

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

AstraZeneca GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 18.06.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel <sup>a</sup> .....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Rückresorption der Glukose durch SGLT in der Niere .....	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2-Hemmung.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
OAD	Orale Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Natrium-Glukose-Cotransporter (Sodium-Glucose Cotransporter)
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Dapagliflozin+Metformin
<b>Handelsname:</b>	Xigduo®
<b>ATC-Code:</b>	A10BD15

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<sup>a</sup>

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN 10126297	EU/1/13/900/003	5 mg/850 mg	56 Filmtabletten
PZN 10126570	EU/1/13/900/005	5 mg/850 mg	60 Filmtabletten (Klinikpackung)
PZN 10126564	EU/1/13/900/006	5 mg/850 mg	196 Filmtabletten
PZN 10126587	EU/1/13/900/009	5 mg/1.000 mg	56 Filmtabletten
PZN 10126601	EU/1/13/900/011	5 mg/1.000 mg	60 Filmtabletten (Klinikpackung)
PZN 10126593	EU/1/13/900/012	5 mg/1.000 mg	196 Filmtabletten

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-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch Hyperglykämie und periphere Insulinresistenz in Verbindung mit gestörter Insulinsekretion der Inselzellen des Pankreas charakterisiert ist. Die Funktionsstörung der Alpha- und Betazellen des Pankreas sowie die Reduktion der Inselzellmasse verursachen die verminderte Insulinsekretion und die damit assoziierten Hyperglykämien (Kellerer & Häring, 2011).

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 glomerulären 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). Der 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).

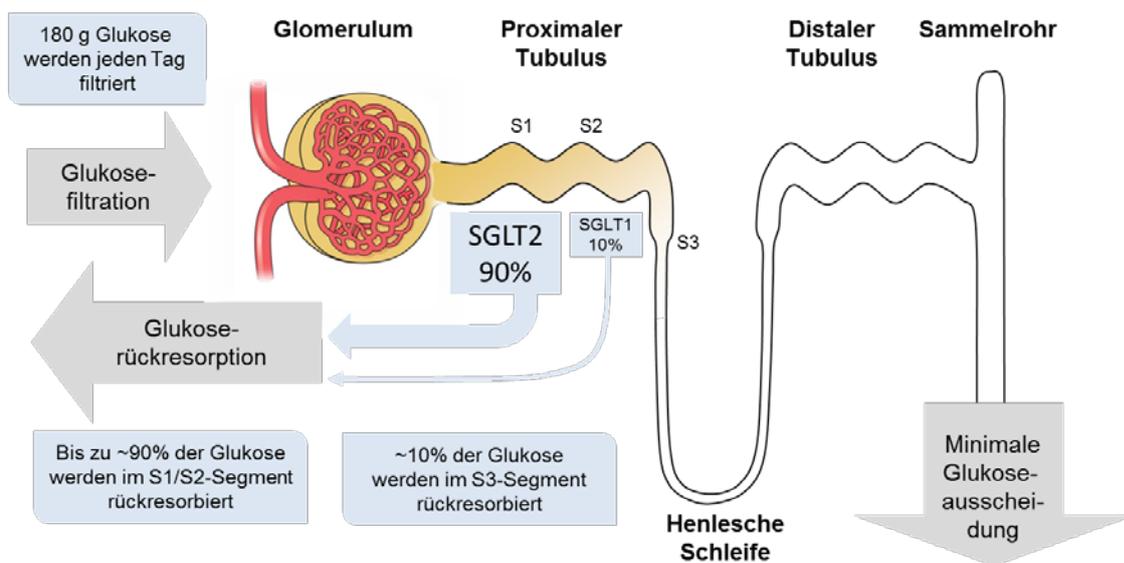


Abbildung 1: Rückresorption der Glukose durch SGLT in der Niere

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

SGLT: Natrium-Glukose-Cotransporter

### **Xigduo®: eine Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin**

Xigduo® enthält die beiden Wirkstoffe Dapagliflozin und Metformin koformuliert in einer Filmtablette.

#### **Wirkmechanismus Dapagliflozin**

Dapagliflozin wurde im Jahr 2012 als erster selektiver Natrium-Glukose-Cotransporter (Sodium-Glucose Cotransporter, SGLT)-2-Hemmer, einer modernen Klasse von oralen Antidiabetika (OAD), zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM eingeführt (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 T2DM 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 peripherem Gewebe wichtig sind, nicht gehemmt (AstraZeneca GmbH, 2019). Dapagliflozin erhöht die Ausscheidung von Glukose (~70 g täglich) (AstraZeneca GmbH, 2019). Dadurch sinkt der Nüchtern-Blutzucker bei T2DM-Patienten bereits nach einwöchiger Behandlung erheblich (List et al., 2009). Auch das glykierte Hämoglobin (HbA1c) wird langfristig gesenkt (Nauck et al., 2011; Nauck et al., 2014; Del Prato et al., 2015).

---

#### *Dapagliflozin/Metformin*

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)



---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Die Blutzuckerkontrolle ist bei T2DM-Patienten mit fortschreitendem Krankheitsstadium erschwert, da die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung mit der Zeit aufgrund vermehrter Insulinresistenz sowie progressiven Versagens der Insulinsekretion abnimmt (Wilding et al., 2009). Der blutzuckersenkende Mechanismus von Dapagliflozin ist von der Insulinproduktion durch die Betazellen der Bauchspeicheldrüse unabhängig. Aufgrund des insulinunabhängigen Wirkmechanismus kann Dapagliflozin auch bei T2DM-Patienten mit erhöhter Insulinresistenz im fortgeschrittenen Krankheitsstadium angewendet werden.

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

- Blutzuckersenkung, die nicht von Insulinresistenz und Funktionseinschränkungen des Pankreas beeinträchtigt wird;
- Vermeidung von Hypoglykämien aufgrund von konzentrationsabhängiger Glukose-Ausscheidung;
- Reduzierung des kardiovaskulären Risikos, beispielsweise für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz;
- Risikoreduktion des Fortschreitens / Auftretens einer Nephropathie;
- Gewichtsabnahme;
- Blutdrucksenkung.

***Wirkmechanismus Metformin***

Beim Wirkstoff Metformin handelt es sich um ein Biguanid, dessen Wirkmechanismus auf der Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, der Verminderung der intestinalen Glukoseresorption und der Verbesserung der Insulinsensitivität durch erhöhte periphere Glukoseaufnahme und -verwertung beruht. Metformin führt zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c-Wertes ohne Steigerung der Insulinsekretion, sodass es weder zu Hypoglykämien noch zu einer Gewichtszunahme kommt. Metformin soll bei Menschen mit Diabetes und Nierenfunktionseinschränkungen differenziert eingesetzt werden, da Nierenfunktionseinschränkungen bei Metformingabe zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie z. B. einer Laktatazidose führen können (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Laktatazidosen sind die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung von Metformin. Sie treten zwar selten auf, verlaufen aber zu einem hohen Prozentsatz letal (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Für Metformin sind zudem häufige, reversible, gastrointestinale Nebenwirkungen bekannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

***Additive Effekte von Dapagliflozin und Metformin***

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Dapagliflozin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren

---

***Dapagliflozin/Metformin***

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Therapie mit Metformin und Glipizid, aber auch Insulin führen (Wilding et al., 2009; Nauck et al., 2011; Wilding et al., 2012; Wilding et al., 2013; Nauck et al., 2014; Wilding et al., 2014; Del Prato et al., 2015). In Bioäquivalenzstudien wurde gezeigt, dass die Fixkombination aus Metformin und Dapagliflozin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (AstraZeneca GmbH, 2019).

*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.*

Zur Behandlung des T2DM kommen OAD und Wirkstoffe zur Injektion zum Einsatz.

Bei den OAD kann zwischen nicht-beta-zytotrop wirkenden OAD (Metformin, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, SGLT-2-Inhibitoren), beta-zytotrop wirkenden OAD (Sulfonylharnstoffe, Sulfonylharnstoff-Analoga) und Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren unterschieden werden (Matthaei et al., 2009).

**Alpha-Glukosidasehemmer** (in Deutschland ist Acarbose erhältlich) sind Enzyminhibitoren, die die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden im Darm verhindern und somit die Glukoseaufnahme ins Blut reduzieren (Matthaei et al., 2009). In mehreren Untersuchungen reduzierte Acarbose neben der postprandialen Hyperglykämie auch Nüchtern-Blutzucker und HbA1c-Wert. Die antihyperglykämische Wirkung ist allerdings geringer als die der Sulfonylharnstoffe (Van de Laar et al., 2005). Ernsthafte Nebenwirkungen bei der Therapie mit Alpha-Glukosidasehemmern werden selten beobachtet, jedoch treten gerade bei Therapiebeginn gastrointestinale Beschwerden in Form von Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Dies kann zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009). In Deutschland nimmt die Verordnung von Alpha-Glukosidasehemmern seit 1996 kontinuierlich ab. Sie spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Freichel & Mengel, 2016).

**Glitazone** (in Deutschland ist Pioglitazon erhältlich) sind selektive Agonisten des Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma und aktivieren die Transkription von Genen, die am Glukose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sie erhöhen die Insulinempfindlichkeit in Muskel, Fettgewebe und Leber, reduzieren das intraabdominelle Fett und steigern die Glukoseaufnahme und Glykogensynthese bei gleichzeitiger Senkung des Insulinspiegels und der hepatischen Glukoseproduktion (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009). Aufgrund möglicher Risiken in Form von Myokardinfarkten sowie Frakturen bei der Therapie mit dieser Wirkstoffklasse ist Pioglitazon in Deutschland seit 2011 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010).

---

*Dapagliflozin/Metformin*

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Beta-zytotrop wirkende OAD (**Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga**) stimulieren die Sekretion von Insulin durch Hemmung der Adenosintriphosphat-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen des Pankreas (Zimmerman, 1997; Matthaei et al., 2009). Eine noch vorhandene Funktionsfähigkeit des Inselorgans ist daher Voraussetzung für die Anwendung dieser Medikamente. Der HbA1c-Wert wird durch die Einnahme gesenkt. Es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme im Vergleich zu anderen OAD (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Gallwitz & Haring, 2010). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sowie ein erhöhtes Krebsrisiko besteht (Advanced Medical Services GmbH (AMS), 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Bei Behandlung mit Sulfonylharnstoffen kommt es, nach anfänglich häufig gutem Ansprechen, im Verlauf der Behandlung meist zu einem Verlust der Wirksamkeit und Wiederanstieg des HbA1c-Wertes. Das Nachlassen der Wirksamkeit von Sulfonylharnstoffen wird als „Sekundärversagen“ bezeichnet. Ursächlich für ein Sekundärversagen ist die Reduktion der insulinproduzierenden Betazellmasse und der damit einhergehende Verlust der Funktionsfähigkeit des Pankreas (Gallwitz et al., 2011). Wenn die Eigenproduktion von Insulin nicht weiter angeregt werden kann, wird eine Insulintherapie notwendig.

**Gliptine** (in Deutschland sind die Wirkstoffe Saxagliptin und Sitagliptin erhältlich) sind DPP-4-Inhibitoren, die den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide hemmen. Dadurch wird die Plasmakonzentration dieser Hormone erhöht, was zu einer glukoseabhängigen Stimulation der Insulinsekretion sowie einer Hemmung der Glukagonsekretion im Pankreas führt. Die antihyperglykämische Wirksamkeit von DPP-4-Inhibitoren beruht auf der Senkung des Nüchtern-Blutzuckers sowie der postprandialen Glukosekonzentration. Gliptine führen zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c-Wertes bei einem geringen Hypoglykämierisiko und Gewichtsneutralität (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009).

Neben den OAD gibt es die **Inkretinmimetika** als injizierbare Therapieformen, die eingesetzt werden, ehe Insulin benötigt wird. Dabei handelt es sich um die GLP-1-Analoga Exenatide, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid und Dulaglutid. Inkretinmimetika wirken aufgrund ihrer zum humanen GLP-1 analogen Struktur blutzuckersenkend. Sie stimulieren glukoseabhängig die Abgabe von Insulin und hemmen die Ausschüttung von Glukagon. Es konnte gezeigt werden, dass GLP-1-Analoga den HbA1c-Wert senken und das Körpergewicht reduzieren. Allerdings treten bei 50% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und Diarrhö auf (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Matthaei et al., 2009).

Wenn die genannten Therapieoptionen nicht mehr ausreichen, wird eine Behandlung mit **Insulin** notwendig. Hierdurch kann eine Insulinresistenz überwunden werden. Weiterhin wird die Glukoseaufnahme nach der Mahlzeit gefördert und die Glukosetoxizität vermindert. Insulin korrigiert auch andere Stoffwechselstörungen, wie z. B. die erhöhte Lipolyse, und hat einen günstigen Effekt auf die Blutfette und das Gerinnungssystem. Allerdings birgt Insulin das

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Risiko von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Matthaei et al., 2009).

**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 Dossiers 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 <sup>a</sup>
<p>„Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird</li> <li>• in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen)</li> <li>• bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.“</li> </ul>	nein	16.01.2014	A <sup>b</sup>
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das vorliegende Dossier betrifft die Behandlung von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, da für dieses Anwendungsgebiet neue wissenschaftliche Erkenntnisse auf Basis der Studie DECLARE-TIMI 58 vorliegen.</p>			

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

Xigduo<sup>®</sup> wurde im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in Europa zugelassen. Am 16.01.2014 erteilte die Europäische Kommission die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xigduo<sup>®</sup> in der Europäischen Union (Europäische Kommission (EK), 2014).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Xigduo<sup>®</sup> 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.

### 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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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.

Nicht zutreffend

### 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 Xigduo® (Dapagliflozin+Metformin) wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR sowie vorliegenden Reviews entnommen.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus anderer Arzneimittel wurde hauptsächlich auf die nationalen und internationalen Therapieleitlinien für T2DM zurückgegriffen sowie auf medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken.

Zur Verordnungsfähigkeit von Glitazonen wurde auf der Homepage des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) recherchiert (<http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1141/>).

## 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. Advanced Medical Services GmbH (AMS). 2014. Anhang 1. Literatur-Recherche zur Untersuchung des Sicherheitsprofils (Hypoglykämien, Gewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignitäten) von Sulfonylharnstoffen.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*, 2. Auflage
3. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Xigduo® (Metformin+Dapagliflozin), Stand Februar 2019.
4. Bolinder, J., Ljunggren, O., Kullberg, J., Johansson, L., Wilding, J., Langkilde, A. M., et al 2012. Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(3), 1020-31.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes., Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1auf1-vers4-lang.pdf> [Zugriff am: 15.04.2019]
6. Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*, 9(7), 551-9.
7. 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.
8. Europäische Kommission (EK). 2014. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12.01.2014 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Xigduo - Dapagliflozin/Metformin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140116127559/dec\\_127559\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140116127559/dec_127559_de.pdf) [Zugriff am: 20.05.2019]
9. Freemantle, N., Holmes, J., Hockey, A. & Kumar, S. 2008. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*, 62(9), 1391-6.
10. Freichel, M. & Mengel, K. 2016. Antidiabetika. In: Schwabe U., P. D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer.

11. Gallwitz, B. & Haring, H. U. 2010. Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes-DPP-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*, 12(1), 1-11.
12. Gallwitz, B., Joost, H. G., Klein, H. & Matthaehi, S. 2011. *Kapitel 9 - Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. In: Diabetologie in Klinik und Praxis*, Thieme (Verlag).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glitazone\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf) [Zugriff am: 02.05.2019]
14. 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.
15. 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.
16. Kanai, Y., Lee, W. S., You, G., Brown, D. & Hediger, M. A. 1994. The human kidney low affinity Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest*, 93(1), 397-404.
17. Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring Hu, G. B., Müller-Wieland D, Usadel Kh, Mehnert H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme.
18. Lee, Y. J. & Han, H. J. 2007. Regulatory mechanisms of Na<sup>(+)</sup>/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*(106), S27-35.
19. List, J. F., Woo, V., Morales, E., Tang, W. & Fiedorek, F. T. 2009. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(4), 650-7.
20. Matthaehi, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., Gallwitz, B., Haring, H. U., Joost, H. G., et al 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
21. Nauck, M. A., Del Prato, S., Meier, J. J., Duran-Garcia, S., Rohwedder, K., Elze, M., et al 2011. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*, 34(9), 2015-22.
22. Nauck, M. A., Del Prato, S., Duran-Garcia, S., Rohwedder, K., Langkilde, A. M., Sugg, J., et al 2014. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*, 16(11), 1111-20.
23. 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.
24. 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.
25. Sjostrom, C. D., Hashemi, M., Sugg, J., Ptaszynska, A. & Johnsson, E. 2015. Dapagliflozin-induced weight loss affects 24-week glycated haemoglobin and blood pressure levels. *Diabetes Obes Metab*, 17(8), 809-12.

26. Van de Laar, F., Lucassen, P., Akkermans, R., Van de Lisdonk, E., Rutten, G. & Van Weel, C. 2005. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18(2).
27. 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.
28. Wilding, J. P., Woo, V., Soler, N. G., Pahor, A., Sugg, J., Rohwedder, K., et al 2012. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 156(6), 405-15.
29. Wilding, J. P., Woo, V., Soler, N. G., Pahor, A., Sugg, J., Rohwedder, K., et al 2013. Langzeitwirkung von Dapagliflozin bei Typ-2-Diabetikern unter hoch dosierter Insulintherapie: eine randomisierte, kontrollierte Studie. *Dtsch Med Wochenschr*, 138 Suppl 1, S27-38.
30. Wilding, J. P., Woo, V., Rohwedder, K., Sugg, J., Parikh, S. & Dapagliflozin 006 Study, G. 2014. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*, 16(2), 124-36.
31. Wood, I. S. & Trayhurn, P. 2003. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr*, 89(1), 3-9.
32. Wright, E. M. 2001. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280(1), F10-8.
33. Wright, E. M., Hirayama, B. A. & Loo, D. F. 2007. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*, 261(1), 32-43.
34. Zimmerman, B. R. 1997. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 26(3), 511-22.