

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

*Dapagliflozin + Metformin  
(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten /  
Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und  
AstraZeneca GmbH

### **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Rückresorption der Glukose durch SGLT in der Niere .....	8
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2 Hemmung .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
dL	Deziliter
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
kcal	Kilokalorien
mg	Milligramm
OAD	Orale Antidiabetika
PPAR-gamma	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Sodium Glucose Co-Transporter
z. B.	zum Beispiel

## 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 + Metformin
Handelsname:	Xigduo <sup>®</sup>
ATC-Code:	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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10126297	EU/1/13/900/003	Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten	56 Filmtabletten
10126564	EU/1/13/900/006	Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten	196 Filmtabletten
10126570	EU/1/13/900/005	Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten	60x1 Filmtablette
10126587	EU/1/13/900/009	Xigduo® 5 mg/1000 mg Filmtabletten	56 Filmtabletten
10126593	EU/1/13/900/012	Xigduo® 5 mg/1000 mg Filmtabletten	196 Filmtabletten
10126601	EU/1/13/900/011	Xigduo® 5 mg/1000 mg Filmtabletten	60x1 Filmtablette

**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.*

Diabetes mellitus Typ-2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch Hyperglykämie und eine periphere Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten 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, M et al., 2011).

In der Niere werden physiologischerweise täglich etwa 180 g Glukose glomerulär filtriert (Wright, EM, 2001; Wright, EM et al., 2007). Natrium-Glukose-Cotransporter (Sodium Glucose Co-Transporter, 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, EM, 2001). Der SGLT-2 wird überwiegend in der Bürstensaummembran des S1-Segments des proximalen Tubulus exprimiert (Kanai, Y et al., 1994; Wright, EM, 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 (Lee, YJ et al., 2007; Wood, IS et al., 2003) (Abbildung 1).

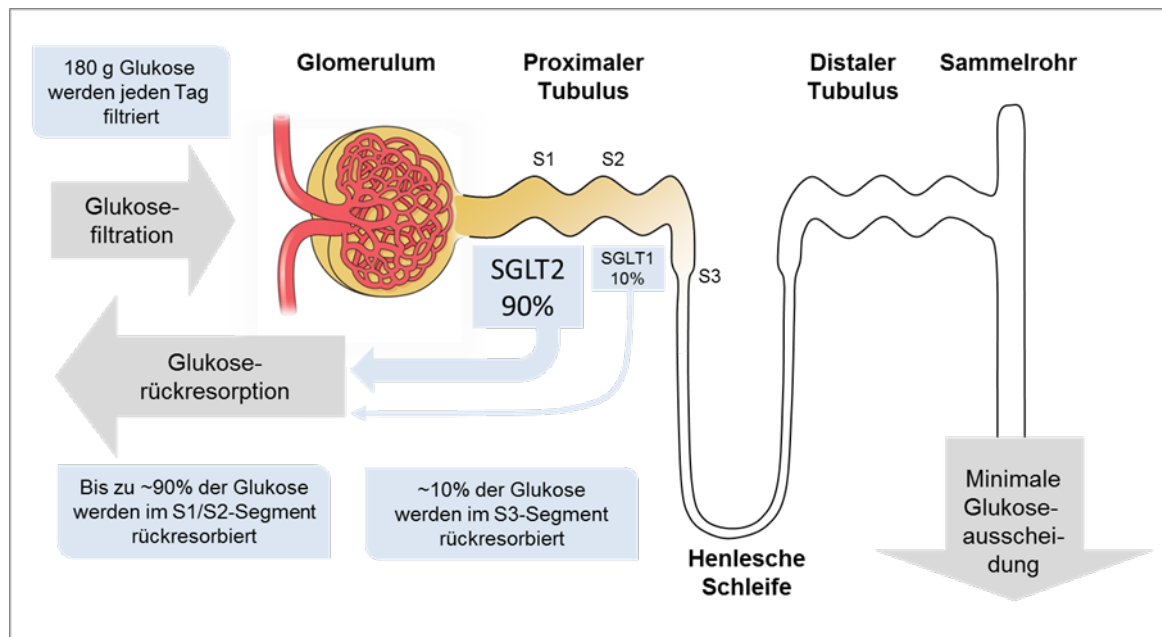


Abbildung 1: Rückresorption der Glukose durch SGLT in der Niere

Quelle: nach (Gerich,JE, 2010; Rahmoune,H et al., 2005; Wright,EM, 2001).

### **Xigduo<sup>®</sup> ist eine Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin.**

**Dapagliflozin** ist ein Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren, einer neuen Klasse von oralen Antidiabetika (OAD) (Chao,EC et al., 2010; Pfister,M et al., 2011).

Die antihyperglykämische Wirksamkeit von Dapagliflozin beruht auf der selektiven und reversiblen Inhibition des SGLT-2-Proteins. Trotz vorhandener Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetes 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 >1400-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 (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Durch Dapagliflozin wird die Ausscheidung von Glukose erhöht (~70 g täglich) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Dadurch wird der Nüchtern-Blutzucker bei Typ-2-Diabetes Patienten bereits nach einwöchiger Behandlung erheblich gesenkt (List,JF et al., 2009). Auch der HbA1c (glykiertes Hämoglobin) -Wert wird langfristig gesenkt (delPrato,S et al., 2013; Nauck,M et al., 2013; Nauck,MA et al., 2011).

Neben dem blutzuckersenkenden Effekt hat Dapagliflozin günstige Eigenschaften auf das Körpergewicht (Bolinder,J et al., 2012; List,JF et al., 2009). In den ersten Wochen nach Einnahme findet eine schnelle Gewichtsabnahme statt, die auf die vermehrte Ausscheidung von Wasser aufgrund der osmotischen Diurese zurückzuführen ist (Bolinder,J et al., 2012). Durch die Glucosurie von ~70 g/Tag findet zudem ein stetiger Kalorienverlust von ~280 kcal/Tag statt, was zu einer graduellen Gewichtsabnahme führt (Bristol-Myers Squibb

*Dapagliflozin + Metformin*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten /*

*Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und AstraZeneca GmbH, 2014). Bei dem verlorenen Gewicht handelt es sich überwiegend um Körperfett. Auch eine Reduktion des Bauchumfangs wurde nach Einnahme von Dapagliflozin beobachtet (Bolinder,J et al., 2012). Da Fettleibigkeit, besonders abdominale Adipositas, mit der Manifestation eines Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht wird (Freemantle,N et al., 2008), ist die Reduktion des Körperfetts für die Blutzuckerkontrolle von großer Bedeutung.

Unter der Einnahme von Dapagliflozin wurde zudem eine langfristige Senkung des Blutdrucks beobachtet (Chao,EC et al., 2010; List,JF et al., 2009; Nauck,MA et al., 2011; Wilding,JP et al., 2009). Die blutdrucksenkende Wirkung von Dapagliflozin beruht auf einer Glukose-induzierten osmotischen Diurese (Wilding,JP et al., 2009).

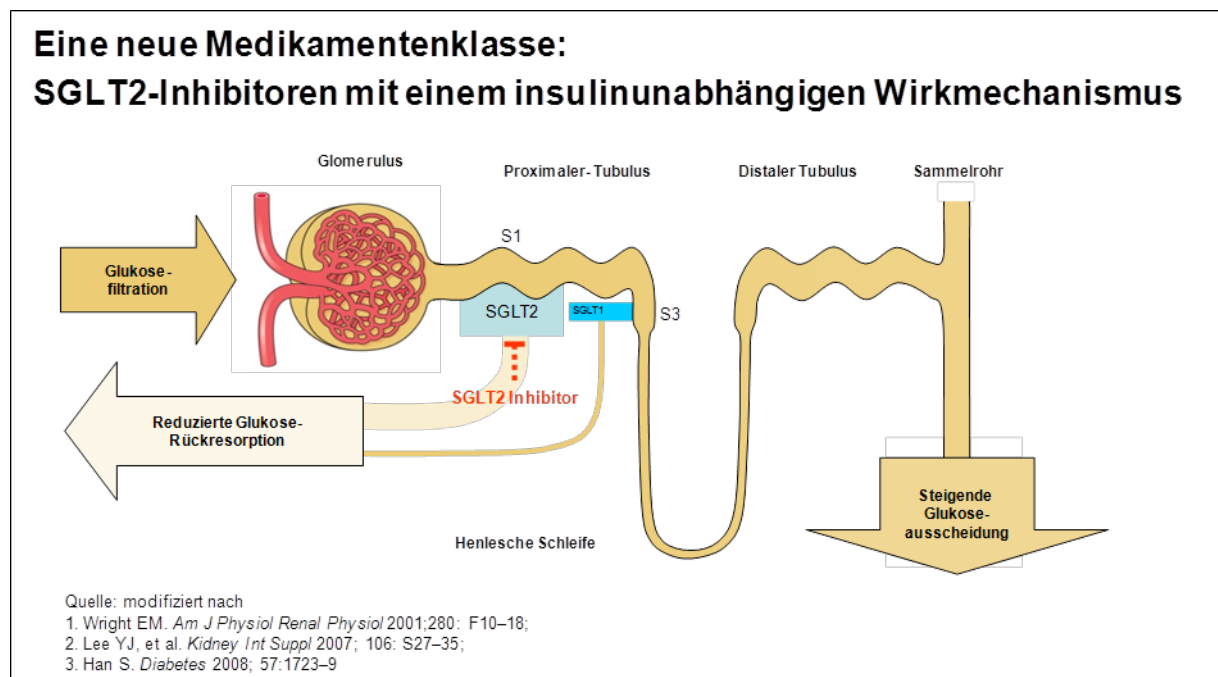


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2 Hemmung

Quelle: nach (Han,S et al., 2008; Lee,YJ et al., 2007; Wright,EM, 2001).

Die Blutzuckerkontrolle ist bei Typ-2-Diabetes Patienten mit fortschreitendem Krankheitsstadium erschwert, da die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung mit der Zeit aufgrund zunehmender Insulinresistenz sowie progressiven Versagens der Insulinsekretion abnimmt (Wilding,JP et al., 2009). Bei Dapagliflozin ist der Mechanismus der Blutzuckersenkung unabhängig von der Insulinproduktion durch die Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Auch die erhöhte Insulinresistenz von Typ-2-Diabetes Patienten spielt für den Wirkmechanismus keine Rolle. Somit kann Dapagliflozin auch bei Patienten im fortgeschrittenem Krankheitsstadium angewendet werden.

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

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- blutzuckersenkender Effekt, der nicht von Insulinresistenz und der unzureichenden(?) Funktionsfähigkeit des Pankreas beeinträchtigt wird
- Vermeidung von Hypoglykämien durch konzentrationsabhängige Glukoseausscheidung
- Gewichtsabnahme
- Blutdrucksenkung

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. Durch die Einnahme von Metformin kommt es zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c-Wertes ohne Steigerung der Insulinsekretion, sodass es weder zu Hypoglykämien und 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., 2013), S. 144). Laktatazidosen sind die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung von Metformin, die zwar selten auftreten, aber zu einem hohen Prozentsatz letal verlaufen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013), S. 157). Für Metformin sind zudem häufige, reversible, gastrointestinale Nebenwirkungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013), S. 157) bekannt.

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Dapagliflozin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Therapie mit Metformin + Glipizid, aber auch Insulin führen (delPrato,S et al., 2013; Nauck,M et al., 2013; Nauck,MA et al., 2011; Wilding,JP et al., 2009; Wilding,JP et al., 2012; Wilding,JP et al., 2013). In Bioäquivalenzstudien wurde gezeigt, dass die Fixkombination aus Metformin und Dapagliflozin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (European Medicines Agency (EMA), 2014).

*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.*

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

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

**Alpha-Glukosidasehemmer** (in Deutschland sind Acarbose und Miglitol erhältlich) sind Enzyminhibitoren, die die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden im Darm verhindern und somit die Glukoseaufnahme ins Blut reduzieren ((Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013), S. 162). Durch mehrere Untersuchungen wurde gezeigt, dass Acarbose neben der postprandialen Hyperglykämie auch Nüchtern-Blutzuckerwerte und den HbA1c-Wert reduziert. Diese antihyperglykämische Wirkung ist jedoch geringer als die der Sulfonylharnstoffe (Van de Laar,FA et al., 2005). Ernsthafte Nebenwirkungen bei der Therapie mit Alpha-Glukosidasehemmern werden selten beobachtet, jedoch treten gerade bei Therapiebeginn gastrointestinale Beschwerden in Form von Flatulenzen und Bauchkrämpfen auf, was zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen kann ((Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013), S. 51, 163, 144). In Deutschland hat allerdings die Verordnung von Alpha-Glukosidasehemmern seit 1996 kontinuierlich abgenommen. Sie spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Mengel,K, 2011).

**Glitazone** (Rosiglitazon, Pioglitazon) sind selektive Agonisten des Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma (PPAR-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 intraabdominale Fett, steigern die Glukoseaufnahme und Glykogensynthese bei gleichzeitiger Senkung des Insulinspiegels und der hepatischen Glukoseproduktion ((Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013), S. 146, 165). Da die möglichen Risiken in Form von Myokardinfarkten sowie Frakturen bei der Therapie mit dieser Wirkstoffklasse überwiegen, sind Glitazone in Deutschland seit 2011 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der GKV verordnungsfähig (G-BA, 2010). Zudem hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 23. September 2010 angeordnet, dass Arzneimittel mit dem Wirkstoff Rosiglitazon in Deutschland ab dem 01. November 2010 nicht mehr vertrieben werden dürfen (BfArM, 2010).

**Beta-zytotrop wirkende OAD** (Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga) stimulieren die Sekretion von Insulin durch Hemmung der Adenosintriphosphat (ATP)-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen des Pankreas ((Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013; Zimmerman,BR, 1997), S. 157, 165). Eine noch vorhandene Funktionsfähigkeit des Inselorgans ist daher Voraussetzung für die Anwendung. Der HbA1c-Wert wird durch die Einnahme gesenkt. Es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie und Gewichtszunahme, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen. ((Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013; Gallwitz,B et al., 2010)S. S51f., 58, 80f., 124, 144; Nebenwirkungen auf S.137, 140) im Vergleich zu anderen OAD.

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

---

*Dapagliflozin + Metformin*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten /*

*Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und Gewichtsneutralität ((Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013; Gallwitz, B et al., 2010) S. 162f.).

## 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><b>Xigduo<sup>®</sup></b> 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, B, C*
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Im Abschnitt "Anwendungsgebiete" wird auf die Abschnitte 4.4, 4.5 sowie 5,1 und somit auf umfangreiche Textstellen verwiesen. Um die Lesbarkeit dieser Tabelle zu wahren, wird hinsichtlich dem diesbezüglichen Wortlaut auf die Fachinformation von XigDuo (siehe Modul 5) verwiesen.</p> <p>Kodierung A: Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin  Kodierung B: Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit Insulin  Kodierung C: Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</p> <p>*In den Tragenden Gründen des G-BA zu Forxiga<sup>®</sup>, wird darauf verwiesen, dass auch Daten zur Kombination mit GLP-1 und für die orale Dreifachtherapie darzustellen sind. AZ/BMS legt Informationen zu diesen</p>			

*Dapagliflozin + Metformin*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten /*

*Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kombinationen im Xigduo® Dossier bei, ungeachtet dessen, ob es hierfür Studien gibt und ungeachtet dessen, ob diese Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt schon durch eine Zulassungsbehörde bewertet worden sind.

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

**Xigduo®** wurde im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in Europa zugelassen. Am 16.01.2014 erteilte die Europäische Kommission dem Antragsteller Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xigduo® in der Europäischen Union (European Medicines Agency (EMA), 2014).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von **Xigduo®** 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
Keine weiteren Anwendungsgebiete	-

*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.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

### 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/>). Informationen zu Dapagliflozin wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR und der CHMP Summary of positive opinion, sowie vorliegenden Reviews aus BMS/AZ Literaturbibliotheken entnommen.

Zur Beschreibung des Wirkungsmechanismus anderer Arzneimittel wurde hauptsächlich auf die deutschen Therapieleitlinien für Typ-2-Diabetes zurückgegriffen sowie auf medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken.

Zur Verordnungsfähigkeit von Glitazonen wurde auf der Homepage des 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. BfArM. BfArM Pressemitteilung zu Rosiglitazon: Das BfArM ordnet VertriebsEinstellung an [online]. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 2010 [Zugriff: 02.01.2014].
2. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. 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* 2012; 97 (3): 1020-1031.
3. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2014. interim: Fachinformation Xigduo (Dapagliflozin + Metformin).
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, 1. Auflage. 2013 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf).
5. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9 (7): 551-559.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. delPrato, Stefano, Nauck, Michael, Durán-Garcia, Santiago, Rohwedder, Katja, Theuerkauf, Anett, Langkilde, Anna Maria, and Parikh, Shamikh. Durability of Dapagliflozin vs Glipizide as Add-on Therapies in T2DM Inadequately Controlled on Metformin: 4-year Data. 2013 [Zugriff: 13.11.2013]. URL: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=0687e7c8-c97d-442b-92ec-ae505e051854&cKey=9bb1b5dd-fbfe-4de6-9b27-054820e39f63&mKey=%7b89918D6D-3018-4EA9-9D4F-711F98A7AE5D%7d>.
7. European Medicines Agency (EMA). 2014. interim: European Public Assessment Report (EPAR) Dapagliflozin+Metformin. European Medicines Agency (EMA)
8. Freemantle N, Holmes J, Hockey A, Kumar S. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? Int J Clin Pract 2008; 62 (9): 1391-1396.
9. G-BA. interim: 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 [unveröffentlicht]. 2010.
10. Gallwitz B, Haring HU. Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes-DPP-4 inhibitors and sulphonylureas. Diabetes Obes Metab 2010; 12 (1): 1-11.
11. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med 2010; 27 (2): 136-142.
12. Han S, Hagan DL, Taylor JR, Xin L, Meng W, Biller SA, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. Diabetes 2008; 57 (6): 1723-1729.
13. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. J Clin Invest 1994; 93 (1): 397-404.
14. Kellerer M, Häring HU. Epidemiologie, +ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HU GB (Ed.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 ed. Stuttgart: Thieme; 2011. S. 73-84.
15. Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na<sup>(+)</sup>/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. Kidney Int Suppl 2007; 106: S27-S35.
16. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes care 2009; 32 (4): 650-657.
17. Matthaai S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2009; 4: 32-64.
18. Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Ed.). Arzneiverordnungsreport 2011. 11 ed. Springer; 2011. S. 351-76.

---

*Dapagliflozin + Metformin*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten /  
Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Nauck M, del PS, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. [Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138 Suppl 1: S6-15.
20. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. 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* 2011; 34 (9): 2015-2022.
21. Pfister M, Whaley JM, Zhang L, List JF. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89 (4): 621-625.
22. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (12): 3427-3434.
23. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2): CD003639.
24. Wilding JP, Norwood P, T'Joan C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. 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* 2009; 32 (9): 1656-1662.
25. Wilding JP, 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. *Ann Intern Med* 2012; 2012/03/21: 405-415.
26. Wilding JP, 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]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138 Suppl 1: S27-S38.
27. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003; 89 (1): 3-9.
28. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280 (1): F10-F18.
29. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261 (1): 32-43.
30. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26 (3): 511-522.