

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: CKD-Klassifizierung mit Albuminurie und eGFR zur Risikoeinschätzung	9
Abbildung 2-2: Selektive Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 im proximalen Tubulus als Wirkmechanismus von Dapagliflozin	10
Abbildung 2-3: Nephroprotektive Mechanismen der SGLT-2-Hemmung	11
Abbildung 2-4: Tubuloglomerulärer Feedback (TGF)-Mechanismus im physiologischen Zustand und bei einer diabetischen Erkrankung ohne und mit SGLT-2 Inhibitoren	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AGE	Nichtenzymatische Glykierungsprodukte (<i>Advanced glycation endproduct</i>)
BMI	<i>Body mass index</i>
ca.	Circa
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (<i>Chronic kidney disease</i>)
dl	Deziliter
eGFR	Geschätzte GFR (<i>Estimated glomerular filtration rate</i>)
EK	Europäische Kommission
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESRD	Niereninsuffizienz im Endstadium (<i>End-stage renal disease</i>)
EU	Europäische Union
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
inkl.	Inklusive
kcal	Kilokalorie
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
m ²	Quadratmeter
min	Minute
mL	Milliliter
mg	Milligramm
Na ⁺	Natriumionen
OAD	Orale Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SGLT	Natrium-Glukose-Cotransporter (<i>Sodium dependent glucose transporter</i>)
T1DM	Typ 1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2-Diabetes mellitus
TGF	Tubuloglomeruläres Feedback
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.

Im vorliegenden Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

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
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 ^a
PZN 10330224	EU/1/12/795/002	5 mg	28 Filmtabletten (N2)
PZN 10330218	EU/1/12/795/002	5 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
PZN 16033349	EU/1/12/795/003	5 mg	98 Filmtabletten (N3)
PZN 16795243	EU/1/12/795/011	10 mg	10 Filmtabletten (N1)
PZN 16795272	EU/1/12/795/011	10 mg	10 Filmtabletten (Klinikpackung)
PZN 10330193	EU/1/12/795/007	10 mg	28 Filmtabletten (N2)
PZN 10330230	EU/1/12/795/007	10 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
PZN 10330201	EU/1/12/795/008	10 mg	98 Filmtabletten (N3)

a: Es sind die in Deutschland verfügbaren Packungen aufgeführt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Pathophysiologischer Hintergrund

Dapagliflozin (Handelsname Forxiga[®]) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD). Die CKD ist eine progrediente Erkrankung, bei der die physiologischen Funktionen der Niere kontinuierlich abnehmen. Die fortwährende Verschlechterung der Nierenfunktion führt meist zum kompletten Versagen der Nieren – der Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD).

Die Niere ist ein multifunktionales Organ, dessen Hauptfunktion die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen ist. Darüber hinaus übernimmt die Niere eine zentrale Rolle bei der Regulation des Flüssigkeits-, des Säure/Basen- und Elektrolythaushaltes, des Blutdrucks, der Blutbildung, der Knochengesundheit und des Immunsystems (1). In einer gesunden Niere wird passiv in den Glomeruli aus dem Blut ein Primärharn filtriert (ca. 120 mL/min), der alle Bestandteile des Blutes bis zu einer Größe von ca. 60-70 kDa beinhaltet. Die Menge, die pro Zeit über alle Glomeruli filtriert wird, wird als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bezeichnet. Im Nierentubulus werden anschließend über verschiedene aktive Transportmechanismen Stoffe aus dem Primärharn rückresorbiert und der Harn konzentriert (Sekundärharn). Die Rückresorption schließt Folgendes ein:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (i) Elektrolyte wie Natrium, Kalium, Kalzium und Chlorid werden über Cotransportermoleküle rückresorbiert.
- (ii) Zur Regulation des Säure-Base-Gleichgewichtes werden Protonen in Verbindung mit der Phosphat- und Ammoniumausscheidung sowie der Bikarbonatresorption ausgeschieden.
- (iii) Aminosäuren werden über Natrium-Aminosäuren-Cotransporter rückresorbiert.
- (iv) Harnstoff und Harnsäure werden überwiegend mit der Wasserresorption aufgenommen.
- (v) Glukose wird über Natrium-Glucose-Cotransporter (SGLT) bis zu einem physiologischen Blutzuckerwert von 180 mg/dl vollständig zurück resorbiert (2, 3).

Zusätzlich tragen die Nieren wesentlich zur Kontrolle von Blutdruck, Erythropoese und Knochenstoffwechsel bei:

- (vi) Bei der Regulation des Blutdruckes spielt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eine zentrale Rolle. Die einzelnen Bestandteile dieser Kaskade sind: Renin, Angiotensinogen sowie Angiotensin I und II. Durch die Aktivierung von RAAS sollen Hypovolämie und Hypotension ausgeglichen werden, wozu die Niere bei diesen Zuständen das Hormon Renin ausschüttet. Renin trägt zur Entstehung von Angiotensin II bei, dass wiederum Vasokonstriktionen, Natriumresorption und Zellproliferationen auslöst.
- (vii) Bei vermindertem Sauerstoffgehalt (Hypoxie) wird in der Niere das Hormon Erythropoetin verstärkt gebildet, welches die Bildung von Erythrozyten stimuliert.
- (viii) Bei Verringerung des Phosphat- und Kalziumspiegels im Blut bildet die Niere aktives Vitamin D (Calcitriol; 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃) aus dessen Vorstufe (Calcidiol; 25-Hydroxy-Vitamin D₃), was eine vermehrte Aufnahme von Phosphat und Kalzium aus der Nahrung bewirkt und die Knochenmineralisierung fördert.

Die CKD ist definiert als eine Abnormalität der Nierenstruktur und -funktion, die länger als drei Monate anhält und direkte Auswirkungen auf die Gesundheit der betroffenen Patienten hat (4). Die pathologischen Veränderungen der Nieren bedingen, dass die physiologische Funktion der Niere dauerhaft gestört ist und unbehandelt letztlich im terminalen Nierenversagen endet, da die Nieren nicht mehr den oben genannten physiologischen Funktionen nachkommen können (4).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die CKD ist eine Erkrankung mit heterogenen Ursachen und folglich mit heterogenen Effekten auf die Niere (1, 5). Die weltweit häufigsten Ursachen einer CKD sind Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Glomerulonephritis (6-8). Als Folge dieser Erkrankungen werden die Glomeruli und/oder die Blutgefäße in der Niere geschädigt, so dass zum Beispiel Eiweißstoffe ausgeschieden werden, die von einer gesunden Niere nicht in den Primärharn filtriert werden. Dies manifestiert sich in einer Mikro- oder Makroalbuminurie (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.1 für die Beschreibung der Erkrankung). Nicht zuletzt erschweren die heterogenen Ursachen, die resultierenden multifaktoriellen Krankheitsmanifestationen und die häufig späte Diagnosestellung der CKD auch das Vorgehen zur Behandlung der betroffenen Patienten.

Zur Einschätzung der Progredienz der Niereninsuffizienz und des kardiovaskulären Risikos, wird die CKD in fünf Schwerestadien klassifiziert (4). Dafür werden die geschätzte GFR (eGFR) und die Albuminurie als Indikatoren der Nierenfunktion herangezogen. In der Abbildung 2-1 sind die Stadien der CKD mit einer Risikoeinschätzung zur Progredienz und dem Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen dargestellt. Auch hierbei ist zu berücksichtigen, dass die eGFR und die Albuminurie interferierende Krankheitsaspekte sind, welche die Prognose der CKD stark beeinflussen: mit niedrigerer eGFR und einer höheren Albuminurie verschlechtert sich die Prognose der CKD-Patienten deutlich (4).

				Persistente Albuminurie-Kategorien Beschreibung und Bereich		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
				< 30 mg/g	30 – 300 mg/g (Mikro-albuminurie)	> 300 mg/g (Makro-albuminurie)
GFR-Kategorien (ml/min/1,73m ²) Beschreibung und Bereich	G1	Normal oder hoch	≥ 90			
	G2	Leicht verringert	60 – 89			
	G3a	Leicht bis moderat verringert	45 – 59			
	G3b	Moderat bis stark verringert	30 – 44			
	G4	Stark verringert	15 – 29			
	G5	Nierenversagen	< 15			

	Niedriges Risiko (falls keine anderen Marker für Nierenerkrankungen/keine Niereninsuffizienz)
	Mäßig erhöhtes Risiko
	Erhöhtes Risiko
	Stark erhöhtes Risiko

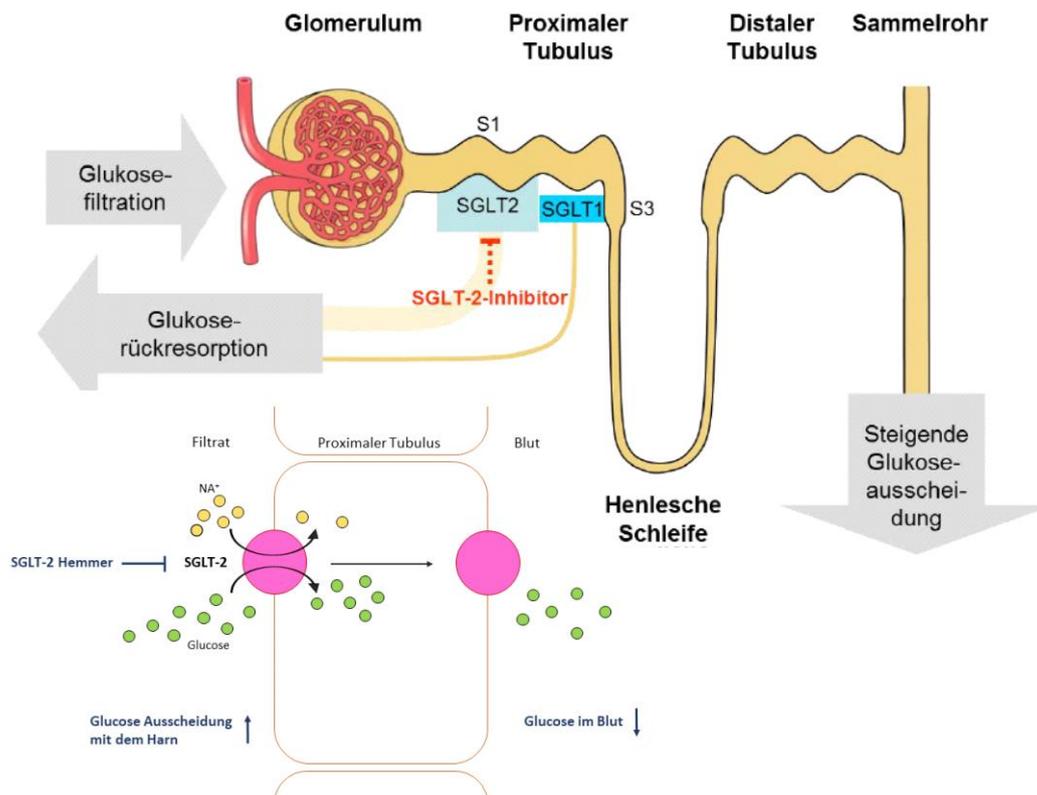
Quelle: Modifiziert nach (4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 2-1: CKD-Klassifizierung mit Albuminurie und eGFR zur Risikoeinschätzung

Wirkmechanismus von Dapagliflozin

Dapagliflozin wurde im Jahr 2012 als erster selektiver SGLT-2-Hemmer, einer modernen Klasse von oralen Antidiabetika (OAD), zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus (T2DM) eingeführt (9, 10). Zum derzeitigen Stand wird Dapagliflozin bei Typ 1-Diabetes mellitus (T1DM) sowie T2DM und bei einer chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewandt (11).



Quelle: Modifiziert nach (2, 3, 12)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

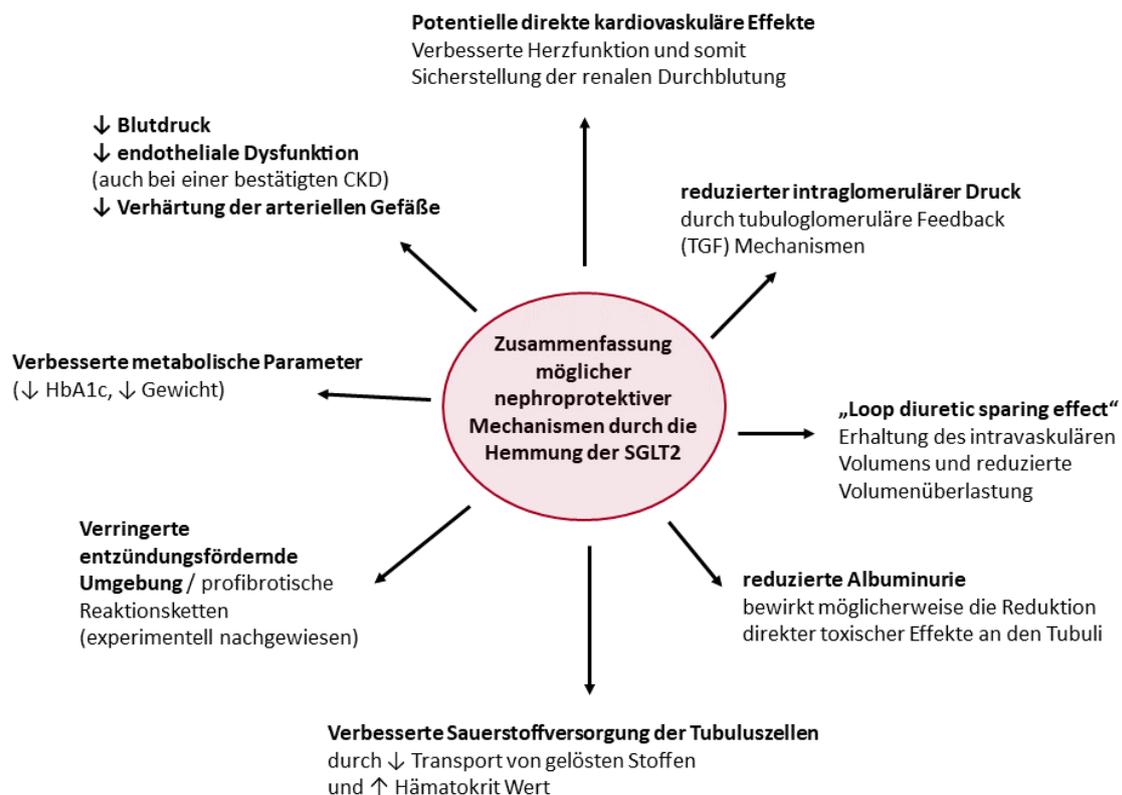
Abbildung 2-2: Selektive Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 im proximalen Tubulus als Wirkmechanismus von Dapagliflozin

Dapagliflozin hemmt hochselektiv und reversibel den SGLT-2, wodurch die renale Reabsorption von Glukose aus dem Primärharn zurück in den Blutkreislauf unterbunden wird (11, 13). Dies bewirkt, dass vermehrt Glukose mit dem Harn ausgeschieden und der Glukosegehalt im Blut reduziert wird (Abbildung 2-2). SGLT transportieren ein Glukosemolekül gemeinsam mit entweder einem oder zwei Natrium-Ionen aktiv durch die Zellmembran. Während Natrium-Glukose-Cotransporter-1 (SGLT-1) nicht nur in der Niere sondern beispielsweise auch im Darm exprimiert sind, werden SGLT-2 gewebespezifisch fast ausschließlich in der Niere exprimiert und sind für 90 % der Glukose-Reabsorption in der Niere verantwortlich (12).

Dapagliflozin ist > 1.400-mal selektiver für SGLT-2 als für SGLT-1. Durch die hohe Selektivität von Dapagliflozin werden andere Glukose-Transporter, die für den Glukose-Transport in peripherem Gewebe wichtig sind, nicht gehemmt (11). Folglich ist die Wirkung von Dapagliflozin gewebespezifisch und bezieht sich maßgeblich auf den Glukose-Transport in der Niere.

Dapagliflozin wirkt positiv auf verschiedene Komorbiditäten und Folgekomplikationen von CKD-Patienten

Patienten mit einer CKD haben ein hohes Risiko, dass die Erkrankung voranschreitet und dass sie kardiovaskuläre Folgeerkrankungen entwickeln. In Studien zu Dapagliflozin wurden neben der Blutzuckerregulierung auch positive kardiovaskuläre Effekte wie die Reduktion der Mortalität und der Morbidität aufgrund von Herzversagen nachgewiesen (14). Zudem wurden nephroprotektive Effekte beobachtet, da das Risiko progredienter oder neu auftretender Nephropathien durch die Einnahme von Dapagliflozin gesenkt werden konnte (15-17). Es wird vermutet, dass die nephroprotektiven Effekte und positiven kardiovaskulären Wirkungen der SGLT-2-Inhibierung auf multifaktoriellen günstigen Veränderungen in der Niere beruhen, die aber unabhängig von der Reduktion des Blutglukosewertes zu sein scheinen (15). Diese Wirkungen sind in der Abbildung 2-3 zusammengefasst und werden im Folgenden erläutert.



Quelle: Modifiziert nach (18)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 2-3: Nephroprotektive Mechanismen der SGLT-2-Hemmung

Verbesserte metabolische Parameter

Dapagliflozin reduziert insulinunabhängig den Glukosespiegel im Blut. Die spezifische Hemmung des SGLT-2 erhöht die Ausscheidung von Glukose mit dem Harn (~ 70 g täglich) (11). Durch die erhöhte Ausscheidung wird weniger Glukose ins Blut rückresorbiert, wodurch der Nüchtern-Blutzucker bei T2DM-Patienten bereits nach einwöchiger Behandlung erheblich sinkt (19). Auch das glykierte Hämoglobin (HbA1c) wird durch die Reduktion der Glukose im Blut langfristig gesenkt (20, 21).

Dapagliflozin hat zudem einen positiven Einfluss auf das Körpergewicht (19, 22). Dies kann zum einen auf die diuretische Wirkung von Dapagliflozin zurückgeführt werden, da die verbleibende Glukose und das Natrium im Primärharn den osmotischen Druck erhöhen, wodurch mehr Wasser ausgeschieden wird (22). Zum anderen werden durch die Glukosurie von ~ 70 g Glukose/Tag zudem täglich ~ 280 kcal ausgeschieden und nicht verstoffwechselt, was zu einer graduellen Gewichtsabnahme der Patienten führt (11). Bei dem verlorenen Gewicht handelt es sich überwiegend um Körperfett (22). Auch eine Reduktion des Bauchumfangs wurde nach der Einnahme von Dapagliflozin beobachtet (22).

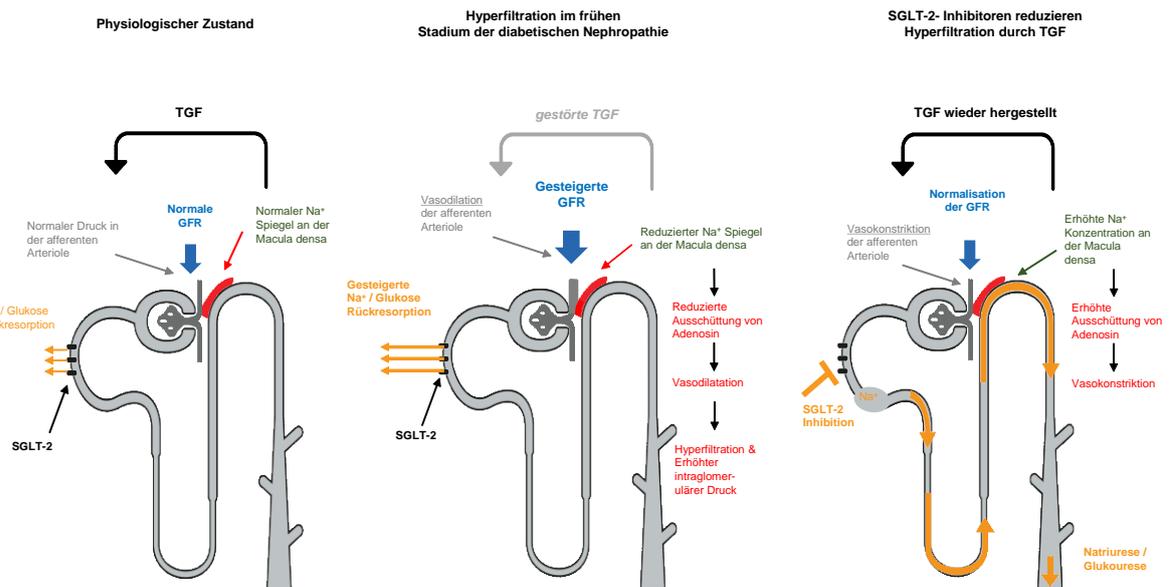
Zusätzlich können durch die verbesserte glykämische Bilanz Sekundärfolgen wie nichtenzymatische Glykierungsprodukte (AGE), die aus der Reaktion von Glukose mit Proteinen entstehen, reduziert werden. In der Folge entsteht weniger oxidativer Stress und es werden weniger inflammatorische Signalwege ausgelöst (23), wodurch weniger interstitielle Fibrosen induziert werden und weniger Makrophagen in die Niere einwandern. Diese Mechanismen beugen dem Abbau der Nierenstruktur vor.

Kardiovaskuläre Effekte und Blutdruck

Unter der Einnahme von Dapagliflozin wurde eine langfristige Senkung des Blutdrucks beobachtet (21, 24, 25). Dieser positive Effekt beruht auf der Glukose-induzierten osmotischen Diurese (26) und der Abnahme des Körpergewichtes (27). Ein reduzierter systemischer Blutdruck hat wiederum einen positiven Einfluss auf die Druckverhältnisse in den zuführenden Gefäßen der Niere, was wiederum zu einem reduzierten intra-glomerulären Druck führt.

Tubuloglomerulärer Feedback (TGF)-Mechanismus

Durch die Inhibition der SGLT-2 wird der physiologische Feedback-Mechanismus zwischen Glomerulus und distalen Tubulus wieder normalisiert. Gesamt betrachtet bewirkt dies eine Reduktion des intra-glomerulären Drucks, wodurch Schäden an der Struktur der Niere, welche insbesondere durch die Glomerulosklerose bedingt sind, reduziert werden (13, 28, 29).



Quelle: Modifiziert nach (29)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 2-4: Tubuloglomerulärer Feedback (TGF)-Mechanismus im physiologischen Zustand und bei einer diabetischen Erkrankung ohne und mit SGLT-2 Inhibitoren

Im physiologischen Zustand reguliert der tubuloglomeruläre Feedback (TGF)-Mechanismus die Filtrationsrate durch Vasodilatation oder Vasokonstriktion. Bei einer erhöhten GFR registriert die Macula densa im distalen Tubulus ein Ansteigen der Natriumkonzentration. Der TGF löst dann eine Vasokonstriktion der afferenten Arteriole aus, wodurch die GFR vermindert und damit verbunden die Natriumkonzentration im Tubulus reduziert wird (Abbildung 2-4). Bei einem Diabetes mellitus führt eine Hyperglykämie zu einer erhöhten Glukosekonzentration im proximalen Tubulus. Daraufhin wird vermehrt Glukose zusammen mit Natrium resorbiert. Daraus folgend registriert die Macula densa im distalen Tubulus eine verringerte Natriumkonzentration. Dies reduziert die Freisetzung von Adenosin und induziert damit die Vasodilatation der afferenten Arteriole. Folglich kommt es zu einer Hyperfiltration, wodurch sich der intraglomeruläre Druck erhöht (Abbildung 2-4).

Die SGLT-2-Inhibierung bewirkt eine reduzierte Natrium- und Glukoseresorption in den Zellen des proximalen Tubulus. Die verstärkte distale Ausscheidung von Natrium führt zu einem verbesserten Feedback-Mechanismus zwischen Glomeruli und Tubulus (13, 28, 29). Durch die Freisetzung von Adenosin wird eine renale Vasomodulation ausgelöst, wodurch sich die afferente Arterie verengt. Als Folge senkt sich der intraglomeruläre Druck, wodurch es zu einer Hemmung der Hyperfiltration kommt (13, 28, 29).

Verbesserte Sauerstoffversorgung der Tubuluszellen und Oxidativer Stress

Es wird vermutet, dass durch die SGLT-2-Hemmung Hypoxie und oxidativer Stress in der Niere reduziert werden (18, 30). Die Rückgewinnung von Natrium (im Zustand einer Hyperglykämie) macht einen großen Anteil des Sauerstoffverbrauchs der Niere aus. Durch die erhöhte Resorption von Glukose und Natriumionen (Na⁺) im proximalen Tubulus bei Diabetes liegt daher ein erhöhter Sauerstoffbedarf in der Niere vor. Durch die Hemmung der SGLT-2 kann daher der renale Energiebedarf vermindert und damit Sauerstoffverbrauch gesenkt werden (30).

Reduzierte Albuminurie

Die Albuminurie als eines der Symptome der CKD wird vermutlich durch den verbesserten intra-glomerulären Druck verringert (31).

Verringerte Entzündungsfördernde Umgebung

Es wird beschrieben, dass die Inhibition von SGLT-2 entzündungshemmende und antifibrotische Signalwege fördern (18), was vermutlich auch im Zusammenhang zu reduzierten AGE im Kreislauf steht. Zusätzlich reduziert die SGLT-2-Hemmung das Fettvolumen am Herzen, das mit Myokardentzündung und Fibrose assoziiert ist (18).

Gesamtschau

Zusammengefasst führt die Behandlung mit Dapagliflozin demnach dazu, dass die renalen Blutgefäße weniger geschädigt werden und die Nierenfunktion länger aufrechterhalten werden kann. Die hier beschriebenen Effekte implizieren, dass erwachsene Patienten mit einer CKD von der Einnahme von Dapagliflozin durch den nephroprotektiven Effekt des Arzneimittels, durch welchen die Progression der Nierenfunktionsbeeinträchtigung verzögert werden kann, profitieren. Zudem kann sich die Behandlung mit Dapagliflozin durch die weiteren positiven Behandlungseffekte der SGLT-2-Hemmung wie der Blutzucker- und/oder der Blutdrucksenkung sowie der Reduzierung des kardiovaskulären Risikos insbesondere bei CKD-Patienten mit bestehenden Vorerkrankungen wie T2DM und/oder Hypertonie günstig auswirken.

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
Behandlung erwachsener Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	nein	05.08.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Forxiga[®] wurde im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in Europa zugelassen. Am 12.11.2012 erteilte die Europäische Kommission die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Forxiga[®] in der Europäischen Union.

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Forxiga[®] in Europa sind im *European Public Assessment Report* (EPAR) enthalten (32). Dieser sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der *European Medicines Agency* (EMA) veröffentlicht.

Des Weiteren wurden die Informationen der Fachinformation von Dapagliflozin (Forxiga[®]) entnommen (11).

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
<p>„Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“</p>	03.11.2020
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 von Dapagliflozin entnommen (11).

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.

Für Abschnitt 2.1:

Informationen zum pathophysiologischen Hintergrund der CKD und dem Wirkmechanismus von Dapagliflozin wurden in einer orientierenden, nicht-systematischen Literaturrecherche erhoben. Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Dapagliflozin wurde zudem die Fachinformation herangezogen (11).

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Dapagliflozin wurde der deutschen Fachinformation für Dapagliflozin (Forxiga[®]) entnommen (11).

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. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet*. 2013;382(9887):158-169.
2. Lee Y, Han H. Regulatory mechanisms of Na⁺/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney International*. 2007;72:S27-S35.
3. Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2001;280(1):F10-F18.
4. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
5. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2012;379(9811):165-180.
6. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013;382(9888):260-272.
7. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie: Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. 2019.
8. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*. 2018;94(3):567-581.
9. Pfister M, Whaley JM, Zhang L, List JF. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011;89(4):621-625.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung. 1. Auflage. Version 4. 2014.
11. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga[®] 10 mg Filmtabletten (Stand: August 2021). 2021.
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. Lambers Heerspink H, De Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2013;15(9):853-862.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357.
15. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-1446.
16. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(2):274-282.
17. Hallow KM, Greasley PJ, Helmlinger G, Chu L, Heerspink HJ, Boulton DW. Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2018;315(5):F1295-F1306.
18. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney International*. 2018;94(1):26-39.
19. 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.
20. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, et al. 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, obesity & metabolism*. 2014;16(11):1111-1120.
21. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. 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, obesity & metabolism*. 2015;17(6):581-590.
22. Bolinder J, Ljunggren Ö, 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(3):1020-1031.
23. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney international*. 2016;89(3):524-526.
24. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014;8(4):262-275. e269.

25. Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2015;12(5):352-358.
26. Wilding JP, Norwood P, T'Joen 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.
27. Sjöström C, Hashemi M, Sugg J, Ptaszynska A, Johnsson E. Dapagliflozin-induced weight loss affects 24-week glycated haemoglobin and blood pressure levels. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2015;17(8):809-812.
28. Thomas MC. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2014;5(3):53-61.
29. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-597.
30. Gilbert RE. SGLT2 inhibitors: β blockers for the kidney? *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(10):814.
31. Pirklbauer M, Schupart R, Fuchs L, Staudinger P, Corazza U, Sallaberger S, et al. Unraveling reno-protective effects of SGLT2 inhibition in human proximal tubular cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019;316(3):F449-F462.
32. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment Report 2021.