

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin
(*Forxiga[®] 5 mg Filmtabletten*)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.04.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Rückresorption der Glukose durch SGLT in der Niere	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2-Hemmung.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGM	Kontinuierliche Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
MAGE	Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion (Mean Amplitude of Glucose Excursion)
NPH-Insulin	Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Sodium-Glucose Cotransporter

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dapagliflozin
Handelsname:	Forxiga®
ATC-Code:	A10BK01

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße ^a
PZN 10330224	EU/1/12/795/002	5 mg	28 Filmtabletten
PZN 10330218	EU/1/12/795/002	5 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)

a: Es sind die in Deutschland verfügbaren Packungen aufgeführt.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Typ-1-Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, die mit einem progredienten Verlust der Funktion der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas einhergeht. In 70-90% der Fälle ist die Zerstörung der β -Zellen hierbei eine Folge von Autoimmunprozessen (Katsarou et al., 2017). Durch diesen Funktionsverlust bildet sich im Verlauf der Erkrankung ein in der Regel absoluter Insulinmangel aus, welcher von den Patienten lebenslang durch die Zufuhr von externem Insulin ausgeglichen werden muss.

In der Niere werden täglich etwa 180 g Glukose glomerulär filtriert (Wright, 2001; Wright et al., 2007). Natrium-Glukose-Cotransporter (Sodium-Glucose Cotransporter, SGLT) bewirken die Rückresorption von Glukose in den proximalen Tubuluszellen und wirken somit der Glukoseausscheidung durch die glomeruläre Filtration entgegen. Erst bei sehr hohen Blutzuckerwerten – in der Regel ab ca. 180 mg/dL – wird die maximale Resorptionskapazität der Tubuli erreicht und Glukose mit dem Urin ausgeschieden.

Etwa 90% der filtrierten Glukose wird durch SGLT-2 aus dem Primärharn rückresorbiert (Wright, 2001). SGLT-2 wird überwiegend in der Bürstensaummembran des S1-Segments des proximalen Tubulus exprimiert (Kanai et al., 1994; Wright, 2001). Neben SGLT-2 existiert ein weiterer Transporter für Glukose und Natrium in den proximalen Tubuluszellen: SGLT-1. Dieses Carrierprotein ist im S3-Segment des proximalen Tubulus lokalisiert, kommt aber auch im Dünndarm vor und ist zu ca. 10% an der renalen Rückresorption von Glukose beteiligt (Wood & Trayhurn, 2003; Lee & Han, 2007) (Abbildung 1).

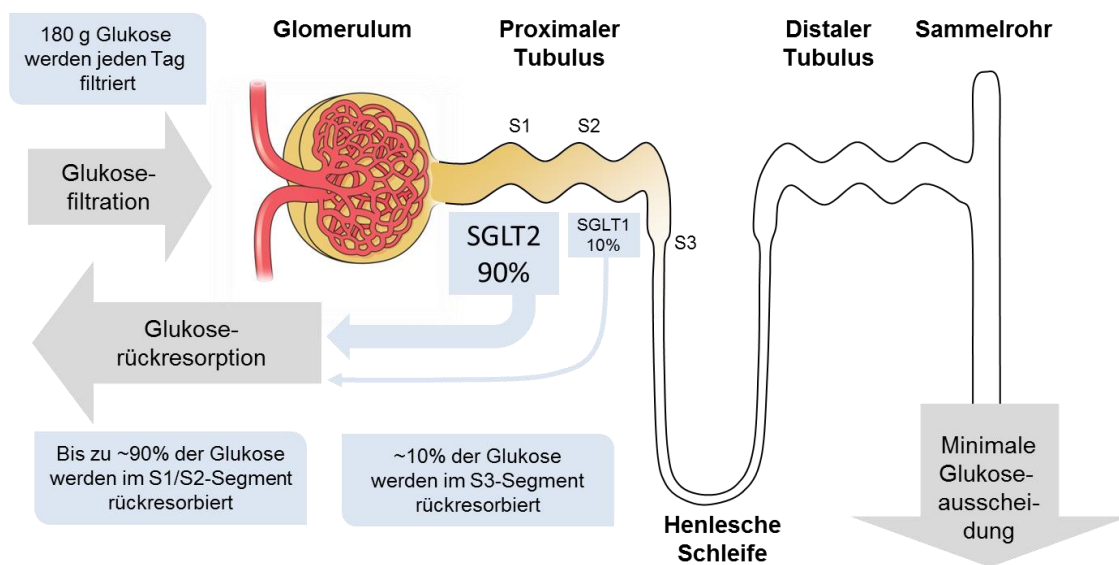


Abbildung 1: Rückresorption der Glukose durch SGLT in der Niere

Quelle: nach Wright (2001); Rahmoune et al. (2005); Gerich (2010)

Dapagliflozin (Handelsname Forxiga[®]) war der erste Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren, einer modernen Klasse von oralen Antidiabetika, auf dem Markt (Chao & Henry, 2010; Pfister et al., 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die antihyperglykämische Wirksamkeit von Dapagliflozin beruht auf der selektiven und reversiblen Inhibition des SGLT-2-Proteins. Trotz vorhandener Hyperglykämie bei Typ-1-Diabetes mellitus wird die filtrierte Glukose weiterhin resorbiert. Durch die Senkung der renalen Glukose-Rückresorption führt die Einnahme von Dapagliflozin zur Glukose-Ausscheidung über den Harn (Abbildung 2). Dapagliflozin ist >1.400-mal selektiver für SGLT-2 als für SGLT-1. Durch die hohe Spezifität von Dapagliflozin für SGLT-2 werden andere Glukose-Transporter, die für den Glukose-Transport in periphere Gewebe wichtig sind, nicht gehemmt (AstraZeneca GmbH, 2019). Anders als bei der Therapie von Typ-2-Diabetes mellitus, welcher sich überwiegend durch eine periphere Insulinresistenz manifestiert, ist beim Diabetes mellitus Typ 1 die Stimulation einer Insulinsekretion durch den Pankreas in ausreichenden Mengen nicht möglich. Ein wirksamer Therapieansatz zur Senkung des Blutzuckers, der über die Zufuhr von externem Insulin hinausgeht, muss demnach eine Wirkungsweise aufweisen, die unabhängig von der Insulinsekretion der β -Zellen ist. Durch Dapagliflozin wird die Ausscheidung von Glukose insulinunabhängig erhöht (AstraZeneca GmbH, 2019).

Ein häufiges Problem in der Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus ist, dass alleine durch Zufuhr externen Insulins der Wert für glykiertes Hämoglobin (HbA1c) für viele Patienten nicht auf ein Niveau gesenkt werden kann, welches prognostisch günstig hinsichtlich der Entstehung mikro- oder makrovaskulärer Komplikationen ist, ohne die Patienten dabei einem nicht-tolerablen Risiko für Hypoglykämien auszusetzen. Durch Gabe von Dapagliflozin kann der HbA1c-Wert zusätzlich verringert werden, ohne dabei die Zahl an Hypoglykämien zu erhöhen

(Dandona et al., 2017). Dieser Effekt tritt bereits nach 4 Wochen Behandlung auf und bleibt in der Folge erhalten.

Neben einer unzureichenden Kontrolle der HbA1c-Werte stellt auch eine hohe glykämische Variabilität einen möglichen Risikofaktor bei der Entstehung von mikro- oder makrovaskulären Folgekomplikationen dar (Monnier et al., 2008; Krishna et al., 2013). In der DEPICT-1-Studie wurde die glykämische Variabilität u.a. durch die Endpunkte der mittleren Amplitude der Glukoseexkursion (Mean Amplitude of Glucose Excursion, MAGE) sowie durch den Anteil von Messwerten aus kontinuierlichen Glukosemessungen (Continuous Glucose Monitoring, CGM), die in den Zielbereich von >70 mg/dL bis ≤ 180 mg/dL fallen, erhoben. Im Vergleich zu Placebo konnte durch Gabe von Dapagliflozin die MAGE nach 24 Wochen signifikant gesenkt sowie der Anteil der Messwerte im Zielbereich aus 24 Stunden-CGM signifikant erhöht werden (Dandona et al., 2017). Darüber hinaus kann angesichts der zunehmenden Prävalenz von Übergewicht unter Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (Evans et al., 2000; Ridderstrale et al., 2006; Conway et al., 2010), die unter einer Therapie mit Dapagliflozin beobachtete Gewichtsreduktion als positiv bewertet werden (Dandona et al., 2017).

Obwohl die Prävalenz von Bluthochdruckerkrankungen unter Typ-1-Diabetes mellitus-Patienten geringer liegt als für solche mit Typ-2-Diabetes mellitus, weisen auch diese Patienten häufig einen zu hohen Blutdruck auf (Maahs et al., 2005). Auch in der DEPICT-1-Studie nahmen zu Studienbeginn ca. 40% der Patienten antihypertensive Arzneimittel ein (AstraZeneca, 2018). Die Relevanz der Kontrolle des Bluthochdrucks wird auch durch eine Auswertung der DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trial) unterstrichen, die eine Senkung des Risikos für renale Folgekomplikationen bei Blutdruckwerten von $<120/70$ mmHg aufgezeigt hatte (Ku et al., 2016). Aufgrund der durch den Wirkmechanismus gesteigerten, Glukose-induzierten osmotischen Diurese weist Dapagliflozin naturgemäß eine blutdrucksenkende Wirkung auf (Wilding et al., 2009). Entsprechende Auswertungen, die eine langfristige Senkung des Blutdrucks aufzeigen, liegen bislang für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus vor (Del Prato et al., 2015).

Zudem kann durch Gabe von Dapagliflozin die täglich notwendige Insulindosis reduziert werden (Dandona et al., 2017).

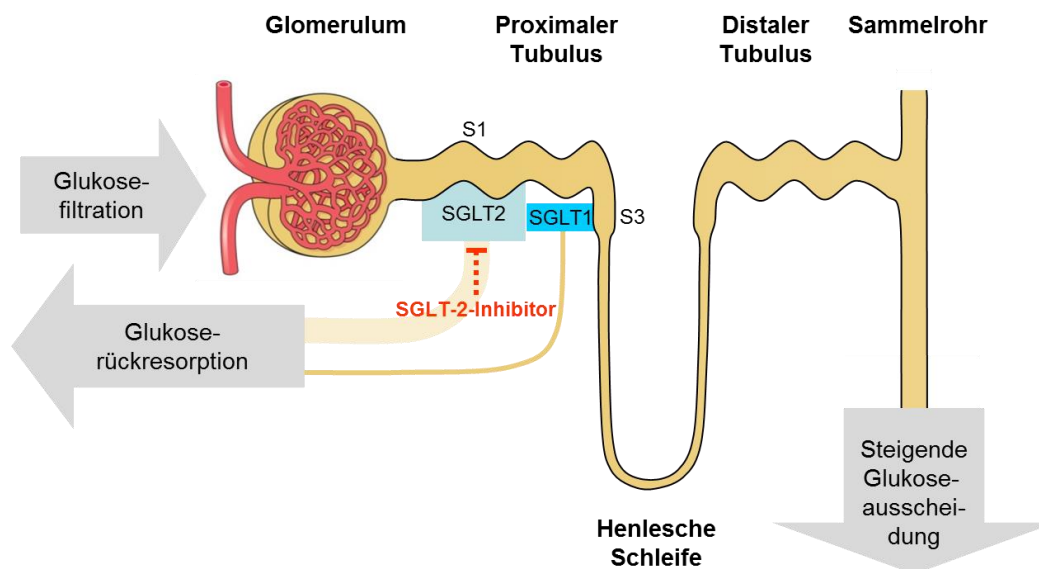


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2-Hemmung

Quelle: nach Wright (2001); Lee und Han (2007); Han et al. (2008)

Der insulinunabhängige Wirkmechanismus des SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin bietet somit gleichzeitig mehrere Vorteile für den Patienten, die mit einer reinen Insulintherapie nicht erreichbar sind:

- Blutzuckersenkender Effekt, der von der Insulinwirkung unabhängig ist und daher nicht von der Funktionsunfähigkeit des Pankreas und einer möglichen Insulinresistenz beeinträchtigt wird;
- Verringerung der glykämischen Variabilität
- Vermeidung von Hypoglykämien durch konzentrationsabhängige Glukose-Ausscheidung;
- Gewichtsabnahme;
- Blutdrucksenkung.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Aufgrund des absoluten Insulinmangels bei Typ-1-Diabetes mellitus erfolgt zur Behandlung immer die Gabe externer Insuline. Hierbei sind verschiedene Insulinarten und -analoge zugelassen. Darüber hinaus sind derzeit keine oralen Antidiabetika, die zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt werden, für den Typ-1-Diabetes mellitus zugelassen. Dapagliflozin ist somit das erste orale Antidiabetikum in diesem Anwendungsgebiet.

Insulin ist ein körpereigenes Hormon, das den Transport von Glukose aus dem Blutplasma in die aufnehmenden Zellen begünstigt, indem es den Übertritt der hydrophilen Glukose durch die lipophile Zellmembran anregt. Die wesentlichen Zielorgane des Insulins sind dabei die Muskulatur, die Leber, das Fettgewebe, die Nieren und das Gehirn. An den Zielzellen bindet Insulin an den Insulinrezeptor. Über eine nachgeschaltete Signaltransduktionskaskade sowie mit Hilfe bestimmter transmembranärer Transportproteine, wie z. B. den Glukosetransporter Typ 4, führt die Bindung des Insulins an den Rezeptor zur zellulären Aufnahme von Glukose. Weitere durch Insulin begünstigte Effekte sind die Glykogensynthese, die Desoxyribonukleinsäure- und Proteinsynthese, die Fettsäuresynthese, transmembranöser Ionentransport sowie eine Hemmung der Glukoneogenese, der Lipolyse und der Apoptose (Bretzel R., 2011).

Insulin ist das älteste Medikament, das zur Senkung des Blutzuckerspiegels eingesetzt wird. Insulin fördert die Glukoseaufnahme nach der Mahlzeit und vermindert die Glukosetoxizität. Zur Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus werden heute fast nur noch Humaninsuline oder die daraus entwickelten Insulinanaloga eingesetzt. Die verschiedenen Insulinarten lassen sich dabei in Gruppen einteilen, die sich vor allem hinsichtlich ihrer Wirkungskinetik unterscheiden. Zu den **Humaninsulinen** zählen dabei die kurz wirksamen Normalinsuline sowie die verzögert wirksamen Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH)-Insuline.

Insulinanaloga sind rekombinante Varianten des Normalinsulins, welche durch Veränderungen in ihrer Aminosäuresequenz abweichende pharmakokinetische Eigenschaften erhalten haben. Zu den kurzwirksamen Insulinanaloga zählen Insulin lispro, Insulin aspart und Insulin glusilin. Langwirksame Insulinanaloga sind Insulin glargin, Insulin detemir und Insulin degludec.

Die unterschiedlich lange Wirkdauer der Insuline wird auch im Zuge verschiedener Strategien zur Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus genutzt. Grundsätzlich kann zwischen der konventionellen und der intensivierten Therapie unterschieden werden. Letztere stellt gemäß Leitlinie der Deutsche Diabetes Gesellschaft den Behandlungsstandard dar (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Unter der intensivierten Therapie basierend auf Injektionen wird eine Zwei-Komponenten Therapie zusammengefasst, bei welcher der basale Insulinbedarf durch langwirksames „Basalinsulin“ (NPH-Insulin, Insulin glargin, Insulin detemir oder Insulin degludec) und der prandiale Insulinbedarf durch kurzwirksames „Bolusinsulin“ (Normalinsulin, Insulin lispro, Insulin aspart oder Insulin glusilin) gedeckt wird (sog. „Basal-Bolus-Prinzip“). Wird die intensivierte Therapie mit Hilfe einer Insulinpumpe durchgeführt, werden sowohl für den basalen (kontinuierliche Infusion) als auch den prandialen Insulinbedarf (Bolusapplikation) kurzwirksame Insuline eingesetzt. Der intensivierten Therapie steht die konservative Therapie mit zwei fixen Insulingaben und festem Kostplan gegenüber. Unabhängig von der Art der Therapie und der Verabreichung basieren alle Behandlungen auf der Substitution von körpereigenem Insulin durch externes Insulin. Im Zuge der intensivierten Therapie ist durch die dabei häufiger notwendige Korrektur der Blutglukosewerte, die Zahl der Blutglukosemessungen sowie die Zahl der Injektionen von Insulin der Therapieaufwand

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

deutlich erhöht. Zudem gibt es Patienten, welche trotz individueller Therapieziele und entsprechender Schulungen zur Umsetzung der intensivierten Therapie das vereinbarte HbA1c-Ziel verfehlen. Hieraus ergibt sich auch ein therapeutischer Bedarf nach einem weiteren Antidiabetikum, welches das Erreichen des individuell geeigneten HbA1c-Wertes erleichtert, die Umsetzung der Therapie vereinfacht und sich positiv auf die Senkung der glykämischen Variabilität auswirkt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	nein	20.03.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, wurden der Fachinformation von Forxiga[®] entnommen (AstraZeneca GmbH, 2019).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Forxiga[®] in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten. Dieser sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) veröffentlicht (<http://www.ema.europa.eu/>).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. 	12.11.2012

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen wurden der Fachinformation entnommen (AstraZeneca GmbH, 2019).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus können der EMA-Homepage entnommen werden (<http://www.ema.europa.eu/>). Weitere Informationen zu Forxiga® (Dapagliflozin) wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR sowie vorliegenden Reviews entnommen.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus anderer Arzneimittel wurde hauptsächlich auf verfügbare Therapieleitlinien für Typ-1-Diabetes mellitus zurückgegriffen sowie auf

medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. AstraZeneca. 2018. MB102229 Week 24 CSR - A Multicentre, Randomised, 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. Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period.
2. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Forxiga, Stand: März 2019.
3. Bretzel R. 2011. Behandlung mit Insulin. In: Häring H, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K, Mehnert H, editors. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 192-211.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes.
5. Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*, 9(7), 551-9. Epub 2010/05/29.
6. Conway, B., Miller, R. G., Costacou, T., Fried, L., Kelsey, S., Evans, R. W., et al 2010. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 27(4), 398-404. Epub 2010/06/12.
7. Dandona, P., Mathieu, C., Phillip, M., Hansen, L., Griffen, S. C., Tschöpe, D., et al 2017. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(11), 864-76. Epub 2017/09/19.
8. Del Prato, S., Nauck, M., Duran-Garcia, S., Maffei, L., Rohwedder, K., Theuerkauf, A., et al 2015. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*, 17(6), 581-90.
9. Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2018. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf [Zugriff am: 28.06.2018]
10. Evans, J. M., Newton, R. W., Ruta, D. A., MacDonald, T. M. & Morris, A. D. 2000. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 17(6), 478-80. Epub 2000/09/07.

11. Gerich, J. E. 2010. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*, 27(2), 136-42. Epub 2010/06/16.
12. Han, S., Hagan, D. L., Taylor, J. R., Xin, L., Meng, W., Biller, S. A., et al 2008. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes*, 57(6), 1723-9. Epub 2008/03/22.
13. Kanai, Y., Lee, W. S., You, G., Brown, D. & Hediger, M. A. 1994. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest*, 93(1), 397-404. Epub 1994/01/01.
14. Katsarou, A., Gudbjornsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., et al 2017. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17016. Epub 2017/03/31.
15. Krishna, S. V. S., Kota, S. K. & Modi, K. D. 2013. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab*, 17(4), 611-9. Epub 2013/08/21.
16. Ku, E., McCulloch, C. E., Mauer, M., Gitelman, S. E., Grimes, B. A. & Hsu, C. Y. 2016. Association Between Blood Pressure and Adverse Renal Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 39(12), 2218-24. Epub 2016/11/23.
17. Lee, Y. J. & Han, H. J. 2007. Regulatory mechanisms of Na⁽⁺⁾/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*(106), S27-35. Epub 2007/08/04.
18. Maahs, D. M., Kinney, G. L., Wadwa, P., Snell-Bergeon, J. K., Dabelea, D., Hokanson, J., et al 2005. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care*, 28(2), 301-6. Epub 2005/01/29.
19. Monnier, L., Colette, C. & Owens, D. R. 2008. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*, 2(6), 1094-100. Epub 2009/11/04.
20. Pfister, M., Whaley, J. M., Zhang, L. & List, J. F. 2011. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*, 89(4), 621-5. Epub 2011/02/25.
21. Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., Smith, C. D., Hong, G. & Brown, J. 2005. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 54(12), 3427-34. Epub 2005/11/25.
22. Ridderstrale, M., Gudbjornsdottir, S., Eliasson, B., Nilsson, P. M., Cederholm, J. & Steering Committee of the Swedish National Diabetes, R. 2006. Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register. *J Intern Med*, 259(3), 314-22. Epub 2006/02/16.
23. Wilding, J. P., Norwood, P., T'Joens, C., Bastien, A., List, J. F. & Fiedorek, F. T. 2009. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*, 32(9), 1656-62. Epub 2009/06/17.
24. Wood, I. S. & Trayhurn, P. 2003. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr*, 89(1), 3-9. Epub 2003/02/06.
25. Wright, E. M. 2001. Renal Na⁽⁺⁾-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280(1), F10-8. Epub 2001/01/03.
26. Wright, E. M., Hirayama, B. A. & Loo, D. F. 2007. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*, 261(1), 32-43. Epub 2007/01/16.

