

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga® 5 und 10 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	5
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.....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

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	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2-Hemmung8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2
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

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
PZN 10330224	EU/1/12/795/002	5 mg	28 Filmtabletten
PZN 10330218	EU/1/12/795/002	5 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
PZN 16033349	EU/1/12/795/003	5 mg	98 Filmtabletten
PZN 10330193	EU/1/12/795/007	10 mg	28 Filmtabletten
PZN 10330230	EU/1/12/795/007	10 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
PZN 10330201	EU/1/12/795/008	10 mg	98 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.

Eine Herzinsuffizienz (HF) bezeichnet alle Zustände, bei denen die Pumpleistung des Herzens zu gering ist, um den Organismus mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen und so einen stabilen Stoffwechsel unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen zu gewährleisten.

Die häufigsten Ursachen für das Entstehen einer Herzinsuffizienz sind koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie sowie deren Kombination (70 bis 90% der Fälle, (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)). Darüber hinaus können viele weitere Erkrankungen wie beispielsweise nicht-ischämische Kardiomyopathien, Herzklappenvitien, Arrhythmien oder Perikarderkrankungen, in seltenen Fällen auch Alkoholmissbrauch oder Arzneimittel, zu einer Herzinsuffizienz führen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

In mehreren großen klinischen Studien haben Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren beispiellose kardioresnale Vorteile bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und entweder etablierten Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren gezeigt (Zinman et al., 2015; Dekkers et al., 2018; Wiviott et al., 2019). Insbesondere die große kardiovaskuläre Outcomestudie DECLARE-TIMI 58 liefert wichtige neue Evidenz zur Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zur Vermeidung kardiovaskulärer Folgekomplikationen mit Dapagliflozin, die über die bisher verfügbare Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien zur Vermeidung Herzinsuffizienz-bedingter Folgekomplikationen bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus hinausgeht (Wiviott et al., 2019). Um zu untersuchen, ob diese Verbesserungen bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) auch in Patienten, die bereits an einer HFrEF erkrankt sind, und unabhängig von Vorliegen eines Typ-2-Diabetes eintreten, wurde die Phase-III-Studie DAPA-HF (NCT03036124) durchgeführt. In der Studie DAPA-HF konnte gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin (Forxiga®)

zusätzlich zu einer leitliniengerechten Standardtherapie bei Patienten mit HFrEF die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität sowie Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant reduziert werden konnten. Des Weiteren zeigten sich eine deutliche, frühe Verbesserung der Symptomatik, eine Verbesserung der Lebensqualität, eine gute Gesamtverträglichkeit sowie eine gleichermaßen effektive Wirkung von Dapagliflozin bei Patienten mit HFrEF mit und ohne T2DM (McMurray et al., 2019b). Angesichts der schlechten Prognose der Herzinsuffizienz - die 5-Jahres-Mortalität liegt bei etwa 50% (Zarrinkoub et al., 2013; Taylor et al., 2017) - ist insbesondere die in der Studie DAPA-HF gezeigte Überlegenheit von Dapagliflozin für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Tod von hoher Patientenrelevanz.

Dapagliflozin (Handelsname Forxiga[®]) wurde im Jahr 2012 als erster kompetitiver, reversibler, potenter und selektiver SGLT-2-Inhibitor, einer modernen Klasse von oralen Antidiabetika, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM eingeführt (Chao & Henry, 2010; Pfister et al., 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). SGLT-2 ist verantwortlich für einen Großteil der Reabsorption von Glukose durch die Niere. Die Inhibition des SGLT-2 bedingt eine verstärkte Glukoseausscheidung, wodurch der Blutzucker insulinunabhängig gesenkt wird.

Der genaue Wirkmechanismus, der die kardioprotektiven Vorteile von SGLT-2-Inhibitoren erklären könnte, ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt eine Reihe von möglichen Mechanismen, die momentan diskutiert werden, die aber, anders als die hypoglykämischen Effekte der SGLT-2-Inhibitoren, noch nicht komplett verstanden sind. Neben der harntreibend-hämodynamischen Wirkung, werden auch Auswirkungen auf den Myokardstoffwechsel, Ionenkanäle, Fibrose, Adipokine und Harnsäure vorgeschlagen (McMurray et al., 2019a).

Wie bei T2DM-Patienten gezeigt, verbessert die SGLT-2-Hemmung eine Reihe von hämodynamischen Parametern, die zum kardierenalen Schutz führen:

Blutkreislauf

Eine der bedeutendsten kardiovaskulären Wirkungen der SGLT-2-Inhibitoren ist die Senkung des Blutdrucks: SGLT-2-Inhibitoren reduzieren sowohl den systolischen (um 4 bis 6 mmHg) als auch den diastolischen Druck (um 1 bis 2 mmHg), wobei die Herzfrequenz unbeeinflusst bleibt (Zelniker & Braunwald, 2018). Für die Blutdrucksenkung wird auf kurze Sicht der durch die Substanzklasse verursachte Anstieg der Hämatokritkonzentration und die damit einhergehende Diurese verantwortlich gemacht (Wilding et al., 2009; Verma & McMurray, 2018; Zelniker & Braunwald, 2018). Auch unter der Einnahme von Dapagliflozin wurde eine langfristige Senkung des Blutdrucks beobachtet (Del Prato et al., 2015). Dies lässt darauf schließen, dass die Diurese nicht der einzige Mechanismus der SGLT-2-Inhibitoren zur Blutdrucksenkung ist. Andere mögliche Mechanismen, die diskutiert werden, beinhalten das Neugestalten/Umbau der Nephronen, eine Verbesserung der Endothelfunktion, eine Reduktion der arteriellen Steifheit oder der Glukosurie-bedingte Verlust an Körpergewicht (Sjostrom et al., 2015; Verma & McMurray, 2018; Zelniker & Braunwald, 2018).

Herz und Niere

Durch die via SGLT-2-Inhibition ausgelöste Ausscheidung von Glukose und Natrium im Harn reduziert sich das Plasmavolumen und die kardiale Vorlast wird gesenkt. Diese Wirkung beruht auf der selektiven und reversiblen Inhibition des SGLT-2-Proteins. Ohne SGLT-2-Hemmung wird bei T2DM trotz Hyperglykämie die filtrierte Glukose weiter rückresorbiert. Durch die Senkung der renalen Glukose-Rückresorption führt die Einnahme von SGLT-2-Inhibitoren zur Glukose-Ausscheidung über den Harn (Abbildung 1). Durch die konsekutive Senkung des arteriellen Druckes und der arteriellen Steifheit wird wiederum die Nachlast stark reduziert (Lytvyn et al., 2017; Verma & McMurray, 2018).

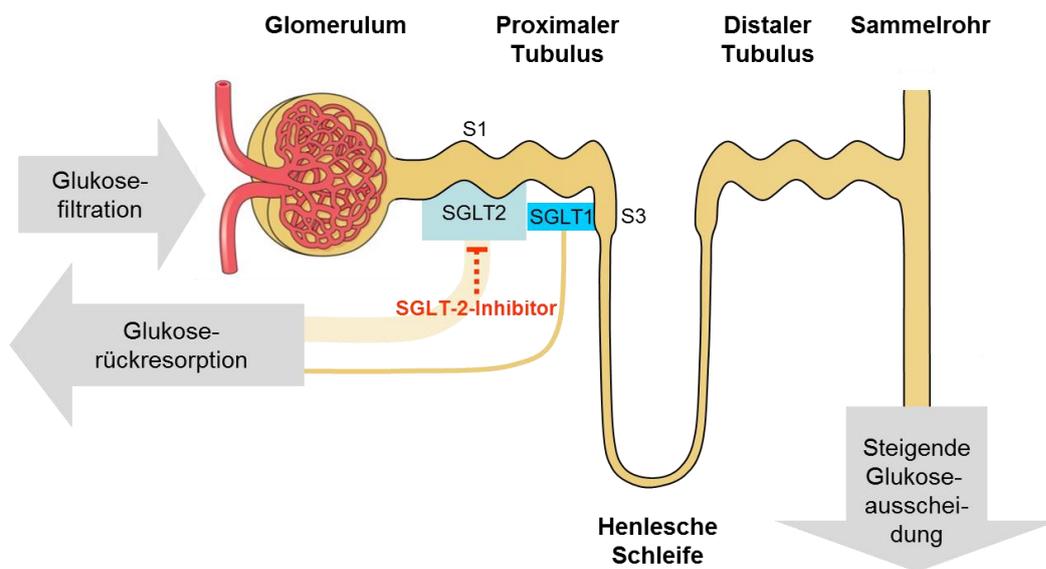


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2-Hemmung

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

SGLT: Natrium-Glukose-Cotransporter

Bei der symptomatischen HFrEF spielt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eine entscheidende Rolle. Durch die verminderte Ausscheidung von Natriumionen und Wasser über die Nieren steigt das Blutvolumen, die gleichzeitige Verengung der Arterien sorgt für einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks. Bei einer derartigen Überaktivierung über einen längeren Zeitraum, dehnen sich die Herzkammern zusehends aus und die Herzklappen funktionieren immer schlechter. Darüber hinaus unterstützt das RAAS die Aktivierung von Zellwachstumsprozessen und Umbauprozessen des kardialen Gewebes (Kardiales Remodeling), die zu Fibrosierung, Dilatation sowie Hypertrophie der Kammermuskulatur führen. Anders als zunächst angenommen, zeigt eine neuere Studie, dass die RAAS-Aktivität bei mit SGLT-2-Hemmern behandelten T2DM-Patienten abnimmt (Yoshimoto et al., 2017).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Weiterhin führt die Hemmung des kardialen Na^+/H^+ -Austauschers durch SGLT-2-Inhibitoren zu niedrigerer Na^+ -Konzentration im Zytosol und zur Reduzierung des Ca^{2+} im Zytosol. Die Ca^{2+} -Konzentration in den Mitochondrien steigt dagegen. Da eine erhöhte intrazelluläre Na^+ -Konzentration sowie ein verstärkter Na^+/H^+ -Austausch mit Arrhythmien, myokardialer Hypertrophie und einer Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz im Zusammenhang stehen, könnten diese Veränderungen kardioprotektiv wirken (Packer et al., 2017; Zelniker & Braunwald, 2018).

Im Vordergrund der Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz steht die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte. Diese umfassen die Verringerung der Gesamtsterblichkeit und der Rate an Hospitalisierungen, die Hemmung der Progression der Erkrankung, die Linderung der Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Belastungsfähigkeit sowie die Verringerung oder Vermeidung von Komorbiditäten. Aufgrund der bestehenden Polypharmazie bei der Herzinsuffizienz-Therapie kann es zum Auftreten neuer Komorbiditäten wie Vorhofflimmern oder Nierenerkrankungen kommen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Zudem besteht, trotz zahlreicher gemäß Leitlinien empfohlener Therapieoptionen der Herzinsuffizienz, weiterhin ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf: Die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit Erstmanifestation einer Herzinsuffizienz liegt weiterhin bei 50% innerhalb von 5 Jahren nach Erstereignis (Zarrinkoub et al., 2013; Taylor et al., 2017).

Zusammenfassend beruht der Wirkmechanismus des SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf mehreren Effekten. Dapagliflozin senkt den Blutdruck, reduziert die kardiale Vorlast und die RAAS-Aktivität und vermindert den Na^+/H^+ -Austausch, und reduziert langfristig die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Dapagliflozin kann zudem unabhängig vom Diabetesstatus der Patienten Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen sowie renale Folgekomplikationen reduzieren.

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 einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“	nein	03.11.2020	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, 2020).

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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (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
<p>„Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.“</p>	20.03.2019
BMI: Body Mass Index	

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, 2020).

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 die nationalen und internationalen Therapieleitlinien für Herzinsuffizienz 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 GmbH. 2020. Fachinformation Forxiga® 10 mg (Dapagliflozin), Stand November 2020.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage.
4. Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*, 9(7), 551-9.
5. Dekkers, C. C. J., Gansevoort, R. T. & Heerspink, H. J. L. 2018. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. *Curr Diab Rep*, 18(5), 27.
6. 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.
7. 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.
8. Lee, Y. J. & Han, H. J. 2007. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*(106), S27-35.
9. Lytvyn, Y., Bjornstad, P., Udell, J. A., Lovshin, J. A. & Cherney, D. Z. I. 2017. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*, 136(17), 1643-58.
10. McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., et al. 2019a. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*, 21(5), 665-75.
11. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al. 2019b. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008.
12. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G. & Zannad, F. 2017. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol*, 2(9), 1025-9.
13. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. 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.
15. Taylor, C. J., Ryan, R., Nichols, L., Gale, N., Hobbs, F. R. & Marshall, T. 2017. Survival following a diagnosis of heart failure in primary care. *Fam Pract*, 34(2), 161-8.
16. Verma, S. & McMurray, J. J. V. 2018. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 61(10), 2108-17.
17. Wilding, J. P., Norwood, P., T'Joen, 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.
18. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., et al. 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-57.
19. Wright, E. M. 2001. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280(1), F10-8.
20. Yoshimoto, T., Furuki, T., Kobori, H., Miyakawa, M., Imachi, H., Murao, K., et al. 2017. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med*, 65(7), 1057-61.
21. Zarrinkoub, R., Wettermark, B., Wandell, P., Mejhert, M., Szulkin, R., Ljunggren, G., et al. 2013. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail*, 15(9), 995-1002.
22. Zelniker, T. A. & Braunwald, E. 2018. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 72(15), 1845-55.
23. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., et al. 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373(22), 2117-28.