16001 After Oral Administration in Healthy Male Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03364985	Population
716	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04634500	Population
717	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304560	Population
718	NCT04240171	Damanhour University. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Dapagliflozin Versus Glimepiride Effect in Patient With Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04240171	Vergleichstherapie
719	JPRN-UMIN000025102	Department of Clinical Medicine and Development National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 5658565, Japan. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025102	Population
720	ChiCTR1800019724	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019724	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
721	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018592	Studientyp
722	JPRN-UMIN000027304	Department of Hepatology Shimane University Hospital. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A study on the effect of diabetes drugs (SGLT2 inhibitor and DPP4 inhibitor) for nonalcoholic fatty liver disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027304	Population
723	JPRN-UMIN000019192	Department of Medicine and Bioregulatory Graduate School of Medical Sciences Kyushu University. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Investigation of the Effect of Dapagliflozin on Body Composition and Diet in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019192	Population
724	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005549-30-SE	Population
725	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003432-39-SE	Intervention
726	ChiCTR1800015030	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015030	Population
727	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]. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020185	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
728	JPRN-UMIN000027422	Division of Cardiology Nagoya Graduate School of Medicine. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Stabilizing Coronary Atherosclerotic Plaques: Using IB-IVUS Imaging Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027422	Population
729	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019789	Population
730	JPRN-UMIN000020141	Division of Diabetes and Endocrinology Department of Internal Medicine Kobe University School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Defining a novel law of glucose homeostasis under SGLT-2 inhibitor usage by mathematical model approch. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020141	Population
731	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 under Dapagliflozin usage by mathematical model approach. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022794	Studientyp
732	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 under Dapagliflozin usage by mathematical model approach. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019476	Studientyp
733	JPRN-UMIN000029550	Division of Endocrinology Department of Medicine Nippon Medical School Chiba-Hokusoh Hospital. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: The mechanism of the preventive effect on nocturnal hypoglycemia by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029550	Population
734	JPRN-UMIN000022561	Dokkyo medical university Endocrinology and Metabolism. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Investigation of the visceral fat and adipocytokine by SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes millitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022561	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
735	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024821	Population
736	JPRN-UMIN000025771	Dokkyo Medical University Nikko Medical Center Department of Clinical Study Support Center. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Effects of Long-term Dapagliflozin Treatment on Hemorheology, Leukocyte Activation and Oxidative Stress. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025771	Population
737	NCT03766724	Dong-A ST Co. Ltd.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug-Drug Interaction of Evogliptin and Empagliflozin or Dapagliflozin in Healthy Male Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766724	Population
738	NCT04473417	Dong-A ST Co. Ltd.. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Safety/Tolerability Profiles of DA-2811 in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04473417	Population
739	NCT04170998	Dong-A ST Co. Ltd.. 2021 Sep 20. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04170998	Population
740	NCT04356742	Dong-A ST Co. Ltd.. 2021 Sep 27. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04356742	Population
741	CTRI/2020/11/028806	Dr Ankita Sharma. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Study of the effect of SGLT2 Inhibitors on oxidative stress parameters in Type II Diabetes Mellitus Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/028806	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
742	CTRI/2021/03/032005	Dr Bipin Sethi. 2021 Mrz 23. WHO ICTRP: STUDY TO ASSESS EFFECT OF REMOGLIFLOZIN COMPARED TO DAPAGLIFLOZIN ON 24 HOUR GLUCOSE PROFILE ASSESSED BY CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN INDIAN PATIENTS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS (REMIT- GV). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032005	Population
743	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019286	Population
744	EUCTR2015-002963-40-ES	Dra Cristina Avendaño Sola. 2015 Nov 16. WHO ICTRP: Impact of treatment with Dapagliflozin in type 1 diabetic patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002963-40-ES	Population
745	NCT04906213	Duke University. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: CardioRenal Effects of SGLT2 Inhibition in Kidney Transplant Recipients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04906213	Population
746	NCT04249778	Emory University. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Heart Failure Readmission. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249778	Population
747	NCT03766750	EMS. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lima Association in the Control of Type II Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766750	Population
748	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026285	Population
749	ACTRN12618001981213	Flinders Medical Centre. 2019 Jan 7. WHO ICTRP: Exercise effects of Dapagliflozin in type II diabetes and heart failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001981213	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
750	ACTRN12621000685819	Flinders University. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition prior to atrial fibrillation ablation: A pilot randomised controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000685819	Population
751	ACTRN12621000684820	Flinders University. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 inhibition prior to cardiac surgery and postoperative atrial fibrillation: a pilot randomised controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000684820	Population
752	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001256965	Population
753	NTR6651	Franciscus Gasthuis Rotterdam. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Postprandial effects of dapagliflozin on lipemia and inflammation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6651	Population
754	NCT04869124	Frank Ruschitzka. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Dapagliflozin on Volume Vascular Outcomes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04869124	Population
755	JPRN-jRCTs051180091	Fujita Yoshihito. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Dapagliflozin Liver Metabolism Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180091	Population
756	JPRN-UMIN000025585	Fukuoka University Chikushi Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Evaluation of feasibilty, safety and pleiotropic effects of dapagliflozin -Multicenter trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025585	Population
757	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04149067	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
758	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005136-41-ES	Population
759	NCT03919656	Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: SGLT-2 Inhibition, Metabolomics and Cardiovascular/Kidney Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03919656	Population
760	EUCTR2019-002046-20-ES	Fundación para la Innovación en Biomedicina-FIBMED. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Effects of dapagliflozin inhibition on the mechanisms of cardiac damage in the diabetic patient with HFpEF.-CARDIA-STIFF. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002046-20-ES	Population
761	NCT04197635	Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de Valencia. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO2 in HFrEF. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04197635	Population
762	NCT04707352	Fundacion para la Formacion e Investigacion Sanitarias de la Region de Murcia. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Impact on Atrial Remodeling of Dapaglifozin in Patients With Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707352	Population
763	NCT04806633	Gennimatas General Hospital. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Dapagliflozin to Prevent the Incidence of Contrast Induced Nephropathy After Heart Catheterization and Percutaneous Coronary Intervention. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04806633	Population
764	NCT04780438	Gennimatas General Hospital. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Dapagliflozin to Prevent the Incidence of Contrast Induced Nephropathy After Heart Catheterization and Percutaneous Coronary Intervention. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04806633	Population
765	NCT04620590	George Clinical Pty Ltd. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: An Open Label Phase IV Study to Evaluate Dapagliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Impaired Renal Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04620590	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
766	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009121	Intervention
767	JPRN-UMIN000020263	Graduate School of Medical Sciences Kyushu University. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020263	Population
768	EUCTR2019-000979-16-ES	Dr. Guillem Cuatrecasas - CPEN S.L.. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Dapagliflozin effect in the reduction of abdominal fat layers in type 2 diabetic patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000979-16-ES	Population
769	ChiCTR2000036159	Guizhou Provincial People's Hospital. 2020 Aug 31. WHO ICTRP: Impact of early using of DApagliflozin on left ventricular mass and infarct size in patients with STEMI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036159	Population
770	NCT02372955	Gulf Regional Research & Educational Services LLC. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Mechanistic Study of the Systolic Blood Pressure Lowering Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372955	Population
771	NCT03423355	GWT-TUD GmbH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effect on Erythropoiesis and Physical Fitness. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03423355	Population
772	NCT03658031	Hamad Medical Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on the Progression From Prediabetes to T2DM in Subjects With Myocardial Infarction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03658031	Population
773	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794518	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
774	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887677	Population
775	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005288-17-GR	Population
776	JPRN-jRCT2031200201	Hibi Kazushige. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A Phase 2b Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre, Dose-Ranging Study of AZD5718 in Participants With Proteinuric Chronic Kidney Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200201	Population
777	JPRN-jRCT2031200272	Hibi Kazushige. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Efficacy, safety and tolerability of AZD9977 and dapagliflozin in patients with heart failure and chronic kidney disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200272	Population
778	NCT03190694	Hiddo Lambers Heerspink. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin in Non-diabetic Patients With Proteinuria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190694	Population
779	IRCT20170614034526N5	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170614034526N5	Population
780	JPRN-UMIN000022804	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022804	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
781	JPRN-UMIN000015033	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-. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015033	Vergleichstherapie
782	NCT04340908	Hongchang Guo. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibitor on Type 2 Diabetic Patients Undergoing Cardiac Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340908	Population
783	NCT04782245	Hospices Civils de Lyon. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Acute Reno-Cardiac Action of Dapagliflozin In Advanced Heart Failure Patients on Heart Transplant Waiting List. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04782245	Population
784	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739215	Population
785	EUCTR2019-002262-12-ES	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Effect of the dapagliflozin drug on the glomerular hyperfiltration in nondiabetic obese patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002262-12-ES	Population
786	ChiCTR2000035387	HuaDong Hospital. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035387	Population
787	ChiCTR2000033664	Huaian First People's Hospital. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: A head-to-head study of SGLT2 inhibitors and ARB in patients with diabetes and proteinuria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033664	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
788	NCT02919059	IInstituto Gallego de Medicina Vascular. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study to Asses the Effect of Dapagliflozin on Central Blood Pressure Reduction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919059	Population
789	JPRN-jRCT1031180386	Ikejima Kenichi. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Dapagliflozin vs vitamin E against NAFLD with type 2 DM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031180386	Population
790	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003873-13-GR	Studientyp
791	EUCTR2018-002614-12-ES	Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: DAPA-HF. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002614-12-ES	Population
792	EUCTR2016-001237-27-ES	Instituto Gallego de Medicina Vascular (IGAMEVAS S.L.). 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001237-27-ES	Population
793	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04717986	Population
794	NCT04783870	Instituto Mexicano del Seguro Social. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on LV Remodeling Post AMI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04783870	Population
795	NCT04090580	Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Impact on Glycemic Variability After Treatment With Dapagliflozin on Type 2 Diabetes Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04090580	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
796	TCTR20201217001	International Bio Service Co. Ltd.. 2021 Aug 30. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20201217001	Population
797	EUCTR2020-004835-26-IT	IRCCS-A.O.U. SAN MARTINO-IST 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Single-center, randomized, controlled study to evaluate the effects of a six-month treatment with renal glucose transport inhibitor (SGLT2i) drugs on markers of senescence, inflammation and tubulointerstitial damage in the kidney of patients with chronic kidney disease with or without type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004835-26-IT	Population
798	JPRN-jRCTs051180165	Ishii Hitoshi. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: The Japanese T2D study for evaluating Benefits Of a New first-line therapy with Dapagliflozin in consideration of improving QOL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180165	Population
799	JPRN-jRCTs031180272	Issiki Masashi. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: ROAD-EURASIA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180272	Studientyp
800	JPRN-UMIN000014922	Iwasaki Naika Clinic. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin in patients with type 2 daibetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014922	Population
801	NCT03249506	Janssen Research & DevelopmentLLC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Cardiovascular Outcomes in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249506	Population
802	NCT03492580	Janssen Research & DevelopmentLLC. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492580	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
803	NCT01877889	Janssen-Cilag International NV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Compare the Pharmacodynamics of Canagliflozin and Dapagliflozin in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01877889	Population
804	JPRN-UMIN000018754	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018754	Population
805	JPRN-UMIN000016304	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016304	Population
806	NCT03801642	Jeff Burns MD. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin In Alzheimer‘s Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801642	Population
807	NCT04880993	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. Ltd. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Bioequivalence of Dapagliflozin 10 mg Tablets Under Fasting Conditions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880993	Population
808	NCT04881006	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. Ltd.. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Bioequivalence of Dapagliflozin 10 mg Tablets Under Fed Conditions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04881006	Population
809	ChiCTR2100043770	Jiangsu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A Randomized Controlled Study of Dapagliflozin in Reversing Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043770	Population
810	ChiCTR2100042502	Jinan Central Hospital. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: A study of Dapagliflozin to improve left ventricular stress in heart failure patients with preserved ejection fraction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042502	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
811	JPRN-UMIN000029205	Jinnouchi Hispital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin, a SGLT2 inhibitor, on Body Composition in Japanese Type 2 Diabetes Patients without severe Obesity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029205	Population
812	ACTRN12616000833460	John Wentworth. 2020 Mrz 3. WHO ICTRP: Real life assessment of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000833460	Population
813	JPRN-UMIN000023681	Juntendo University Urayasu Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Evaluation of efficiency and safety of dapagliflozin in treating of type 2 diabetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023681	Population
814	JPRN-UMIN000026549	Kagawa prefectural central hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus with fatty liver. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026549	Population
815	JPRN-UMIN000026335	Kanazawa university graduate school of advanced preventive medical science, system biology. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Investigation abut the relationship between systemic sympathetic nerve activity and use of SGLT2 inhibitor in patients with type2 diabetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026335	Population
816	KCT0005497	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 Lobeglitazone as triple oral combination therapy to patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by DPP-4 inhibitor and Metformin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005497	Intervention
817	JPRN-UMIN000039340	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 controled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039340	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
818	JPRN-UMIN000021291	Kawasaki Medical School Kawasaki Medical School Devision of Diabetes of Diabetes, Endocrinology and Metabolism. 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 Glimepiride-. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021291	Population
819	JPRN-UMIN000045229	Keio University School of Medicine Department of Cardiology. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Effect of Long-Acting vs. Short-Acting Loop Diuretics and Neurohormonal Agents on Patients' Quality-of-Life Among Patients with Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045229	Population
820	NCT02325206	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: Phase 1 Study to Explore the Safety and Pharmacokinetics of DAPAglifozin in Adolescents and Adults With Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02325206	Population
821	NCT02987738	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pilot Study to Explore the Efficacy of DAPAglifozin as add-on to Closed-loop Control in Patients With Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987738	Population
822	NCT04234867	Kinderkrankenhaus auf der Bult. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Study to Explore the Effect of Dapagliflozin and Stress in Adolescent and Adult Subjects With Type 1 Diabetes (T1D). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234867	Population
823	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 DAPAglifozin as Add-on to Intravenous Insulin-Infusion in Adolescent and Adult Subjects with Type 1 Diabetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003552-31-DE	Population
824	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004042-42-GB	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
825	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946632	Intervention
826	NCT02682563	M.H.H. Kramer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Renoprotective Effects of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682563	Population
827	CTRI/2020/12/030147	Kumar Gautam. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/030147	Population
828	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026042	Population
829	JPRN-UMIN000020331	Kyoto Prefectural University of Medicine Department of Endocrinology and Metabolism. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The potential effect of Dapagliflozin on diabetic macular edema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020331	Population
830	JPRN-UMIN000024822	Kyoto University Graduate School of Medicine. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Effect of SGLT2 inhibitor on energy metabolism in patients with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024822	Population
831	KCT0004026	Kyung Dong Pharmaceutica. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: The aim of this study is to compare and evaluate the pharmacokinetic properties and safety of oral administration of test drug. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004026	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
832	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005710	Population
833	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04706637	Population
834	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899949	Population
835	EUCTR2017-002125-38-ES	LM Diagnósticos S.L. 2019 Jan 7. WHO ICTRP: Effect of dapagliflozin on nighttime blood pressure in type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002125-38-ES	Population
836	NCT03887416	LM Diagnósticos S.L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Nighttime Blood Pressure in Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03887416	Population
837	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001334-21-SE	Vergleichstherapie
838	NCT02475070	Lund University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vildagliptin Versus Dapagliflozin on Glucagon. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475070	Vergleichstherapie
839	ACTRN12619001577101	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001577101	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
840	NCT03721874	Maastricht University. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Effects of 2 Weeks Treatment With Dapagliflozin in Subjects With an Impaired Glucose Homeostasis on Nocturnal Substrate Oxidation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03721874	Population
841	NCT03871621	Mackay Memorial Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Left Ventricular Functional Changes of Uncontrolled Diabetes by Dapagliflozin Treatment Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871621	Population
842	NCT03982238	Majianhua. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Hypoglycemic Drugs on Testosterone Levels in Type 2 Diabetes Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982238	Population
843	NCT04475042	Mariëlle Scheffer. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Stratified Treatment to Ameliorate Diastolic Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04475042	Population
844	NCT04794517	Mario Negri Institute for Pharmacological Research. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Non-diabetic Stage IV CKD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04794517	Population
845	EUCTR2017-004709-42-NL	Martini Hospital. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004709-42-NL	Intervention
846	NCT04730947	Mayo Clinic. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Dapagliflozin (DAPA) Effects in HFpEF. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04730947	Population
847	NCT05042505	Medanta The Medicity India. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin vs Sitagliptin on Liver Fat Accumulation and Body Composition in Patients With Diabetes Mellitus and Liver Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05042505	Population
848	NCT02211742	Medical University Innsbruck. 2015 Apr 20. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211742	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
849	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001441-24-AT	Population
850	NCT02558270	Medical University of Vienna. 2016 Okt 10. WHO ICTRP: Effects of SGLT-2 Inhibition on Hepatic Glucose and Energy Metabolism. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558270	Population
851	EUCTR2016-000574-38-AT	Medical University Vienna Gender Medicine Unit Div. of Endocrinology Dep of Medicine III. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000574-38-AT	Intervention
852	EUCTR2017-002817-78-HU	MedImmune Limited a wholly owned subsidiary of AstraZeneca. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002817-78-HU	Intervention
853	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444584	Intervention
854	EUCTR2015-004637-27-AT	Medizinische Universität Graz. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: A trial to investigate the efffect 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004637-27-AT	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
855	DRKS00021284	Medizinische Universität Graz Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie. 2021 Aug 30. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00021284	Population
856	NCT02532855	Merck Sharp & 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532855	Population
857	EUCTR2014-005525-13-LT	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co., Inc.. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Sitagliptin vs. Dapagliflozin As Add-on to Metformin in Subjects with Mild Renal Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005525-13-LT	Population
858	PER-051-15	MERCK SHAR & DOHME PERU S.R.L.. 2021 Sep 21. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-051-15	Vergleichstherapie
859	ChiCTR1800015072	Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology Tianjin Medical University. 2018 Mrz 12. WHO ICTRP: Clinical effect of Andatang on uric acid metabolism and renal tubular function in type 2 diabetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015072	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
860	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026442	Population
861	JPRN-UMIN000021584	Nagoya University. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor on metabolic parameters in patients with diabetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021584	Population
862	NCT03723252	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Dapagliflozin Efficacy and Action in NASH. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723252	Population
863	NCT04213677	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Dapagliflozin Efficacy and Action in PCOS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04213677	Population
864	ChiCTR2100044600	Nanfang Hospital of Soutnern Medical University. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Dapagliflozin in patients with stage 4 chronic kidney disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044600	Population
865	NCT04120623	Nanjing First Hospital Nanjing Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Therapeutic Effect of Dapagliflozin Combined With CSII on Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04120623	Intervention
866	NCT04080518	National Heart Centre Singapore. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Hepato-renal Regulation of Water Conservation in Heart Failure Patients With SGLT-2 Inhibitor Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04080518	Population
867	JPRN-UMIN000021479	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021479	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
868	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004120-11-GB	Population
869	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004832-48-GB	Population
870	NCT04860011	NHS greater Glasgow and Clyde. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: DAPAgliflozin Versus Thiazide Diuretic in Patients With Heart Failure and Diuretic RESISTance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860011	Population
871	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023195	Population
872	JPRN-UMIN000021177	Nonprofit Organization Hokkaido Health-Science Institute. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Renin Observed with Added Dapagliflozin - an Evaluation under Unexceptional RAS Inhibitor Administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021177	Population
873	JPRN-UMIN000024580	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024580	Population
874	JPRN-UMIN000021262	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021262	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
875	NCT04899349	Novartis Pharmaceuticals. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04899349	Population
876	EUCTR2020-005842-41-SI	KRKA, d.d., Novo mesto. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: BIOAVAILABILITY STUDY OF DAPAGLIFLOZIN 10 mg FORMULATIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS UNDER FED CONDITIONS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005842-41-SI	Population
877	EUCTR2015-002417-29-LV	Novo Nordisk A/S. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002417-29-LV	Intervention
878	ACTRN12620001187932	Novotech (Australia) Pty Limited. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: An Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Dapagliflozin 70 mg Extended Release Capsules in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001187932	Population
879	JPRN-UMIN000028438	Ogawa Red Cross Hospital. 2020 Aug 11. WHO ICTRP: Investigation of renal protective effects of SGLT2 inhibitor by using renal doppler ultrasonography. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028438	Population
880	JPRN-UMIN000024427	Ogawa Red Cross Hospital. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Comparison of dapagliflozin, sitagliptin, and metformin as initial drug therapy in patients with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024427	Intervention
881	JPRN-UMIN000015369	Okayama University Hospital nephrology, diabates and endocrinology. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015369	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
882	JPRN-jRCTs041200107	Ono Minamo. 2021 Mrz 30. WHO ICTRP: The effects of dapagliflozin on anemia of chronic kidney disease (Study A). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200107	Population
883	JPRN-jRCTs041200108	Ono Minamo. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: The effects of dapagliflozin on anemia of chronic kidney disease (Study B). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200108	Population
884	JPRN-UMIN000044342	Osaka Rosai Hospital. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Reduction of worsening renal function by adding dapagliflozin to manage acute heart failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044342	Population
885	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018871	Population
886	NCT02577159	Osaka University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients (DAPHNIS Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577159	Population
887	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014192	Population
888	NCT04287387	Peking Union Medical College Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Response of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes to Hypoglycemic Agents. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287387	Intervention
889	ChiCTR1900020955	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020955	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
890	NCT02914691	Peter Rossing. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin Treatment on Urinary Proteomic Patterns in Patients With Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914691	Population
891	TCTR20180713001	Phramongkutklao Hospital and College of Medicine. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Effect of SGLT-2 inhibitor to Proximal Tubular Function and Injury in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180713001	Population
892	NCT02561130	Population Health Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Remission Evaluation of a Metabolic Intervention in Type 2 Diabetes With Forxiga. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561130	Population
893	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/017915	Population
894	NCT05014594	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Sodium-glucose Linked Transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in Recurrent Ascites: a Pilot RCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05014594	Population
895	EUCTR2014-003788-39-DE	Profil Mainz GmbH & 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003788-39-DE	Intervention
896	ChiCTR1800019332	Qingdao Central Hospital. 2018 Nov 19. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on blood glucose and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019332	Population
897	NCT03556033	Radboud University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on IAH in T1DM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556033	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
898	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001569-17-NL	Population
899	TCTR20180712002	Ratchadapiseksompote Fund. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Genetic Analysis of Thai Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180712002	Population
900	NCT04451837	Region Skane. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Semaglutide and Dapagliflozin in Diabetic Patients With Different Pathophysiology. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04451837	Intervention
901	NCT02719756	Research Clinical Centre of the Russian Railways JSC. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Effect of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719756	Population
902	TCTR20210315003	Research Fund Faculty of Medicine Chiang Mai University. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Effects of SGLT2i on atrial arrhythmia in patients with CIED. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20210315003	Population
903	ChiCTR2000036769	Ruijin Hospital Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036769	Population
904	NCT03660683	Sabyasachi Sen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Saxagliptin and Dapagliflozin on Endothelial Progenitor Cell in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660683	Intervention
905	EUCTR2020-001473-79-GB	Saint Luke's Hospital of Kansas City Kansas City Missouri USA. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Respiratory failure in patients with COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001473-79-GB	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
906	NCT02653482	Saint Luke‘s Health System. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653482	Population
907	NCT05025735	Saint Luke‘s Health System. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Alpelisib, Fulvestrant and Dapagliflozin for the Treatment of HR+, HER2 -, PIK3CA Mutant Metastatic Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05025735	Population
908	NCT03030235	Saint Luke‘s Health System. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030235	Population
909	NCT04350593	Saint Luke‘s Health System. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04350593	Population
910	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027829	Population
911	JPRN-UMIN000030548	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030548	Population
912	JPRN-UMIN000015876	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015876	Population
913	JPRN-jRCTs051180058	Sakaguchi Kazuhiko. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Defining a novel law of glucose homeostasis under Dapagliflozin usage by mathematical model approach. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180058	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
914	EUCTR2018-003283-31-NL	School of Nutrition and Translational research in Metabolism (NUTRIM) Maastricht University. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Effects of 2 Weeks treatment with Dapagliflozin in subjects with an Impaired Glucose Homeostasis on Nocturnal substrate oxidation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003283-31-NL	Population
915	NCT04570865	Scripps Health. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin And Pulmonary Artery Hemodynamics in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With CardioMEMS®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570865	Population
916	NCT04778787	I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Sodium-glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors for Acute Cardiorenal Syndrome Prevention. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04778787	Population
917	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610088	Vergleichstherapie
918	NCT02338921	Seoul National University Bundang Hospital. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Triple Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Who Had Inadequate Glycemic Control With Combination Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338921	Intervention
919	NCT02501616	Seoul National University Hospital. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozine on Systemic and Renal Endothelial Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501616	Population
920	NCT02420392	Seoul National University Hospital. 2016 Mai 2. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on the Incretin Sensitivity of the Pancreatic Beta Cell. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420392	Population, Studientyp
921	ChiCTR1800017353	Shanghai Chest Hospital. 2018 Jul 31. WHO ICTRP: The Effect of dapagliflozin on hemodynamics in patients with acute heart failure complicated with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017353	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
922	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036076	Intervention
923	ChiCTR2000037196	Shanghai General Hospital. 2020 Okt 5. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin in Type 2 Diabetic Patients with Hyperfiltration: a Randomized Controlled Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037196	Population
924	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028227	Population
925	ChiCTR2000037907	Shanghai Minhang Hospital. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Effects of DPP-4 inhibitors on health-related quality of life in patients with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037907	Population
926	NCT04004793	Shanghai Zhongshan Hospital. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Remission of Type 2 Diabetes With Dapagliflozin (READ Trial). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004793	Population
927	NCT03398577	Sheba Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398577	Population
928	JPRN-UMIN000020239	Shiga University of Medical Science. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Body Weight in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020239	Population
929	JPRN-UMIN000025536	Shizuoka General Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Evaluation of appropriate nutrient intake for patients treated with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025536	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
930	JPRN-UMIN000042603	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042603	Population
931	JPRN-UMIN000020984	Showa University School of Medicine Division of Diabetes and Endocrinology Department of Internal 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020984	Intervention
932	CTRI/2017/04/008424	Siddhartha Medical College. 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 â?? 2 diabetic patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/04/008424	Intervention
933	EUCTR2014-002370-36-NL	Slotervaart Hospital. 2015 Mrz 16. WHO ICTRP: Glucose Control during glucocorticoid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002370-36-NL	Population
934	NCT02253121	Slotervaart Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Glucose Control During Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02253121	Population
935	NCT04696185	Spanish Society of Cardiology. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Dapagliflozin After Transcatheter Aortic Valve Implantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04696185	Population
936	CTRI/2018/03/012561	SRM College of Pharmacy. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Effect of Oral Hypoglycemics in Combination. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012561	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
937	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030446	Population
938	NCT03899402	State University of New York at Buffalo. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Triple Therapy in T1DM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899402	Population
939	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000335-32-DK	Population
940	EUCTR2015-001552-30-DK	Steno Diabetes Center. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Effects of glucose-lowering interventions in pre-diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001552-30-DK	Population
941	NCT02695810	Steno Diabetes Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The PRE-D Trial: Effect of Dapagliflozin, Metformin and Physical Activity in Pre-diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695810	Population
942	NCT04193566	Steno Diabetes Center. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Acute Effects of SGLT2 Inhibition on Renal Oxygenation and Autonomic Function in Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04193566	Population
943	EUCTR2016-002212-41-DE	Stiftung Hannoversche Kinderheilanstalt Kinder - und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Diabeteszentrum für Kinder - und Jugentliche. 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 DAPAglifozin 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002212-41-DE	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
944	CTRI/2021/06/033962	Sun Pharma Laboratories Limited. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of combination of Dapagliflozin and Sitagliptin phosphate tablets in comparison to Sitagliptin phosphate tablets as an additional treatment to Metformin tablets in patients with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/06/033962	Population
945	JPRN-UMIN000035660	Tachikawa general hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The impact of Dapagliflozin on epicardial fat volume. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035660	Population
946	JPRN-UMIN000015203	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015203	Population
947	NCT04764097	Tan Tock Seng Hospital. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Outcomes in Haemodialysis for End Stage Renal Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04764097	Population
948	ChiCTR1800018292	Teda International Cardiovascular Hospital. 2018 Sep 17. WHO ICTRP: Study for the effect of dapagliflozin combined with insulin pump in type 2 diabetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018292	Population
949	ChiCTR1900025357	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025357	Population
950	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03961659	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
951	ACTRN12621000187842	The Alfred Hospital. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000187842	Population
952	NCT02459353	The Catholic University of Korea. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02459353	Population
953	TCTR20170511001	The Faculty of Medicine endownment Fund. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170511001	Population
954	ChiCTR2100041868	The First People‘s Hospital of Xuzhou. 2021 Mrz 30. WHO ICTRP: The effect of dapagliflozin on anti-atherosclerosisin and atherosclerotic cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: a randomized controlled study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100041868	Population
955	NCT04333823	The Hospital for Sick Children. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Adolescent Type 1 Diabetes Treatment With SGLT2i for hyperglycEMia & hyPerfilTration Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04333823	Population
956	JPRN-UMIN000023834	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023834	Population
957	JPRN-UMIN000030514	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030514	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
958	JPRN-UMIN000028014	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028014	Population
959	JPRN-UMIN000029640	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029640	Vergleichstherapie
960	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000100	Population
961	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000174	Population
962	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000429	Population
963	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/091/000186	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
964	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000430	Population
965	ChiCTR1900026681	The Second Hospital of Jilin University. 2019 Okt 21. WHO ICTRP: Analysis for different expressed of circrnas and urine proteomics in urine exosomes of patients with mild to moderate type 2 diabetic nephropathy to be treated by Dapagliflozin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026681	Population
966	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021490	Intervention
967	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025034	Population
968	NCT04363697	The TIMI Study Group. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure -Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04363697	Population
969	NCT03959501	The University of Hong Kong. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Metabolic Responses of Dapagliflozin vs Sitagliptin in T2DM Patients Inadequately Controlled With Insulin Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959501	Population
970	NCT04200586	The University of Hong Kong. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: The Effects of SGLTi on Diabetic Cardiomyopathy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200586	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
971	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613897	Intervention
972	NCT02984644	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Paradoxical Stimulation of Hepatic Glucose Production With Dapagliflozin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984644	Population
973	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969798	Population
974	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03168295	Population
975	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592421	Population, Studientyp
976	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01439854	Population
977	NCT03878459	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Dapagliflozin Plus Pioglitazone in T1DM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878459	Population
978	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04401904	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
979	NCT02981069	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Effect of Chronic Exenatide Therapy on Beta Cell Function and Insulin Sensitivity in T2DM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981069	Intervention
980	NCT02911792	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Effect of Farxiga on Renal Function and Size in Type 2 Diabetic Patients With Hyperfiltration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02911792	Population
981	NCT03193684	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Hepatic Glucose Metabolism. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193684	Population
982	NCT02981966	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Hepatic and Renal Glucose Metabolism Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981966	Population
983	NCT03331289	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Can Exenatide Prevent the Increase in EGP in Response to Dapagliflozin-induced Increase in Glucosuria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331289	Population
984	NCT04400760	The University of The West Indies. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Dapagliflozin on Platelet Function testinG Profiles in Diabetic PatiEnts. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04400760	Population
985	NCT04304261	Third Military Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2i on the Cognitive Function in T2DM Patient (ESCDP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304261	Population
986	NCT02304081	Prof. Dr. Thomas Forst. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Saxagliptin in Combination With Dapagliflozin - Effects on Islet Cell Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304081	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
987	ChiCTR1800014499	Tianjin Fourth Central Hospital. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: The observation of clinical changes in refractory patients with type 2 diabetes before and after using dapagliflozin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014499	Studientyp
988	ChiCTR1800015830	Tianjin Fourth Central Hospital. 2018 Apr 30. WHO ICTRP: The effect of dapagliflozin on blood uric acid in diabetic patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015830	Population
989	ChiCTR1800019864	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019864	Vergleichstherapie
990	ChiCTR1900023470	Tianjin Metabolic Diseases Hospital. 2019 Jun 3. WHO ICTRP: Study for dapagliflozin on glomerular hyperfiltration and visceral fat redistribution in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023470	Population
991	JPRN-UMIN000018997	Toho University School of Medicine Divsion of diabetes, metabolism and endocrinology. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018997	Population
992	JPRN-UMIN000030498	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030498	Population
993	JPRN-UMIN000032705	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032705	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
994	JPRN-UMIN000019457	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019457	Population
995	JPRN-UMIN000032220	Tokushima University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of dapagliflozin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032220	Population
996	JPRN-UMIN000016306	Tokyo Medical and Dental University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The efficacy and safety of SGLT2 inhibitor for non alcholic fatty liver disease in Japanese patients with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016306	Population
997	JPRN-UMIN000017974	Tokyo Medical University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The open-label study of the impact of dapagliflozin to the visceral fat for diabetes patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017974	Population
998	JPRN-UMIN000028153	Tokyo Medical University. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Clinical data over 24 months with dapagliflozin treatment for type 2 diabetes patients in our hospital. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028153	Population
999	JPRN-UMIN000021954	Tonami general hospital. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Examination of the efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021954	Population
1000	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02796170	Population
1001	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015822	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1002	EUCTR2015-004723-31-IT	UNIVERSITÀ CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Study to assess the efficacy of treatment of autoimmune diabetes of adults (LADA) with metformin / dapagliflozin / saxagliptin against metformin / insulin glargine (LADA). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004723-31-IT	Population
1003	NCT03419624	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Potential of Dapagliflozin Plus Exenatide in Obese Insulin-resistant Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419624	Population
1004	EUCTR2015-005740-34-DE	Universitätsklinikum Tübingen. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005740-34-DE	Intervention
1005	NCT02518945	University at Buffalo. 2015 Aug 17. WHO ICTRP: Dapagliflozin As Additional Treatment To Liraglutide And Insulin In Patients With Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02518945	Population
1006	NCT02962492	University at Buffalo. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: An Investigation Into the Effect of Dapagliflozin on Ketogenesis in Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962492	Population
1007	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777073	Population
1008	NCT02433678	University at Buffalo. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Investigation Into The Anti-hypertensive And Potential Anti-inflammatory Actions Of Dapagliflozin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02433678	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1009	NCT04258371	University Health Network Toronto. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: DAPAgliflozin Sodium Water glucosE EffecTs in Patients at High Cardiovascular Risk. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04258371	Population
1010	NCT02585804	University Health Network Toronto. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Treating to Reduce Albuminuria and Normalize Hemodynamic Function in Focal ScLerosis With dApagliflozin Trial Effects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02585804	Population
1011	NCT04965935	University Health Network Toronto. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Efficacy, Mechanisms and Safety of SGLT2 Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965935	Population
1012	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004169-14-DE	Population
1013	NCT04049110	University Hospital Inselspital Berne. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin in Physical Exercise in Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04049110	Population
1014	NCT04035031	University Hospital Inselspital Berne. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin on Hormonal Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04035031	Population
1015	NCT04930549	University Hospital Rouen. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Vascular Impact of Dapagliflozin in CKD Patients (DAPAVASC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04930549	Population
1016	NCT02965443	University Hospital Tuebingen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin + Saxagliptin in a Basal-bolus Insulin Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965443	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1017	EUCTR2017-004889-10-DE	University Hospital Tuebingen. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Dapagliflozin effect on generation of red blood cells and physical fitness in patients with type 2 diabetes - a randomized, double-blind, controlled, parallel group, exploratory study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004889-10-DE	Population
1018	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000157-37-NL	Intervention
1019	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 Kideny Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004641-25-ES	Intervention
1020	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004641-25-IT	Intervention
1021	EUCTR2020-001247-12-NL	University Medical Center Groningen. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: 2-week Dapagliflozin therapy effect on sodium elimination in patients with type 2 diabetes mellitus and renal disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001247-12-NL	Population
1022	NTR4439	University Medical Center Groningen. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: IMPROVE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4439	Intervention
1023	NTR6839	University Medical Center Groningen (UMCG). 2021 Sep 27. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6839	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1024	NL9060	University Medical Center Groningen (UMCG). 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Individual albuminuria lowering response to dapagliflozin in a decentralized clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus and elevated albuminuria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9060	Population
1025	EUCTR2016-003738-25-DE	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2021 Apr 5. 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003738-25-DE	Population
1026	NCT04545411	University of California San Diego. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Combination GRA and SGLT-2i Treatment in Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545411	Population
1027	NCT03704818	University of California San Diego. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effects on Hypoglycemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704818	Population
1028	NCT04818034	University of California San Francisco. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: The Effect of Sodium-glucose Cotransporter (SGLT) 2 Inhibitors on Cystine Stone Formation: A Preliminary Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04818034	Population
1029	NCT02919345	University of Campinas Brazil. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Assessment of Dapagliflozin Effect on Diabetic Endothelial Dysfunction of Brachial Artery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919345	Population
1030	NCT03089333	University of Campinas Brazil. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of SGLT2 Inhibitor on Hemodynamic Parameters in Resistant Hypertensive Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089333	Population
1031	NCT02956811	University of Dundee. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956811	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1032	NCT02397421	University of Dundee. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397421	Population
1033	NCT04591639	University of Edinburgh. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The DAPA-MEMRI Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591639	Population
1034	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02383238	Population
1035	EUCTR2020-000913-33-SE	University of gothenburg. 2020 Jun 29. WHO ICTRP: Personalized treatment of type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000913-33-SE	Intervention
1036	NCT03592667	University of Guadalajara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin on Blood Pressure Variability and Ambulatory Arterial Stiffness Index in Hypertension. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592667	Population
1037	NCT02113241	University of Guadalajara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin Administration on Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02113241	Population
1038	NCT03006471	University of Guadalajara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Blood Pressure Variability in Prediabetes and Prehypertension. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006471	Population
1039	NCT02700334	University of Guadalajara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients With Prediabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700334	Population
1040	NCT03710460	University of Guadalajara. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin/Metformin XR vs Monotherapies on Anthropometric Indicators in Obesity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710460	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1041	NCT02798757	University of Ioannina. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of the Tubular Effects of Dapagliflozin Using 1HNMR Spectroscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02798757	Studientyp
1042	EUCTR2015-002094-38-GB	University of Leicester. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: The effect of SGLT2 inhibitors on glucose and ketone production. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002094-38-GB	Population
1043	EUCTR2016-004878-17-GB	University of Leicester. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: The effect of SGLT2 inhibitors in people with type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004878-17-GB	Population
1044	ISRCTN16404006	University of Leicester. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: Glucose absorption inhibitors given during insulin withdrawal in type 1 and type3c diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16404006	Population
1045	EUCTR2019-004586-41-GB	University of Leicester. 2020 Aug 18. WHO ICTRP: Dapagliflozin, Exercise Training and physicAl function: the DETA trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004586-41-GB	Population
1046	ISRCTN11459997	University of Leicester. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Impact of exercise training in combination with dapagliflozin on physical function in adults with type 2 diabetes mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11459997	Population
1047	EUCTR2015-005242-60-GB	University of Liverpool. 2017 Apr 10. WHO ICTRP: RESILIENT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005242-60-GB	Intervention
1048	ISRCTN14818531	University of Liverpool. 2019 Mrz 4. WHO ICTRP: Dapagliflozin energy balance in type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14818531	Population
1049	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001873-42-GB	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1050	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616666	Population
1051	ISRCTN52028580	University of Liverpool. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: RESILIENT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52028580	Intervention
1052	NCT02966626	University of Malaya. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Real World Experience of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966626	Studientyp
1053	NCT02235298	University of Miami. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Dapagliflozin Effects on Epicardial Fat. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235298	Population
1054	NCT02973477	University of Michigan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Measures of Cardiovascular Autonomic Function in Patients With Type 2 Diabetes (T2D). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973477	Population
1055	EUCTR2017-003911-21-GB	University of Oxford. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Dapagliflozin during exercise for the prevention of Hypoglycaemia in Type 1 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003911-21-GB	Population
1056	NCT03537131	University of Oxford. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin During Exercise for the PrevenTion of Hypoglycaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03537131	Population
1057	NCT04304430	University of Padova. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparative Effectiveness of Dapagliflozin Versus DPP-4 Inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304430	Population
1058	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327039	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1059	NCT03377335	University of Palermo. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin, Cardio-Metabolic Risk Factors and Type-2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377335	Population
1060	NCT04956809	University of Pennsylvania. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: Effect of Dapagliflozin on Submaximal Exercise Tolerance in Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956809	Population
1061	NCT04242758	University of Pisa. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phthalates Exposure in Type 2 Diabetic Patients and Diuretic Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04242758	Population
1062	NCT04735042	University of Pisa. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: SGLT-2 and DPP-4 Inhibition, Subclinical Inflammation of the Genito-urinary Tract and Risk of Infections. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04735042	Population
1063	NCT03714594	University of Pisa. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Effects of Dapagliflozin+Saxagliptin in Addition to Metformin v/s Saxagliptin or Dapagliflozin in Patients With DM2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03714594	Intervention
1064	NCT04792190	University of Rochester. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Use of Dapagliflozin to Reduce Burden of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Catheter Ablation of Symptomatic Atrial Fibrillation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04792190	Population
1065	NCT04743453	University of Sao Paulo General Hospital. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: EFFECT OF ADDING DAPAGLIFLOZIN TO ALLOGRAFT DYSFUNCTION OF RENAL TRANSPLANTED PATIENTS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04743453	Population
1066	NCT05033054	University of Texas Southwestern Medical Center. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Effect of Dietary Magnesium Supplementation vs. Dapagliflozin in Patients With Diabetic Kidney Disease (DKD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033054	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1067	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782259	Population
1068	EUCTR2019-001046-17-SE	Uppsala University. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: SGLT2 inhibitor or metformin as standard treatment in early type 2 diabetes (SMART). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001046-17-SE	Population
1069	NCT03982381	Uppsala University. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: SGLT2 Inhibitor or Metformin as Standard Treatment of Early Stage Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982381	Population
1070	NCT04298229	Vanderbilt University Medical Center. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04298229	Population
1071	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003818-24-NL	Population
1072	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000841-28-NL	Intervention
1073	NCT03074630	VU University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Cholesterol Metabolism in Type 2 Diabetes (DM2). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074630	Population
1074	NCT03361098	VU University Medical Center. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: DECREASE: Dapagliflozin Plus Exenatide on Central REgulation of Appetite in diabeteS typE 2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361098	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1075	NCT04542291	Washington University School of Medicine. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Targeting Pancreatic Cancer With Sodium Glucose Transporter 2 (SGLT2) Inhibition. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04542291	Population
1076	NCT04887935	Washington University School of Medicine. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Neoadjuvant SGLT2 Inhibition in High-Risk Localized Prostate Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04887935	Population
1077	NCT02879409	Weill Cornell Medical College in Qatar. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: HbA1c Variability in Type II Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879409	Intervention
1078	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811484	Intervention
1079	ChiCTR-IPR-17013484	Weishan People‘s Hospital Shandong. 2017 Nov 27. WHO ICTRP: To observe the effect of dapagliflozin on serum uric acid in healthy men. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013484	Population
1080	ChiCTR2000040135	Weishan People's Hospital. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: To observe the effect of dapagliflozin on serum uric acid in Type 2 Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040135	Population
1081	NCT02635386	Woman‘s. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: DAPA, EQW, DAPA/MET ER and PHEN/TPM ER in Obese Women With PolycysticOvary Syndrome (PCOS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635386	Population
1082	NCT02338193	Woman‘s. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dapagliflozin and Metformin,Alone and in Combination, in Overweight/Obese Prior GDM Women DAPA-GDM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02338193	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1083	NCT04707261	Xiangtan Central Hospital. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Association Between Dapagliflozin-induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients (ADIDAS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707261	Population
1084	JPRN-jRCTs071180044	Yasu Tkanori. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Effects of Long-term Dapagliflozin Treatment on Hemorheology, Leukocyte Activation and Oxidative Stress. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180044	Population
1085	JPRN-UMIN000018930	Yokohama City University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Yokohama Add-on Inhibitory efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018930	Studientyp
1086	JPRN-UMIN000038380	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038380	Population
1087	NCT02751398	Yonsei University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Impact of Dapagliflozin on DIAstolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751398	Population
1088	JPRN-jRCTs051180135	Yoshihara Fumiki. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: DAPPER study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180135	Population
1089	JPRN-jRCTs071180050	Yoshihiro Ogawa. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Combination of SGLT2 inhibitor and Intensive Exercise in Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180050	Population
1090	NCT04956263	Youngene Therapeutics Inc. Ltd.. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: A Comparison of Postprandial Glucose After a MMTT, and the Metabolic Effects of Insulin Withdrawal in a Crossover Study in Subjects With Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956263	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1091	ChiCTR1900023745	Zhongshan Hospital Fudan University. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023745	Population
1092	ChiCTR2000041466	Zhongshan Hospital Fudan University. 2021 Mrz 15. WHO ICTRP: The preventive effect of dapagliflozin on cardiovascular events in diabetic population based on natriuretic peptide selection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041466	Population
1093	NCT03700801	Zhujiang Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Efficacy, Weight Control, and Safety in Newly-diagnosed Type 2 Diabetes With Different Antidiabetic Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03700801	Intervention
1094	ChiCTR1800017885	Zhujiang Hospital Southern Medical University. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017885	Intervention, Vergleichstherapie
1095	ChiCTR1900022751	Zhujiang Hospital Southern Medical University. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022751	Intervention
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV: Last Update Posted* *EU Clinical Trials Register: Start Date* *International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on*			

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 4-50 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 4-50 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1690C00017

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bei der Studie D1690C00017 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Dapagliflozin bei Kindern mit diagnostiziertem T2DM im Alter von 10 - 24 Jahren untersucht. Hypothese: Dapagliflozin führt zu einer stärkeren Reduktion des HbA1c-Wertes gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo nach 24-wöchiger doppelblinder Behandlung (*add on*) bei Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 25 Jahren mit T2DM, die eine unzureichende glykämische Kontrolle während einer Diät und körperlicher Aktivität sowie der Behandlung mit Metformin, Insulin oder Insulin + Metformin hatten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Parallelgruppen-Design, placebokontrollierte Phase-3-Studie Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 des Studienberichts (13. Februar 2017) • Mitteilung, zur Beendigung der Beteiligung von Bristol-Myers Squibb an Studie • Verlängerung der *Screening*-Periode • Spezifizierung der Maskierung Spot-Urin-Glucose • Festlegung der Studienwochen bezüglich des Fehlens von Kriterien für die glykämische Kontrolle für die Einleitung von Notfall-Medikamenten • Klärung des Einsatzes von Drittanbietern für *Lost to Follow-up* Patienten • Hinzufügen von Angaben zur SUE Berichterstattung Amendment 2 des Studienberichtes (20. September 2017) • Erhöhung der Anzahl an randomisierten Patienten um zu gewährleisten, dass mind. 50 Patienten die 24-wöchige Behandlungszeit abschließen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** 1. Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung (a) Patienten (Patientenbeauftragte) mussten in der Lage sein eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung abzugeben. Bei minderjährigen Patienten wurde die Einverständniserklärung durch die Eltern oder den gesetzlichen Vertreter abgegeben. Die Einwilligung erfolgte gemäß den örtlichen Vorschriften und ob das Kind dazu in der Lage wäre. 2. Zielpopulation (a) Diagnostizierter T2DM gemäß WHO/ADA Kriterien (b) HbA1c ≥ 6,5 % und ≤ 11 % zur *Screening*-Visite (c) Derzeitig bestehende Diät und körperliche Aktivität sowie eine stabile Dosierung von Metformin (mind. 1000 mg täglich), Insulin oder als Kombination aus Metformin (mind. 1000 mg täglich) und Insulin für mind. acht Wochen vor *Screening*. (d) FPG ≤ 255 mg/dL (≤ 14,2 mmol/L) zur der *Screening*-Visite (e) Wiederaufnahme von Patienten: Die Studie erlaubt die Wiederaufnahme eines Patienten, der die Studie durch einen Vorbehandlungsfehler abgebrochen hat (d. h. der Patient wurde nicht randomisiert/nicht behandelt). Hinweis: Bei Wiederaufnahme musste der Patient erneut eine Einverständniserklärung unterzeichnen. Alle *Screening*-Verfahren wurden wiederholt. Patienten konnten nur einmal neu aufgenommen werden. 3. Alter und Reproduktionsstatus (a) Männlich und weiblich, 10 bis < 25 Jahre bei Randomisierung. (i) Die Rekrutierung (Randomisierung) von Patienten im Alter von ≥ 18 und < 25 Jahren war auf < 40 % der Patienten begrenzt. (ii) Die Rekrutierung (Randomisierung) von Patienten im Alter von ≥ 10 und ≤ 15 Jahren umfasste mind. 20 % der Patienten. (b) WOCBP mussten innerhalb von 24 h vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorweisen (minimale Sensitivität 25 IU/L oder äquivalente Einheiten des humanen Choriongonadotropin). (c) Frauen durften nicht stillen. (d) WOCBP mussten zustimmen, die Anweisungen zur Verhütungsmethode für die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation, plus fünf Halbwertszeiten oder 30 Tage (je nachdem was länger ist), plus 30 Tage (Dauer des Ovulationszyklus), für insgesamt 60 Tage nach Abschluss der Behandlung zu befolgen. (e) WOCBP, die nicht kontinuierlich heterosexuell aktiv sind, waren von den Anweisungen zur Verhütung ausgeschlossen. Sie mussten dennoch einen Schwangerschaftstest durchführen. Als WOCBP war eine Frau definiert, bei der die erste Menstruationsblutung (Menarche) stattgefunden hat und die sich keiner chirurgischen Sterilisation (Hysterektomie und bilaterale Ovarektomie) unterzogen hat und die nicht postmenopausal war. Die Prüfärzte berieten die WOCBP hinsichtlich der Bedeutung der Schwangerschafts-verhütung sowie über die Folgen einer unerwarteten Schwangerschaft als auch über die Verwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Patienten mussten sich bereit erklären mindestens eine hochwirksame oder eine weniger wirksamere Verhütungsmethode anzuwenden: A. HOCHWIRKSAME VERHÜTUNGSMETHODEN • Hormonale Kontrazeption nur mit Gestagenen, verbunden mit Ovulationshemmung • Hormonale Methoden der Empfängnisverhütung einschließlich oraler Verhütungspillen aus Östrogen und Progesteron, Vaginalring, Injektionspräparate, Implantate und Intrauterinpessare wie z. B. Mirena® • Nicht-hormonale Intrauterinpessaren, wie z. B. ParaGard® • Bilateraler Tubenverschluss • Vasektomierter Partner mit dokumentierter Azoospermie 90 Tage nach dem Eingriff (a) Vorausgesetzt, dass der Partner der einzige Sexualpartner der Studienteilnehmerin war und dass er eine medizinische Beurteilung des chirurgischen Erfolgs erhalten hat. • Intrauterines Hormon freisetzendes System • Vollständige Abstinenz (a) Definiert als die vollständige Vermeidung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr (b) Akzeptable Form der Empfängnisverhütung für alle Studienmedikamente und musste während der gesamten Dauer der Studienbehandlung angewendet werden (plus Fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparats plus 30 Tage) (c) Wenn die völlige Abstinenz gewählt wurde, war es nicht notwendig, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden. (d) Patientinnen, die sich für die vollständige Abstinenz entschieden haben, mussten weiterhin Schwangerschaftstests vorweisen. (e) Für den Fall, dass die Patientin auf die vollständige Abstinenz verzichten wollte, mussten akzeptable alternative Methoden der hochwirksamen Empfängnisverhütung diskutiert werden. (f) Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz musste hinsichtlich der Dauer der klinischen Studie und des bevorzugten und üblichen Lebensstils des Patienten bewertet werden. B. WENIGER WIRKSAME METHODEN DER EMPFÄNGNIS-VERHÜTUNG • Diaphragma mit Spermizid • Portiokappe mit Spermizid • Vaginalschwamm mit Spermizid • Kondom für Männer oder Frauen mit oder ohne Spermizid. Ein männliches und ein weibliches Kondom können nicht zusammen verwendet werden. • Orale hormonale Kontrazeption nur mit Gestagenen, bei der die Hemmung des Eisprungs nicht die primäre Wirkungsweise war C: INAKZEPTABLE METHODEN DER EMPFÄNGNISVER-HÜTUNG • Periodische Abstinenz (Kalender-, Symptothermale-, Post-Ovulationsmethode) • Coitus interruptus • Nur Spermizid • Laktationsamenorrhö-Methode

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien</u> 1. Ausnahmen von Krankheiten (a) Frühere Diagnose von T1DM (b) Frühere Diagnose von monogener T2DM wie z. B. MODY oder genetische Störungen, die mit Insulinresistenz/Diabetes und/oder Adipositas z. B. Turner-Syndrom und Prader-Willi oder sekundärer Diabetes (Steroideinnahme, Cushing-Syndrom Krankheit, Akromegalie) in Verbindung stehen (c) DKA innerhalb von sechs Monaten nach dem *Screening* (d) Gegenwärtige Verwendung der folgenden Medikamente zur Behandlung von Diabetes oder Verwendung innerhalb des angegebenen Zeitrahmens vor dem *Screening*: (i) Acht Wochen: Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glucosidase-Hemmer, Metiglinide, orale oder injizierbare Inkretine oder Inkretin-Mimetika oder andere nicht anderweitig spezifizierte Medikamente für Diabetiker (ii) Sechzehn Wochen: Thiazolidindione (iii) Jede frühere oder gegenwärtige Verwendung eines SGLT2-Inhibitors, einschließlich Dapagliflozin (e) Initiierung oder Absetzen von verschreibungspflichtigen oder nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten zur Gewichtsabnahme innerhalb von acht Wochen nach dem *Screening*. Die Verwendung von verschreibungspflichtigen oder nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten zur Gewichtsabnahme musste während der Studie stabil sein. 2. Krankheitsgeschichte und Begleiterkrankungen (a) Schwangerschaft, positiver Serum-Schwangerschaftstest, das Vorhaben während der klinischen Studien schwanger zu werden oder zu stillen (b) Krankheitsgeschichte einer instabilen oder rasch fortschreitende Nierenerkrankung (c) Krankheitsgeschichte eines ungeklärten vesikoureteralen Reflux (d) Krankheitsgeschichte einer Hämoglobinopathie, mit Ausnahme von Sichelzellanämie oder Thalassämie minor; oder chronische oder rezidivierende Hämolyse (e) Malignität innerhalb von fünf Jahren nach der *Screening*-Visite (mit Ausnahme von behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom) (f) Signifikante Komorbidität, die nach Meinung der Prüfärzte das Risiko für den Patienten erhöhen würde, wie z. B. koronare Herzkrankheit, jede Herzkrankheit, die in Verbindung mit körperlicher Betätigung das Risiko erhöht; oder eine Immunsuppression (g) Ersatz- oder chronisch systemische Kortikosteroid-Therapie, definiert als jede Dosis eines systemischen Kortikosteroids, die für mehr als vier Wochen innerhalb von drei Monaten vor Tag 1 eingenommen wurde. (Hinweis: Topische, nasale oder inhalative Kortikosteroide waren erlaubt.)

		3. Physische und laborchemische Testergebnisse (a) Abnormale Nierenfunktion, die bei Patienten < 18 Jahre als eGFR < 80 mL/min/1,73 m^2 (1,33 mL/s; berechnet nach Schwartz-Formel) und bei Patienten ≥ 18 Jahre als eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2 (1,33 mL/s; berechnet nach der MDRD-Formel) definiert war (b) Vorhandensein von Antikörpern: gegen GAD oder Protein Tyrosin- Phosphatase-ähnliches Protein (IA-2) (c) Bei Vorliegen eines abnormalen TSH-Wertes beim *Screening* wurde im Anschluss auf freies Thyroxin untersucht. Patienten mit abnormalen Werten für freies Thyroxin wurden ausgeschlossen. Hinweis: Patienten, bei denen zuvor eine Schilddrüsenerkrankung diagnostiziert worden war und die derzeit eine Schilddrüsenersatztherapie erhielten, durfte frühestens sechs Wochen nach der Anpassung der Schilddrüsenhormonersatztherapie der TSH-Test einmalig wiederholt werden. Diese Vorgehensweise wurde durch den Prüfarzt festgelegt. Ein wiederholter Test wurde zuvor mit dem Sponsor besprochen. Im Rahmen der wiederholten Testung musste der Patient alle Einschlussmodalitäten und laborchemischen Untersuchungen absolvieren, wobei diese die Auswahlkriterien für den Einschluss erfüllen mussten. Die Patientennummer blieb jedoch die gleiche wie die ursprünglich zugewiesene. (d) Hämaturie (bestätigt durch Mikroskopie beim *Screening*) ohne Erläuterung der Einschätzung des Prüfarztes bis zur Randomisierung (e) AST oder ALT > 2 × ULN, oder klinisch signifikante Lebererkrankung (f) Serum-Gesamtbilirubin ≥ 2 × ULN, sofern nicht ausschließlich durch das Gilbert-Syndrom verursacht (g) Vorliegen von serologisch positiven Nachweisen für derzeitige infektiöse Lebererkrankungen einschließlich HAV (IgM), HBsAg oder Anti-HCV. Patienten, die möglicherweise isolierte positive Hepatitis-B-Oberflächenantikörper besitzen, könnten einbezogen werden. (h) Anämie jeglicher Ätiologie definiert als Hämoglobin ≤ 10,7 g/dL (107 g/L) für Frauen und ≤ 11,3 g/dL (113 g/L) für Männer. Patienten, die nach den lokalen Richtlinien als anämisch galten, wurden ausgeschlossen. (i) Volumendepletierte Patienten. Patienten, bei denen aufgrund von koexistierenden Erkrankungen oder parallel verabreichten Medikamenten wie z. B. Schleifendiuretika, das Risiko einer Hypovolämie bestand, sollten ihren Volumenstatus sorgfältig überwachen. (j) Klinisch signifikante Abweichungen in jeglichen Laboranalysen vor der Randomisierung oder im EKG, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Randomisierung ausschließen würden. 4. Allergien und unerwünschte Reaktionen auf das Arzneimittel (a) Bekannte Allergie, Empfindlichkeit oder Kontraindikation gegen ein Studienmedikament oder seinen Bestandteilen/-Trägersubstanz. 5. Andere Ausschlusskriterien (a) Der Patient begeht gegenwärtig Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder hat dies innerhalb der letzten sechs Monate vor der *Screening*-Visite getan. (b) Gefangene oder Patienten, die unfreiwillig inhaftiert waren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(c) Patienten, die zwangsweise zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen (z. B. Infektionskrankheit) Krankheit therapiert wurden (d) Psychiatrische oder kognitive Störung, die nach Meinung der Prüfärzte, die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, die Studienmedikamente und die Überwachung einzuhalten. (e) Patienten, bei denen Kontraindikationen zur Therapie gemäß Dapagliflozin IB oder lokalen Packungsbeilagen bestanden (f) Teilnahme und Erhalt des Prüfpräparats in einer anderen klinischen Studie während der letzten drei Monate
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, die an 42 Zentren in den folgenden sieben Ländern durchgeführt wurde • Ungarn, Israel, Mexico, Rumänien, Russland, UK, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Dapagliflozin</u> • Dosierung10 mg • Einnahme einmal täglich oral <u>Placebo</u> • Einnahme einmal täglich oral Alle Studienteilnehmer mussten als Hintergrundtherapie Metformin (IR oder XR) und/oder Insulin als stabile Dosierung einnehmen. Insulin wurde auch als Notfalltherapie/Rettungstherapie zur Behandlung einer anhaltenden Hyperglykämie eingesetzt. Im Notfall wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hochtitriert.
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 24 • Anteil der Patienten, die während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungszeit eine glykämische Notfallmedikation erhalten oder die Studie aufgrund von mangelnder glykämischer Kontrolle abgebrochen haben • Anteil Patienten mit einem HbA1c-Wert zu Baseline ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert von < 7 % zu Woche 24 erreichen <u>Nebenwirkungen</u> • Vorkommen von UE, SUE, hypoglykämischen Ereignissen, DKA, dauerhaften Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE, deutlichen Anomalien in klinischen Labortests; Messung von Vitalparametern, Tanner-Stadien, Wachstums- und Reifemessungen sowie Sicherheits-Labortests <u>Explorative Endpunkte</u> • Untersuchung der PK und der Expositions-Wirk-Beziehung von Dapagliflozin auf Grundlage der Sammlung von PK-Populationsproben • Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 52 • Veränderung der FPG (mmol/L) von Baseline zu Woche 52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patienten, die während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums eine glykämische Notfallmedikation erhalten oder die Studie aufgrund von mangelnder glykämischer Kontrolle abgebrochen haben • Anteil Patienten mit einem HbA1c-Wert zu Baseline ≥ 7 %, die einen HbA1c-Wert von < 7 % zu Woche 52 erreichen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**<u>Änderung vor Entblindung der Studiendaten</u>** 1. Zum Vergleich des Prozentsatzes der Patienten mit einem HbA1c-Wert zu Baseline ≥ 7%, die einen HbA1c-Wert < 7,0% erreichten und eine Notfallmedikation erhalten oder die Studienmedikation aufgrund mangelnder glykämischer Kontrolle abgebrochen haben, wurden OR anstelle von Unterschieden in den Anteilen zwischen Dapagliflozin und Placebo (wie im Protokoll angegeben) dargestellt. Grund: Die logistische Regression erstellt OR, nicht Unterschiede in den Anteilen. 2. Benennung und Definition einiger Analysedatensätze, d. h. die im CSP definierte randomisierte Patientenpopulation wird im SAP als FAS bezeichnet und definiert, und die im CSP definierte auswertbare Patientenpopulation wird im SAP als PP-Population bezeichnet und definiert. Darüber hinaus wurde die *Lead-In* Population nicht im CSP aber im SAP definiert. Grund: Primäre und sekundäre Endpunkte sowie Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt und FPG unter Verwendung der ITT-Population werden mit Hilfe der FAS analysiert. **<u>Änderung nach Entblindung der Studiendaten</u>** 1. Es wurden *post-hoc*-Analysen durchgeführt, die die primäre Wirksamkeitsanalyse wiederholten, nachdem eine Veränderung eines Ausgangswertes aus den HbA1c-Analysen ausgeschlossen worden war, die der Bewertung von Woche 16 bei einem Patienten entsprach (E7808009): • Primäranalyse - Veränderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 24 unter Ausschluss der Werte nach Einnahme der Notfallmedikation oder Abbruch der Studienmedikation (FAS) • Veränderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 24 - ANCOVA LOCF/BOCF unter Ausschluss der Werte nach Einnahme der Notfallmedikation oder Abbruch der Studienmedikation (FAS) • Veränderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline während der 24-wöchigen doppelblinden ST-Periode - Multiple *Imputation wash-out*-Methode in Woche 24 einschließlich aller Werte unabhängig von der Einnahme der Notfallmedikation oder Abbruch der Studienmedikation (FAS) • Veränderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 24 - *Tipping-Point*-Analyse unabhängig der Einnahme der Notfallmedikation oder Abbruch der Studienmedikation (FAS) Grund: Bei Patient E7808009 wurde eine schwerwiegende Protokollverletzung bei der Begutachtung in Woche 16 festgestellt. Es wurden *post-hoc*-Analysen unter Ausschluss der Woche 16 Daten durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Behandlungsdifferenz von 0,78 % (SD 0,9 %) zwischen Dapagliflozin und Placebo sowie der Verwendung eines zweiseitigen α-Level von 5 % in Bezug auf den primären Endpunkt würde eine Fallzahl von 25 Patienten pro Behandlungsarm eine statistische Aussagekraft von 85 % liefern. Um sicherzustellen, dass mindestens 50 Patienten zu Woche 24 untersucht werden, wurde geplant mindestens 66 Patienten (33 Patienten pro Behandlungsarm) zu randomisieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant. • Wunsch des Patienten • 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 Patienten ist • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Verlust der Fähigkeit der freiwilligen Zustimmung zur Inhaftierung oder nicht freiwillige Inhaftierung zur Behandlung entweder einer psychiatrischen oder physischen (z. B. Infektionskrankheit) Krankheit • Entblindung eines Studienteilnehmers aus beliebigem Grund (Notfall oder Nicht-Notfall) • Gemäß Einschätzung des Prüfarztes und/oder des Sponsors schwerwiegende Protokollverletzung • Sicherheitstechnische Gründe gemäß der Meinung des Prüfarztes und/oder des Sponsors • Schwangerschaft • Patienten mit verminderter Nierenfunktion müssen durch den Prüfarztes beobachtet werden. Patienten mit einem eGFR < 50 mL/min/1,73 m^2 (nach Schwarz-Formel für Patienten < 18 Jahre und nach der MDRD-Formel für Patienten ≥ 18 Jahren) über einen längeren Zeitraum (12 bis 16 Wochen) müssen die Studie abbrechen. • Für Patienten mit einem ALT- und/oder AST-Wert > 3 x ULN ist eine *Follow-up*-Visite innerhalb von drei Tagen nach Erhalt des Ergebnisses vorgesehen. Die Studienmedikation sollte abgebrochen werden, wenn die Wiederholung der Labortests jegliche der folgenden Kriterien aufweist: a) ALT und/oder AST sind > 3 x ULN und Gesamtbilirubin (TB) > 2 x ULN b) ALT und/oder AST sind > 5 x ULN für ≥ 14 aufeinander-folgende Tage, zu jeder Zeit nach den anfänglich bestätigenden Ergebnissen c) ALT und/oder AST sind ≥ 10 x ULN
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Jedem Patienten wird bei der *Screening*-Visite mithilfe des IWRS eine eindeutige fortlaufende Nummer zugewiesen. Diese Nummer wird

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		während der gesamten Studie zur Identifizierung verwendet und nicht für andere Teilnehmer genutzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Randomisierung im Verhältnis 1:1 • Stratifizierung nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre und ≤ 15 Jahre vs. > 15 Jahre bis < 18 Jahre) und Hintergundtherapie (Metformin vs. Insulin oder Insulin + Metformin)
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	• Studienmedikation wird mit einer ID gekennzeichnet, die mit dem Randomisierungscode verknüpft ist • Zuteilung der Studienmedikation an jeden Patienten erfolgt durch IWRS • Die Tabletten und die Verpackung der Studienmedikation Dapagliflozin bzw. des dazu passenden Placebo weisen ein identisches Aussehen auf
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde mithilfe des IWRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja, verblindet b) Ja, verblindet c) Ja, verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Tabletten und die Verpackung der Studienmedikation Dapagliflozin bzw. des dazu passenden Placebo weisen ein identisches Aussehen auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	*Full analysis set* (FAS) Das FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mittels IXRS einem Behandlungsarm zugeordnet wurden. Diese wird auch als ITT-Population oder *randomised subjects data set* bezeichnet. Dieses Set wurde für primäre Wirksamkeitsanalysen und Sensitivitätsanalysen zum primären Wirksamkeitsendpunkt und für die sekundären Endpunkte sowie für explorative Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Patienten wurden gemäß der Behandlung ausgewertet, zu der sie zu Beginn zugeteilt wurden (auch wenn die Behandlung, die sie erhielten, unterschiedlich war). *Per protocol* (PP) Die PP-Population ist eine Teilmenge des FAS. wobei alle Datenpunkte, die nach relevanten Protokollabweichungen gesammelt wurden, aus dem Datensatz ausgeschlossen wurden. Relevante Protokollabweichungen wurden definiert als Abweichungen, die die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse potenziell beeinträchtigen könnten und einem vollständigen Ausschluss unterliegen würden (Abschnitt 7.2 des SAP). Dieser Datensatz wurde für Sensitivitätsanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet, wenn > 10% der Patienten in beiden Behandlungsarm relevante Protokollabweichungen aufwiesen, die zum vollständigen Ausschluss aus den Wirksamkeitsanalysen führten. Die Auswertung der PP-Population erfolgt gemäß der Randomisierung. *Treated subject/safety analysis set (SAS)* Das *treated subjects set* (auch als *safety analysis set* bezeichnet) besteht aus allen Patienten, die während der Behandlungszeit mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und wird als primäres SAS bezeichnet. Das *treated subjects set* umfasst alle Patienten, die versehentlich ein doppelblindes Studienmedikament erhielten, aber in der Studie nicht randomisiert wurden. Diese Patienten wurden in Analysen des Behandlungsarms, unter Verwendung des *treated subjects set* einbezogen, dessen Medikation n sie erhielten. Bei randomisierten Patienten werden alle Analysen unter Verwendung des *treated subjects se* gemäß randomisierten Behandlungsarms dargestellt, es sei denn, es lagen Informationen vor, die darauf hindeuten, dass ein Patient während des gesamten Verlaufs der Studie (oder des Zeitraums) eine andere Behandlung erhielt. In diesem Fall werden die Sicherheitsdaten für diese Patienten durch die tatsächlich erhaltene Behandlung dargestellt. Falls ein Patient niemals die durch Randomisierung zugewiesene Behandlung erhalten hat, dann werden die Sicherheitsdaten für diesen Patienten durch die erste erhaltene Behandlung dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt für folgende Subgruppenmerkmale a priori definiert: Alter, Geschlecht, Ethnie, Geographische Region, HbA1c-Wert zu Baseline, BMI, Hintergrundtherapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Dapagliflozin n = 39; Placebo n = 33 b) Dapagliflozin n = 32; Placebo n = 25 c) Dapagliflozin n = 39; Placebo n = 33
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Randomisierte Patienten n = 72 a) Dapagliflozin n = 39 Studienabbruch n = 5 (Widerruf durch Patient n = 4; *Lost to Follow-up* n = 1) b) Placebo n = 33 Studienabbruch n = 6 (Widerruf durch Patient n = 3; Widerruf durch Patient/Vormund n = 2; *Lost to Follow-up* n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 22. Juni 2016 Letzte Visite des letzten Patienten: 06. April 2020
14b	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.

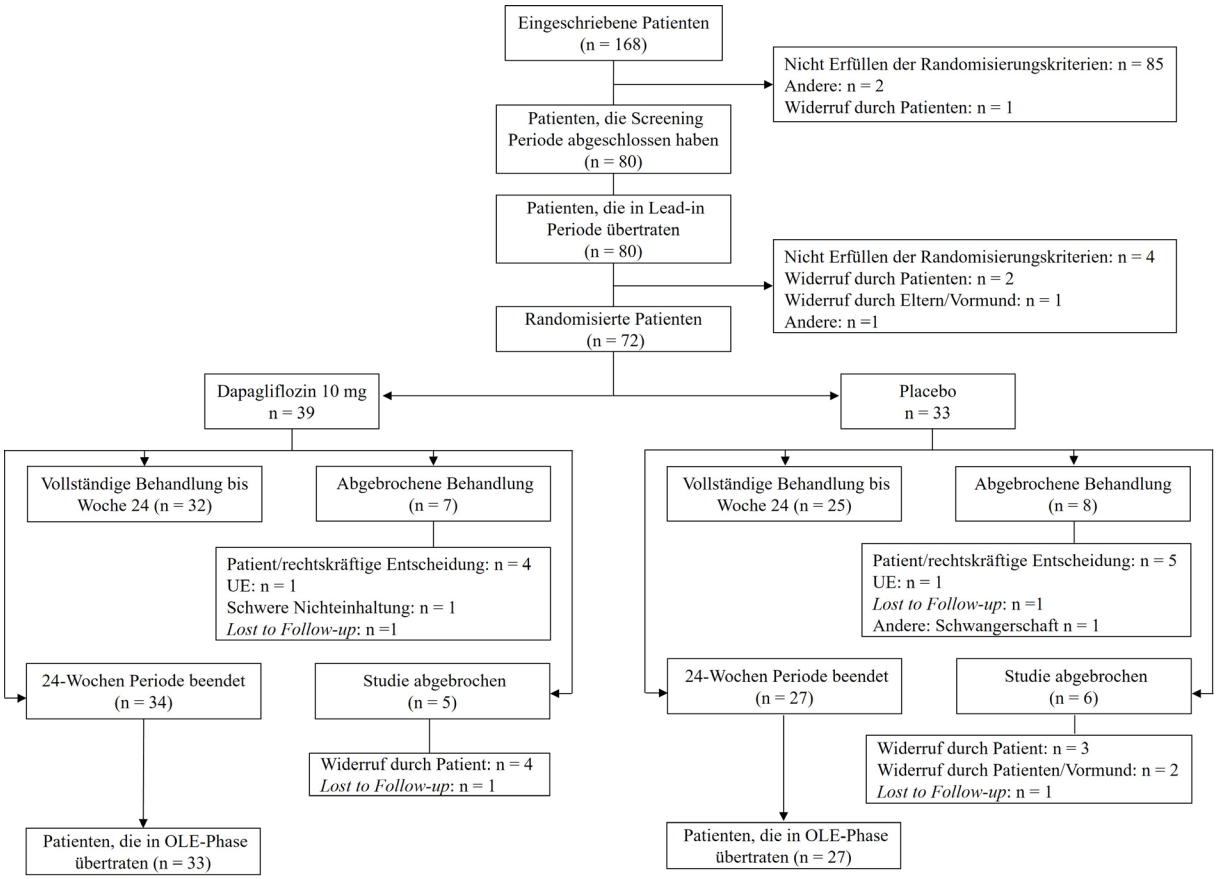


Abbildung 4-9: Flow-Chart des Patientenfluss der Studie D1690C00017

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 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D1690C00017

Studie: D1690C00017 (NCT02725593)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (3)	A
Studienprotokoll (4)	B
Statistischer Analyseplan (5)	C

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:
A, B, C

Bei der Studie D1690C00017 handelt sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, gefolgt von einer 28-wöchigen OLE-Phase.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Randomisierung erfolgte mittel IXRS.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A; B, C
Die Randomisierung erfolgte mittel IXRS.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Studienmedikation verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Das Studienpersonal war hinsichtlich der Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Die Ergebnisse und der Patientenfluss waren transparent beschrieben.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie D1690C00017 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IXRS im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Dapagliflozin und Placebo. In der 24-wöchtigen doppelblinden Behandlungsphase waren die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal verblindet. Die Studienmedikation war mit einer ID gekennzeichnet, die wiederum mit dem Randomisierungscode verknüpft war. Die Studienmedikation wurde den Studienteilnehmern mittels IXRS zugewiesen. Die Tabletten der Studienmedikation Dapagliflozin und Dapagliflozin-passendes Placebo sowie deren Verpackung hatten ein identisches Aussehen.
Es ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen. Es gab keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Glykämische Kontrolle (Veränderung des HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 24; Anteil Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % zu Woche 24); Veränderung des Nüchtern-Glukose-Spiegels (Veränderung des Nüchternglukose-Spiegels von Baseline zu Woche 24); Unzureichende glykämische Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfallmedikation (Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie D1690C00017 handelt sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, gefolgt von einer 28-wöchigen OLE-Phase. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Auftreten von Protokollverletzungen wurde dokumentiert und als PP-Population ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Aufgrund der genannten Punkte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Glykämische Kontrolle“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten sowie Detailanalysen auf SOC/PT-Ebene zu Unerwünschten Ereignissen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie D1690C00017 handelt sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase, gefolgt von einer 28-wöchigen OLE-Phase. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Aufgrund der genannten Punkte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: