

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: 10.12.2021

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: (A) Rückresorption von Glukose in der Niere durch SGLT; (B) Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2-Hemmung	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body mass index</i>
bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
d. h.	Das heißt
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
inkl.	Inklusive
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
L	Liter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
mmol	Millimol
OAD	Orale Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Natrium-Glukose-Cotransporter (<i>sodium dependent glucose transporter</i>)
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TmG	Tubuläres Transportmaximum für Glukose
u. a.	Unter anderem
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 werden 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.

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

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

Dapagliflozin wurde im Jahr 2012 als erster selektiver Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2) -Hemmer, einer modernen Klasse von oralen Antidiabetika (OAD), zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen T2DM-Arzneimitteln zugelassen (1, 2). Daneben kann Dapagliflozin zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion sowie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz angewandt werden (1).

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM, für die Dapagliflozin in Ergänzung zur bestehenden, patientenindividuellen T2DM-Therapie indiziert ist. Obgleich eine Vielzahl an zugelassenen Therapieoptionen für erwachsene T2DM-Patienten zur Verfügung stehen, sind die Optionen für die pädiatrische Population stark limitiert. Eine Zunahme der Anzahl an T2DM-neuerkrankten Kindern und Jugendlichen in Deutschland in den letzten zehn Jahren (3), u. a. durch die Zunahme von Übergewicht durch Fehlernährung und weniger Bewegung, lässt den therapeutischen Bedarf für die Behandlung dieser Patientenpopulation ansteigen und macht den Einsatz neuer Therapieoptionen notwendig.

Typ-2-Diabetes Mellitus

T2DM beschreibt eine progrediente Stoffwechselerkrankung, die durch einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) gekennzeichnet ist. Dieser resultiert aus einer Störung des Wirkmechanismus des Hormons Insulin, welches nach einer Mahlzeit über die Bauchspeicheldrüse ins Blut ausgeschüttet wird, um die Aufnahme von Glukose in die Körperzellen der peripheren Organe, wie z. B. Leber und Muskeln, zu vermitteln. Ursächlich für die bei T2DM-Patienten ausgelöste Hyperglykämie sind im Wesentlichen zwei Faktoren:

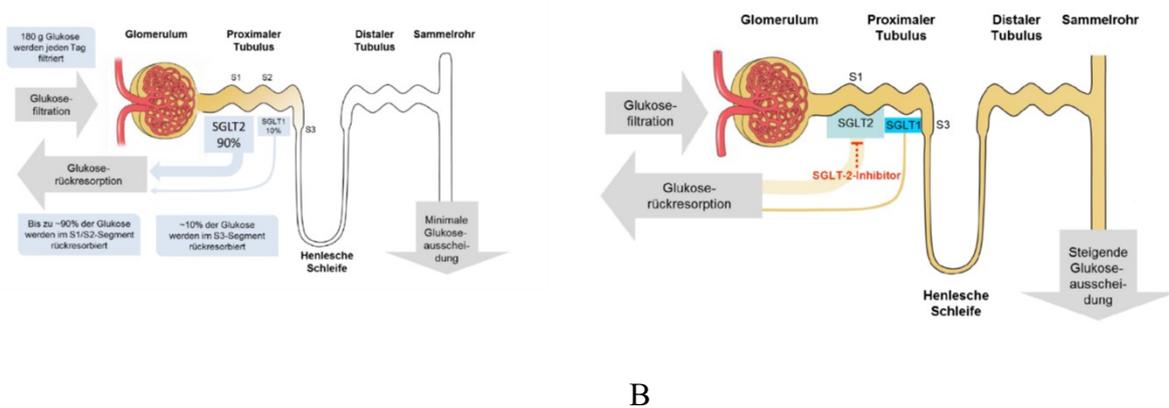
1. Eine verminderte Empfindlichkeit der Körperzellen für Insulin (Insulinresistenz), d. h. die Insulinwirkung an den Zellen der peripheren Organe ist abgeschwächt und hat zur Folge, dass Glukose nur erschwert in die Zellen aufgenommen werden kann und daher im Blut verbleibt.
2. Um den Blutzucker zu senken, steigert die Bauchspeicheldrüse, als Reaktion auf die Insulinresistenz die Insulinproduktion. Diese Überproduktion führt langfristig zu einem „Erschöpfen“ der insulinsekretierenden Betazellen und damit verbunden zu einem relativen Insulinmangel, da nicht genügend Insulin sekretiert werden kann, um den erhöhten Bedarf zu decken.

Folglich verbleibt, durch die Insulinresistenz der peripheren Organe in Kombination mit der für das Ausmaß der Resistenz unzureichenden Insulinsekretion der Betazellen, die Glukose im Blut und manifestiert sich in einem chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel (4-6).

Bei der Regulierung der Glukosehomöostase spielt die Niere eine zentrale Rolle. Unter diabetischen Bedingungen trägt vor allem die gesteigerte Resorptionsfunktion der Niere zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel bei. Hierbei erfolgt in den Glomeruli die Ultrafiltration des Blutes, der daraus entstehende Primärharn wird im Anschluss im Nierentubulus durch Resorptions- und Transportprozesse zum Harn (Sekundärharn) konzentriert. Im physiologischen Zustand werden im proximalen Tubulus mithilfe der Natrium-Glukose-Cotransporter (SGLT) SGLT-1 und SGLT-2 täglich bis zu 180 g Glukose rückresorbiert, wobei 90 % der filtrierte Glukose durch SGLT-2 resorbiert werden (Abbildung 2-1). Wie auch SGLT-1, nutzt SGLT-2 einen zelleinwärts gerichteten Natriumgradienten zur Aufnahme von Glukose in die Tubuluszellen.

Bei Blutzucker-Spiegeln von ~ 10 mmol/L erreicht die Niere ihre maximale Resorptionskapazität, das sogenannte tubuläre Transportmaximum für Glukose (TmG) von 375 mg/min, auch Nierenschwelle genannt. Wird dieser Schwellenwert überschritten, erfolgt die Ausscheidung von Glukose über den Urin (Glukosurie; (7-9)).

Demgegenüber steht eine stark erhöhte SGLT-2-vermittelte Glukoseresorption unter hyperglykämischen Bedingungen und damit verbunden eine Erhöhung des TmG von bis zu 20 %, was wiederum zu einem weiterhin kontinuierlich hohen Blutzucker führt (10, 11).



A

B

Quelle: modifiziert nach Wright (2001; (12)); Rahmoune et al. (2005; (13)); Gerich (2010; (14))

Abbildung 2-1: (A) Rückresorption von Glukose in der Niere durch SGLT; (B)

Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2-Hemmung

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die antihyperglykämische Wirkung von Dapagliflozin basiert auf der hochselektiven und reversiblen Inhibition von SGLT-2. Dadurch erfolgt eine spezifische Hemmung der SGLT-2 vermittelten Resorption von Glukose zurück in den Blutkreislauf. Dapagliflozin ist mehr als 1.400-mal selektiver für SGLT-2 als für SGLT-1. Dementsprechend werden durch die hohe Selektivität andere Glukose-Transporter, die für den Glukose-Transport in peripherem Gewebe wichtig sind, nicht gehemmt (1).

Die Dapagliflozin-vermittelte Reduktion der Glukoseresorption führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Urin (~ 70 g täglich). Infolgedessen werden sowohl der Nüchtern-Blutzucker als auch das glykierte Hämoglobin (HbA1c) signifikant reduziert (1). Der HbA1c beschreibt den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 2-3 Monate und wird definiert als der „verzuckerte“ Anteil des roten Blutfarbstoffes bzw. gibt an wie viel Blutzucker an die roten Blutkörperchen gebunden ist (15, 16). Derzeitig kann bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich zur klinischen Symptomatik neben der Messung des Nüchtern-Blutzuckers auch der HbA1c zur T2DM-Diagnosestellung herangezogen werden (17).

Die mit der Erkrankung einhergehende Hyperglykämie des T2DM kann zu zahlreichen mikro- und makrovaskulären Komplikationen, wie z. B. Retinopathie, Nephropathien und kardiovaskulären Folgeerkrankungen, führen. Im Vergleich zum T2DM bei Erwachsenen verläuft bei einem Beginn der Erkrankung im Kindesalter die Entwicklung von Komorbiditäten sowie die Progression der Erkrankung erheblich aggressiver und schneller (18). Beleg dafür ist der im Vergleich zu Erwachsenen beschleunigte Rückgang der Betazellfunktion. Bei erwachsenen T2DM-Patienten beträgt dieser ~ 10 %, bei der pädiatrischen Population sogar 20-35 % pro Jahr (19-21) und birgt damit ein hohes Risiko im jungen Alter Komplikationen wie Bluthochdruck, Dyslipidämie, Albuminurie bis hin zur chronischen Niereninsuffizienz zu entwickeln (22-24).

Der blutzuckersenkende Wirkmechanismus von Dapagliflozin verläuft unabhängig vom Ausmaß der Insulinproduktionsrate und der Insulinresistenz der Patienten, demzufolge kann Dapagliflozin auch bei T2DM-Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium angewendet werden.

Übergewicht und Adipositas stellen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen einen Risikofaktor für eine T2DM-Erkrankung dar. Klinische Studien mit erwachsenen T2DM-Patienten belegen, dass sich die Gabe von Dapagliflozin positiv auf das Körpergewicht auswirken kann (25, 26). Die Dapagliflozin-vermittelte Glukosurie werden ~ 70 g Glukose/Tag und damit zusätzlich täglich ~ 280 kcal über den Urin ausgeschieden, was zu einem graduellen Gewichtsverlust führt (1).

Bei dem verlorenen Gewicht handelt es sich überwiegend um Körperfett. Auch eine Reduktion des Bauchumfangs wurde nach der Einnahme von Dapagliflozin beobachtet (25).

Jüngere T2DM-Patienten leiden häufig an Bluthochdruck (23). Eine Behandlung mit Dapagliflozin hat nachweislich einen positiven Einfluss auf den systemischen Blutdruck (27-29). Begründet u. a. durch den Gewichtsverlust (30) und die Glukose-induzierte osmotische Diurese kommt es zu einer langfristigen Senkung des Blutdrucks (31).

Des Weiteren besitzen T2DM-Patienten, bedingt durch den dauerhaft erhöhten HbA1c, ein hohes Risiko für das Auftreten von kardialen und renalen Folgeerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz und Nephropathien. Studien belegen, dass die kumulative kardiovaskuläre Mortalität erwachsener T2DM-Patienten, im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes, um das Doppelte erhöht ist und damit bei ~ 10 % liegt. Ebenso ist das Risiko für renale Komplikationen in Form von Albuminurie und/oder einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei T2DM-Patienten um ein Vielfaches höher als bei Menschen ohne Diabetes. Ca. 40 % der erwachsenen T2DM-Patienten, im Vergleich zu ~ 10 % der Menschen ohne Diabetes, leiden an einer Nierenfunktionsstörung (32). Auf Grund des frühen Krankheitsbeginns, der damit verlängerten Krankheitsdauer und einer beschleunigten Progression der Erkrankung, ist das Risiko für Folge- und Begleiterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM höher als bei Erwachsenen. Dementsprechend ist die Verbesserung der glykämischen Kontrolle für die Therapie der jungen Patienten unerlässlich.

In den Studien DECLARE-TIMI-58 sowie DAPA-CKD, die u. a. T2DM-Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einer eingeschränkten Nierenfunktion einschlossen, konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Dapagliflozin positive kardiovaskuläre Effekte, die Reduktion der Mortalität und der Morbidität aufgrund von Herzversagen, erzielt werden konnten (33). Ebenso wurden nephroprotektive Effekte, in Form einer Senkung des Risikos für neue oder sich verschlechternde Nephropathien, beobachtet (34-36). Es wird angenommen, dass die beschriebenen Vorteile, die in Studien mit erwachsenen T2DM-Patienten nachgewiesen werden konnten, auf die pädiatrische Population übertragbar sind.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass Kinder und Jugendliche mit einer T2DM-Erkrankung vom insulinunabhängigen Wirkmechanismus von Dapagliflozin profitieren, da dieser zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels sowie zu einer Abnahme des Körpergewichtes führt und zusätzlich positive Effekte auf kardiale und renale Folgeerkrankungen des T2DM aufweist. Darüber hinaus ist Dapagliflozin bereits seit 2012 zugelassen und zeichnet sich durch ein gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil aus.

Die Auswahl an zugelassenen Therapieoptionen für pädiatrische T2DM-Patienten ist stark limitiert. Die „Nationale Versorgungsleitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen“ empfiehlt als medikamentöse Therapie in Abhängigkeit des HbA1c lediglich Metformin und/oder Insulin. Die Einnahme von Metformin ist häufig assoziiert mit einer gastrointestinalen Unverträglichkeit, welche zum Absetzen der Medikation führen kann. Eine Insulintherapie hingegen kann eine zusätzliche Gewichtszunahme hervorrufen sowie damit einhergehend die Stoffwechselsituation verschlechtern. Zudem steigt bei diesem Therapieansatz das Risiko auftretender Hypoglykämien. Liraglutid stellt eine weitere Option in der Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen dar, die jedoch in der aktuellen Leitlinie noch nicht erwähnt sowie in der Versorgungslandschaft noch nicht etabliert ist.

Dapagliflozin, als neuartige insulinunabhängige Therapie, stellt somit für diese vulnerable, pädiatrische Population eine bedeutsame Option für die Behandlung des T2DM dar.

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
<p>„Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus 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.“ 	nein	15.11.2021 ^b	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Zulassungserweiterung für Dapagliflozin (Forxiga[®]) vom 15.11.2021 umfasst die Behandlung von Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus. Die Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus wurde bereits am 12.11.2012 erteilt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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 (EU).

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Dapagliflozin (1) sowie aus dem *European Public Assessment Report* (EPAR) (37). Dieser sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der *European Medicines Agency* (EMA) veröffentlicht.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
„Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“	03.11.2020
„Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.“	05.08.2021
Alle Abkürzungen werden 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 in Tabelle 2-4 genannten Informationen stammen aus den Fachinformationen von Dapagliflozin (1).

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.

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen sowie dem Anwendungsgebiet stammen aus den Fachinformationen von Dapagliflozin sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Publikationen, die während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden.

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 AB. "Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021)". 2021.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). "Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage, Version 1". 2021.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). "Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021 - Die Bestandsaufnahme ". 2021.
4. American Diabetes Association (ADA). "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018". Diabetes Care. 2018;41 (Suppl 1): S13-S27.
5. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. "Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function". Diabetes. 2004;53 Suppl 3:S34-38.
6. Rachdaoui N. "Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus". International Journal of Molecular Sciences. 2020;21 (5).
7. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. "Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus". Endocrine Practice. 2008;14 (6):782-790.
8. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. "Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes". Endocrine Reviews. 2011; 32 (4):515-531.
9. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. "The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia". Diabetes Obesity and Metabolism. 2012;14 (1):5-14.
10. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. "Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose". Journal of Clinical Investigation. 1951; 30 (2):125-129.
11. Mogensen CE. "Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetes". Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 1971;28 (2):183-193.
12. Wright EM. "Renal Na(+)-glucose cotransporters". American Journal Physiology-Renal Physiology. 2001;280 (1):10-18.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. 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.
14. Gerich JE. *"Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications"*. Diabetic Medicine. 2010;27 (2): 136-142.
15. World Health Organization (WHO). *"Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus"*. 2011.
16. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. *"Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time"*. Diabetologia. 2007;50 (11):2239-2244.
17. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). *"S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter"*. 2015.
18. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. *"Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents"*. Lancet. 2007;369 (9575):1823-1831.
19. Elder DA, Hornung LN, Khoury JC, D'Alessio DA. *"beta-Cell Function Over Time in Adolescents With New Type 2 Diabetes and Obese Adolescents Without Diabetes"*. Journal of Adolescent Health. 2017;61 (6):703-708.
20. Shah AS, Nadeau KJ. *"The changing face of paediatric diabetes"*. Diabetologia. 2020;63 (4):683-691.
21. Gungor N, Arslanian S. *"Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth"*. Journal of Pediatrics. 2004;144 (5):656-659.
22. Today Study Group. *"Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial"*. Diabetes Care. 2013; 36 (6):1758-1764.
23. Today Study Group. *"Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial"*. Diabetes Care. 2013;36 (6):1735-1741.
24. Today Study Group. *"Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial"*. Diabetes Care. 2013;36 (6):1772-1774.
25. 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"*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97 (3):1020-1031.
26. Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, Hieshima K, Yoshida A, Jinnouchi K, et al. *"Dapagliflozin Reduces Fat Mass without Affecting Muscle Mass in Type 2 Diabetes"*. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2018;25 (6):467-476.

27. 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.
28. 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 and Metabolism. 2015;17 (6):581-590.
29. 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.
30. Sjöström CD, Hashemi M, Sugg J, Ptaszynska A, Johnsson E. *"Dapagliflozin-induced weight loss affects 24-week glycated haemoglobin and blood pressure levels"*. Diabetes Obesity and Metabolism. 2015;17 (8):809-812.
31. 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.
32. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. *"Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2013;24 (2):302-308.
33. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. *"Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes"*. The New England Journal of Medicine. 2019;380 (4):347-357.
34. 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.
35. 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.
36. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. *"Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease"*. The New England Journal of Medicine. 2020;383 (15):1436-1446.
37. European Medicines Agency (EMA). *"European Public Assessment Report (EPAR) of Dapagliflozin"*. 2021.