

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin/Metformin (Synjardy[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 2

*Empagliflozin/Metformin-Kombinationspräparat zur
Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.02.2016

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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schema eines Nephrons mit Lokalisierung der natriumabhängigen Glukosetransporter (SGLT), dem Ausmaß (A) und Mechanismus (B) der Glukoseresorption sowie des Effekts der SGLT-2-Hemmung (C).	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
ATP	Adenosintriphosphat
BÄK	Bundesärztekammer
DPP	Dipeptidylpeptidase
EMA	European Medicines Agency
FDC	Fixkombination
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GLP	Glucagon-like Peptide-1
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonist
GLUT	Glukosetransporter
OAD	Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

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:	Empagliflozin/Metformin <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg Empagliflozin/850 mg Metformin • 12,5 mg Empagliflozin/850 mg Metformin • 5 mg Empagliflozin/1.000 mg Metformin • 12,5 mg Empagliflozin/1.000 mg Metformin
Handelsname:	Synjardy®
ATC-Code:	A10BD20

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 (Empagliflozin/Metformin)	Packungsgröße
11183713	EU/1/15/1003/005	5 mg/850 mg	60 Filmtabletten
11183736	EU/1/15/1003/009	5 mg/850 mg	200 (2x100) Filmtabletten
11183759	EU/1/15/1003/014	5 mg/1.000 mg	60 Filmtabletten
11183765	EU/1/15/1003/018	5 mg/1.000 mg	200 (2x100) Filmtabletten
11183788	EU/1/15/1003/023	12,5 mg/850 mg	60 Filmtabletten
11183794	EU/1/15/1003/027	12,5 mg/850 mg	200 (2x100) Filmtabletten
11183819	EU/1/15/1003/032	12,5 mg/1.000 mg	60 Filmtabletten
11183825	EU/1/15/1003/036	12,5 mg/1.000 mg	200 (2x100) Filmtabletten

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.

Der erhöhte Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist meist die Folge einer erhöhten Insulinresistenz und/oder einer reduzierten Insulinsynthesekapazität der Betazellen. Diese Phänomene, insbesondere die verminderte Insulinsynthese, nehmen im Krankheitsverlauf zu, weshalb Therapie-Eskalationen notwendig sind und die Entwicklung von Antidiabetika mit neuem Wirkmechanismus erforderlich ist (Kellerer und Häring 2011; Matthaei 2013) und Fixkombinationen (FDC) aus Antidiabetika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus an Bedeutung gewinnen.

Synjardy[®] ist eine FDC aus den beiden Wirkstoffen Empagliflozin und Metforminhydrochlorid, die in den in Tabelle 2-2 dargestellten Wirkstärken verfügbar ist.

Empagliflozin

Empagliflozin ist ein Vertreter der natriumabhängigen Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren, einer neuen Klasse oraler Antidiabetika (OAD) (EMA 2015b). Diese weisen einen neuartigen, insulinunabhängigen Mechanismus auf, der die Glukoserückresorption in der Niere beeinflusst (Andrianesis und Doupis 2013; Gerich 2010; Matthaei 2013; Rosenwasser et al. 2013). In der Niere von Gesunden gelangen ca. 180 g Glukose pro Tag durch glomeruläre Filtration in den Primärharn. Aus diesem erfolgt im proximalen Tubulus die Rückresorption der Glukose durch SGLT, die entweder in den Tubuluszellen des S1- und

S2-Abschnitts (SGLT-2) oder des S3-Abschnitts (SGLT-1) lokalisiert sind (Abdul-Ghani und DeFronzo 2008; Gerich 2010). Ungefähr 90 % der im Primärharn vorhandenen Glukose werden durch sekundär aktiven Transport von SGLT-2 in die Tubuluszellen reabsorbiert (Abbildung 2-1A; (Bakris et al. 2009)). Dies ist an einen Influx von Natrium-Ionen entlang eines elektrochemischen Gradienten gekoppelt, der durch eine Na^+/K^+ -ATPase (Adenosintriphosphatase) erzeugt wird (Schritt 1 in Abbildung 2-1B). Anschließend gelangt die Glukose durch erleichterte Diffusion hauptsächlich über den Glukosetransporter-2 (GLUT-2) in das Interstitium und zurück in den Blutkreislauf (Schritt 2 in Abbildung 2-1B; (Bakris et al. 2009)). Diese Rückresorption erfolgt bei Nicht-Diabetikern sehr effektiv, so dass nahezu keine Glukose im abgegebenen Urin enthalten ist (Andrianesis und Doupis 2013; Matthaei 2013; Rosenwasser et al. 2013). Bei Patienten mit T2DM ist die Rückresorptionskapazität für Glukose erhöht, was zu einer verstärkten Rückresorption von Glukose führt und zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels beiträgt (Basile 2011; Gerich 2010; Rahmoune et al. 2005).

Die Wirkung von SGLT-2-Inhibitoren wie Empagliflozin setzt sehr selektiv an den SGLT-2 im S1- und S2-Abschnitt des proximalen Tubulus in der Niere an (Basile 2011; EMA 2015b; Gerich 2010; Rosenwasser et al. 2013). Empagliflozin hat eine 5.000-fach stärkere Selektivität für SGLT-2 im Vergleich zu SGLT-1 und ist damit besonders selektiv (AstraZeneca 2014; EMA 2015b; Janssen-Cilag 2014). Durch die Hemmung der Glukose-Rückresorption durch SGLT-2-Inhibitoren verbleibt ein relevanter Teil der Glukose im Harn (Abbildung 2-1C) und es werden bei Behandlung mit Empagliflozin im Durchschnitt etwa 78 g Glukose täglich mit dem Harn ausgeschieden (EMA 2015b). Empagliflozin führt - unabhängig von der Funktionsfähigkeit der Betazelle sowie der Insulinresistenz - sowohl zu einer postprandialen Blutzuckersenkung als auch zu einer Senkung des Nüchtern-Blutzuckers (EMA 2015b). Weiterhin bewirkt Empagliflozin eine Verbesserung der Betazellfunktion und eine Erhöhung der Insulinsensitivität (Ferrannini et al. 2014). Aufgrund des insulinunabhängigen Mechanismus von SGLT-2-Inhibitoren und weil die Schwelle des Blutzuckerspiegels, ab der Glukose über die Nieren ausgeschieden wird, nur bis in physiologische Bereiche sinkt (Liu et al. 2012), liegt das Hypoglykämierisiko von Empagliflozin auf Placeboniveau, sofern es nicht mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin kombiniert wird (EMA 2015b). Die Empagliflozin-bedingte Glukoseausscheidung geht mit einer Abgabe von täglich bis zu ca. 300 Kilokalorien einher, die einen bei den häufig übergewichtigen T2DM-Patienten gewünschten Gewichtsverlust bedingt (Andrianesis und Doupis 2013; Rosenwasser et al. 2013). Dieser ist zum überwiegenden Teil auf den Verlust von Fettmasse zurückzuführen (Ridderstrale et al. 2014). Die Glukosurie geht mit einer leicht bis mäßig erhöhten Abgabe von Flüssigkeit und Natrium einher, die mit der Senkung des systolischen Blutdrucks in Zusammenhang gebracht werden (Abdul-Ghani et al. 2012). Untersuchungen an Individuen mit genetischem Defekt des SGLT-2 weisen darauf hin, dass chronische Glukosurie keine pathologischen Nebenwirkungen zur Folge hat (Marsenic 2009; Scholl-Bürgi et al. 2004). Bei Typ-2-Diabetikern können aufgrund der durch SGLT-2-Inhibitoren bedingten Glukosurie vermehrt Genitalinfektionen auftreten.

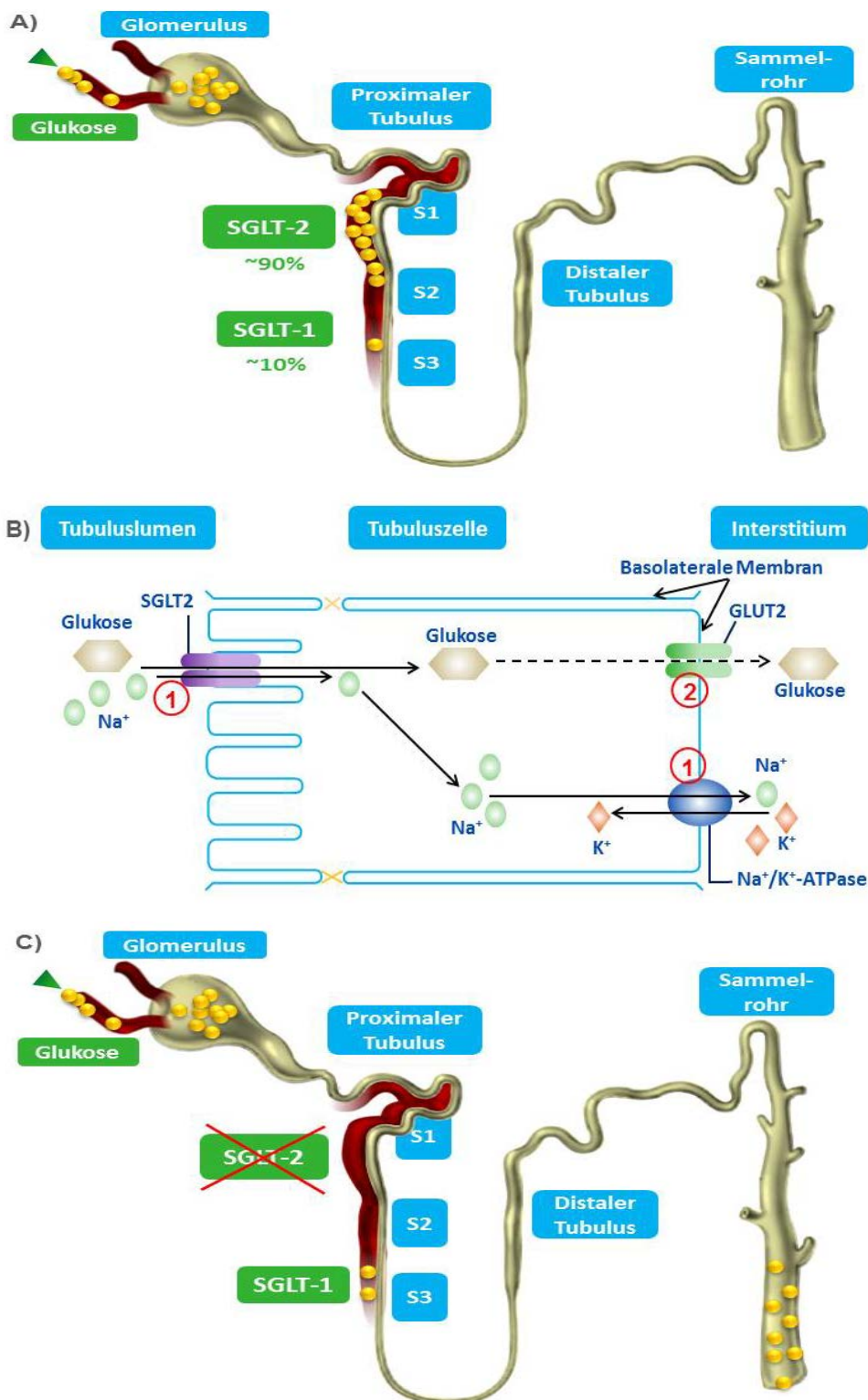


Abbildung 2-1: Schema eines Nephrons mit Lokalisierung der natriumabhängigen Glukosetransporter (SGLT), dem Ausmaß (A) und Mechanismus (B) der Glukoseresorption sowie des Effekts der SGLT-2-Hemmung (C).

Abbildung 2-1A und C verändert nach (Abdul-Ghani und DeFronzo 2008; Gerich 2010; Rahmoune et al. 2005);
Abbildung 2-1B verändert nach (Bakris et al. 2009)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Infektionen des Genitaltrakts waren von leichter bis mittlerer Intensität und sind in der Praxis gut behandelbar (EMA 2015b).

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass Empagliflozin durch einen neuen Mechanismus effektiv und sicher den Blutzucker senkt und sich bei guter Verträglichkeit positiv auf mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Blutdruck, Gewicht) auswirkt und sich durch dieses Wirkungsprofil von konventionellen Antidiabetika unterscheidet und auszeichnet.

Metformin

Metformin ist laut nationaler und internationaler Leitlinien das Antidiabetikum 1. Wahl bei neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern (BÄK et al. 2013; Inzucchi et al. 2015). Metformin verbessert die basale und postprandiale Blutzuckereinstellung durch Senkung der Glukosebildung durch Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber, eine Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur sowie einer Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption (Merck 2014). Auf molekularer Ebene sind diese Wirkungen teilweise auf eine Erhöhung der Transportkapazität der membranständigen Glukosetransporter und eine Stimulation der intrazellulären Glykogensynthese zurückzuführen. Da die Insulinsekretion der Betazellen durch Metformin nicht stimuliert wird, führt die Gabe nicht zu Substanz-bedingten Hypoglykämien. Weiterhin führt Metformin zu einer Verbesserung des Lipidprofils, einer Reduktion der freien Fettsäuren und der Lipidoxidationsrate sowie zu einer mäßigen Gewichtsabnahme oder unverändertem Gewicht (AkdÄ 2009; Bailey 2015; Matthaei et al. 2009; Merck 2014). Eine Meta-Analyse klinischer Studien weist auf keinen Effekt von Metformin auf den Blutdruck hin (Wulffele et al. 2004). Sehr häufige Nebenwirkungen von Metformin bestehen in gastrointestinalen Symptomen. Eine sehr seltene, aber lebensbedrohende Nebenwirkung stellt die Laktatazidose dar (Merck 2014).

Empagliflozin/Metformin-Fixkombination

Die beiden Wirkstoffe Empagliflozin und Metformin verfügen somit über unterschiedliche Wirkmechanismen, weshalb sie für ein Kombinationspräparat besonders geeignet sind. Neben dem additiven Effekt bei der Blutzuckerkontrolle bei fehlendem substanzeigenen Hypoglykämierisiko führt diese üblicherweise gut verträgliche Kombination zu Verbesserungen bei kardiovaskulären Risikofaktoren (Körpergewicht, Blutdruck) (EMA 2015a).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Andere bereits in Deutschland zugelassene Antidiabetika lassen sich folgenden Substanzklassen zuordnen:

- Sulfonylharnstoffe und Glinide
- DPP-4-Inhibitoren
- Glitazone
- Alpha-Glucosidase-Hemmer
- GLP-1-Rezeptoragonisten
- Insuline.

Ihr Wirkmechanismus wird im Folgenden beschrieben.

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe (z.B. Glimepirid und Glibenclamid) und Glinide (Nateglinid, Repaglinid) stimulieren die Sekretion von Insulin durch einen substanzspezifischen Hemmmechanismus der ATP-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen. Infolgedessen kommt es zur Öffnung von Kalziumkanälen. Die dadurch ins Zellinnere gelangenden Kalziumionen fördern die Anlagerung und Fusion der insulinhaltigen Vesikel an die bzw. mit der Plasmamembran und die Sekretion des Insulins (Novartis Pharma 2014; Novo Nordisk 2015a; Sanofi 2013; TEVA 2013). Dieser beta-zytotope, funktionstüchtige Betazellen erfordernde Effekt tritt dosisabhängig sowohl bei Hyper- als auch bei Normo- und Hypoglykämie ein (Gallwitz et al. 2011). Aufgrund der Glukosespiegel-unabhängigen Wirkweise kommt es zu hypoglykämischen Ereignissen, deren Auftreten als häufig (Glibenclamid, Nateglinid, Repaglinid) oder selten (Glimepirid) klassifiziert ist (AbZ-Pharma 2014; AkdÄ 2009; Novartis Pharma 2014; Novo Nordisk 2015a; Sanofi 2013). Weitere gelegentliche bis häufige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen und Durchfall) (AbZ-Pharma 2014; Novartis Pharma 2014; Novo Nordisk 2015a). Positive Effekte auf den Blutdruck sind für Sulfonylharnstoffe nicht beschrieben (UKPDS 1998; Zhang et al. 2013).

DPP-4-Inhibitoren

Die DPP-4-Inhibitoren hemmen das Enzym DPP-4, ein geschwindigkeitsbestimmendes Schlüsselenzym für den Abbau der Inkretinhormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1) und glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). GLP-1 und GIP haben Plasmahalbwertszeiten von lediglich 1-2 Minuten bzw. 4 Minuten (Zettl et al. 2010). Durch DPP-4-Hemmung

werden die endogenen Konzentrationen dieser Peptide erhöht und damit deren Wirkung, insbesondere die des GLP-1, verstärkt (Matthaei et al. 2009). GLP-1 stimuliert nur unter Hyperglykämiebedingungen die Insulinsekretion der Betazellen und hemmt die Glukagonsekretion der Alphazellen, was eine Reduktion der hepatischen Glukosebildung und -ausschüttung bewirkt. Somit ist die Blutzuckersenkung durch DPP-4-Inhibitoren auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen (Gallwitz et al. 2011). Hinsichtlich des molekularen Mechanismus wird davon ausgegangen, dass der in der Plasmamembran gelegene GLP-1-Rezeptor nach GLP-1-Bindung über die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat eine Aktivierung des Kalziumkanals bewirkt. Der resultierende Kalziuminflux fördert die Anlagerung und Fusion von insulinhaltigen Vesikeln an die bzw. mit der Plasmamembran und die Insulinabgabe (Zettl et al. 2010). Durch die Abhängigkeit dieser Reaktionskaskade von der Glukoseanwesenheit besteht kein substanz eigenes Hypoglykämierisiko bei DPP-4-Inhibitoren (Gerich 2013). In klinischen Studien kam es nur bei Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien (Boehringer Ingelheim 2015). DPP-4-Inhibitoren zeichnen sich durch eine Verbesserung der Betazellfunktion aus, senken sowohl den basalen als auch postprandialen Blutzucker, sind gewichtsneutral oder leicht gewichtsenkend und haben keinen Effekt auf den Blutdruck (Boehringer Ingelheim 2015; Monami et al. 2013; MSD Sharp & Dohme 2015). Verschiedene DPP-4-Inhibitoren weisen etwas differierende Nebenwirkungsprofile auf, wobei es sich überwiegend um nur gelegentlich oder seltener auftretende Nebenwirkungen handelt (AstraZeneca 2015c; Boehringer Ingelheim 2015; MSD Sharp & Dohme 2015).

Glitazone

Pioglitazon bindet an den im Zellkern befindlichen peroxisome proliferator activated receptor- γ und seine Wirkung ist vermutlich auf die Aktivierung verschiedener Gene zurückzuführen. Die Anwendung von Pioglitazon führt im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen. Weiterhin kommt es zu einer Reduktion der Glukoseproduktion in der Leber (Takeda Pharma 2014). Eine Steigerung der Insulinsekretion erfolgt nicht. Eine erhöhte Hypoglykämierate tritt bei Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf (Takeda Pharma 2014). Pioglitazon führt häufig zu einer Gewichtszunahme sowie zu einer leichten Blutdrucksenkung (AkdÄ 2009; Erdmann et al. 2007). Häufige Nebenwirkungen von Pioglitazon sind Infektionen der oberen Atemwege, Hypästhesie, Sehstörungen und Knochenbrüche (Takeda Pharma 2014).

Alpha-Glucosidase-Hemmer

Alpha-Glucosidase-Hemmer sind Enzyminhibitoren, die die Aufspaltung von Di-, Oligo- und Polysacchariden in Monosaccharide im Darm vermindern. Da nur Monosaccharide leicht aus dem Darm aufgenommen werden und ins Blut gelangen können, verzögert sich die Aufnahme der Glukose deutlich und ein Teil der mit der Nahrung aufgenommenen Mehrfachzucker

verbleibt im Darm. Der postprandiale Blutzuckeranstieg und die Menge der aufgenommenen Glukose werden hierdurch reduziert. Alpha-Glucosidase-Hemmer bewirken keine Stimulation der Insulinsekretion der Betazellen, wodurch kein erhöhtes Hypoglykämierisiko vorhanden ist (Bayer 2014; Matthaei et al. 2009; Rosak und Mertes 2012). Des Weiteren sind Alpha-Glucosidase-Hemmer gewichtsneutral oder gewichtssenkend sowie blutdrucksenkend (Rosak und Mertes 2012). Als Folge des Wirkmechanismus treten als Nebenwirkungen Flatulenz (sehr häufig), Durchfall und gastrointestinale sowie abdominale Schmerzen (häufig) und Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen und Leberenzymanstieg (gelegentlich) auf (Bayer 2014).

GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretin-Mimetika)

Die subkutan zu injizierenden Inkretin-Mimetika sind Peptide, die an den Rezeptor für glucagon-like peptide-1 binden und ihn aktivieren. GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) entfalten ihre Wirkung über zyklisches Adenosinmonophosphat und intrazelluläre Signalkaskaden, an deren Ende die glukoseabhängige Förderung der Insulinsekretion der Betazellen steht, wie dies bereits oben für die DPP-4-Inhibitoren beschrieben wurde. Gleichzeitig hemmen auch die GLP-1-RA die Glukagonsekretion. Durch diese Effekte kommt es sowohl zu einer postprandialen Blutzuckersenkung als auch zu einer Senkung des Nüchternblutzuckers. Weitere positive Effekte der GLP-1-RA bestehen in einem verminderten Hungergefühl und einer verlangsamten Magenentleerung, mit der eine verlangsamte Glukoseresorption und Gewichtsabnahme einhergeht (AstraZeneca 2015a, 2015b; Novo Nordisk 2015b). Weiterhin bewirken GLP-1-RA eine Blutdrucksenkung (Sulistio et al. 2009). Die bei den zugelassenen Kombinationstherapien der GLP-1-RA mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder/und Glitazonen im Vergleich zu Placebo vermehrt auftretenden Hypoglykämien werden aufgrund der Glukoseabhängigkeit der Insulinfreisetzung durch GLP-1-RA vor allem diesen OAD bzw. einem additiven Effekt zugeschrieben. Gemeinsam ist den GLP-1-RA (Exenatide, Liraglutid, Albiglutid und Dulaglutid) das sehr häufige Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Durchfall) (AstraZeneca 2015a, 2015b; GlaxoSmithKline 2014; Lilly 2014; Novo Nordisk 2015b).

Insuline

In Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik senken Insuline unterschiedlich schnell und lang den Blutzucker (Bretzel 2011). Die Dosierung erfolgt aufgrund der individuellen Stoffwechselsituation und Lebensweise der Patienten. Der Patient muss angewiesen werden, die verordnete Insulinmenge, den Abstand von Injektionen und Einnahme von Mahlzeit, Diätvorschriften und tägliche körperliche Aktivität gewissenhaft einzuhalten und nicht eigenmächtig zu verändern (Lilly Deutschland 2015). Die Patienten, die ihre Therapieregime selbst steuern, müssen eine aufwändige standardisierte Schulung durch eigens dafür ausgebildetes Personal erhalten (AkdÄ 2009; Matthaei et al. 2009). Alle Insuline wirken unabhängig von der

Blutzuckerkonzentration und bergen damit ein hohes Risiko für Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien (Lilly Deutschland 2015; Matthaai et al. 2009). Zudem führen Insuline zu einer bei Typ-2-Diabetikern unerwünschten Gewichtszunahme (AkdÄ 2009; Matthaai et al. 2009).

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Andere in Deutschland zugelassene Antidiabetika bewirken somit die Blutzuckersenkung, indem sie die Insulinsensitivität erhöhen (Pioglitazon), die Insulinsekretion steigern (Sulfonylharnstoffe, Glinide), den Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden hemmen und damit die Resorption von Glukose reduzieren (Alpha-Glucosidase-Hemmer) oder glukoseabhängig die Insulinsekretion steigern und die Glukagonsekretion reduzieren (DPP-4-Inhibitoren). Alternativ zu den genannten OAD können kurz- oder langwirksame GLP-1-Rezeptoragonisten zum Einsatz kommen, die in Abhängigkeit von der Blutzuckerkonzentration die Insulinsekretion fördern und gleichzeitig die Glukagonsekretion hemmen, sowie kurz-, intermediär- oder langwirkende Insuline.

Die Entwicklung von Antidiabetika mit neuem Wirkmechanismen eröffnet die Möglichkeit zur Kombination von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkstoffmechanismen in einer Tablette. Aufgrund des progredienten Verlaufs des T2DM und erforderlicher Therapieintensivierungen (Zwei-/Mehrfachtherapien) wird Fixkombinationen eine zunehmend größere Bedeutung zukommen. Im Vergleich zu einzeln eingenommenen Tabletten bietet die Verwendung einer FDC Vorteile in Hinblick auf die Verminderung der Anzahl der einzunehmenden Tabletten, die Vereinfachung der Anwendung und eine höhere Einnahmehemlichkeit für den Patienten (Bailey und Day 2009).

Damit bietet die neu eingeführte Empagliflozin/Metformin-FDC eine für Patienten sehr nützliche neue Therapieoption und erweitert das Angebot der zur Behandlung von T2DM zur Verfügung stehenden Therapeutika.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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>Synjardy ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt</p> <p><u>Zweifachtherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. 	Nein	27.05.2015	A
<p><u>Dreifachtherapie und Add-on-Therapie zu Insulin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der SmPC für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen). 	Nein	27.05.2015	B1/B2
Quelle: (EMA 2015c)			
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wird gesondert in den Modulen 3C und 4C beschrieben.</p> <p>SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)</p>			

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

Die Zulassung von Synjardy erfolgte durch ein zentrales Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) am 27.05.2015. Details zum Zulassungsprozess sowie im Zuge des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zulassungsverfahrens erstellte Dokumente sind auf der Internetseite der EMA einsehbar (EMA 2015a, 2015c).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Internetseite der EMA sowie der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) entnommen.

Für die Beschreibung der Wirkmechanismen in Deutschland zugelassener Antidiabetika wurden die entsprechenden Fachinformationen, nationale Leitlinien, medizinische Übersichtsartikel zu einzelnen Substanzklassen, Publikationen aus einschlägigen Fachzeitschriften, die mittels Stichwortsuche in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert wurden, sowie Artikel aus einem aktuellen Lehrbuch über Diabetes verwendet.

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. Abdul-Ghani M. A. und DeFronzo R. A. 2008. *Inhibition of renal glucose reabsorption: A novel strategy for achieving glucose control in Type 2 diabetes mellitus*. *Endocrine Practice* 14 (6), S. 782–790.
2. Abdul-Ghani M. A., Norton L. und DeFronzo R. A. 2012. *Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus*. *Current Diabetes Reports* 12 (3), S. 230–238.
3. AbZ-Pharma 2014. *Fachinformation Glibenclamid® AbZ 1,75 mg 3,5 mg Tabletten: November 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
4. AkdÄ 2009. *Diabetes mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*, 2. Aufl. Sonderheft 1. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>, abgerufen am: 28.05.2014.
5. Andrianesis V. und Doupis J. 2013. *The role of kidney in glucose homeostasis - SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment*. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 6 (5), S. 1–21.
6. AstraZeneca 2014. *Fachinformation Forxiga® 5mg/10mg Filmtabletten: Oktober 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
7. AstraZeneca 2015a. *Fachinformation Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen: Januar 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
8. AstraZeneca 2015b. *Fachinformation BYETTA® 5 µg / 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen: Januar 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
9. AstraZeneca 2015c. *Fachinformation Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
10. Bailey C. J. 2015. *The Current Drug Treatment Landscape for Diabetes and Perspectives for the Future*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 98 (2), S. 170–184.
11. Bailey C. J. und Day C. 2009. *Fixed-dose single tablet antidiabetic combinations*. *Diabetes, obesity & metabolism* 11 (6), S. 527–533.
12. BÄK, KBV und AWMF 2013. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 4*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>, abgerufen am: 21.07.2015.
13. Bakris G. L., Fonseca V., Sharma K. und Wright E. M. 2009. *Renal sodium–glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications*. *Kidney International* 75 (12), S. 1272–1277.

14. Basile J. 2011. *A New Approach to Glucose Control in Type 2 Diabetes: The Role of Kidney Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibition*. Postgraduate Medicine 123 (4), S. 38–45.
15. Bayer 2014. *Fachinformation Glucobay® 50 mg / 100 mg Tabletten: Oktober 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
16. Boehringer Ingelheim 2015. *Annex I Summary of Product Characteristics: Trajenta 5 mg film-coated tablets*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf, abgerufen am: 24.08.2015.
17. Bretzel R. G. 2011. *Behandlung mit Insulin*, in: Häring H.-U. et al. (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 192–211.
18. EMA 2015a. *Assessment Report Synjardy*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003770/WC500188001.pdf, abgerufen am: 23.12.2015.
19. EMA 2015b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance: Dezember 2015*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf, abgerufen am: 15.12.2015.
20. EMA 2015c. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Synjardy: November 2015*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf, abgerufen am: 23.12.2015.
21. Erdmann E., Dormandy J. A., Wilcox R., Massi-Benedetti M. und Charbonnel B. 2007. *PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study*. Vascular Health and Risk Management 3 (4), S. 355–370.
22. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al. 2014. *Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients*. Journal of Clinical Investigation 124 (2), S. 499–508.
23. Gallwitz B., Joost H. G., Klein H. H. und Matthaei S. 2011. *Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen*, in: Häring H.-U. et al. (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 167–173.
24. Gerich J. E. 2010. *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications*. Diabetic Medicine 27 (2), S. 136–142.
25. Gerich J. E. 2013. *Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies*. International Journal of General Medicine 2013 (6), S. 877–895.
26. GlaxoSmithKline 2014. *Fachinformation Eperzan® 30 mg 50mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
27. Inzucchi S. E., Bergenstal R., Buse J. B. et al. 2015. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care 38 (1), S. 140–149.

28. Janssen-Cilag 2014. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Invokana: November 2014*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf, abgerufen am: 28.07.2015.
29. Kellerer M. und Häring H.-U. 2011. *Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes*, in: Häring H.-U. et al. (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 73–75.
30. Lilly 2014. *Fachinformation Trulicity® 0,75 mg 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: November 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
31. Lilly Deutschland 2015. *Fachinformation Huminsulin® 100 IE/ml Injektionslösung in Durchstechflasche/ Patrone/ KwikPen: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
32. Liu J. J., Lee T. und DeFronzo R. A. 2012. *Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans?* *Diabetes* 61 (9), S. 2199–2204.
33. Marsenic O. 2009. *Glucose Control by the Kidney: An Emerging Target in Diabetes*. *American Journal of Kidney Diseases* 53 (5), S. 875–883.
34. Matthaei S. 2013. *Dapagliflozin - orales Antidiabetikum zur insulinunabhängigen Kontrolle des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes*. *Thieme Drug Report* 2013 (15), S. 4–14.
35. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2009. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009 (4), S. 32–64.
36. Merck 2014. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
37. Monami M., Ahrén B., Dicembrini I. und Mannucci E. 2013. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15 (2), S. 112–120.
38. MSD Sharp & Dohme 2015. *Fachinformation Januvia® 25/50/100mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
39. Novartis Pharma 2014. *Fachinformation STARLIX® 60 mg Filmtabletten, STARLIX® 120 mg Filmtabletten: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
40. Novo Nordisk 2015a. *Fachinformation NovoNorm® 0,5mg/ 1mg/ 2 mg Tabletten: Januar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
41. Novo Nordisk 2015b. *Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: September 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
42. Rahmoune H., Thompson P. W., Ward J. M., Smith C. D., Hong G. und Brown J. 2005. *Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes*. *Diabetes* 54 (12), S. 3427–3434.
43. Ridderstrale M., Andersen K. R., Zeller C., Kim G., Woerle H. J. und Broedl U. 2014. *Supplement to: Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2 (9), S. 691–700 – supplementary material.

44. Rosak C. und Mertes G. 2012. *Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations*. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity 2012 (5), S. 357–367.
45. Rosenwasser R. F., Sultan S., Sutton D., Choksi R. und Epstein B. J. 2013. *SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes*. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity 2013 (6), S. 453–467.
46. Sanofi 2013. *Fachinformation Amaryl® 1 mg/ 2mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6mg Tabletten: Oktober 2013*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007730>, abgerufen am: 23.11.2015.
47. Scholl-Bürgi S., Santer R. und Ehrich J. H. H. 2004. *Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history*. Nephrology, Dialysis, Transplantation 19 (9), S. 2394–2396.
48. Sulistio M., Carothers C., Mangat M., Lujan M., Oliveros R. und Chilton R. 2009. *GLP-1 Agonist-based Therapies: An Emerging New Class of Antidiabetic Drug With Potential Cardioprotective Effects*. Current Atherosclerosis Reports 11 (2), S. 93–99.
49. Takeda Pharma 2014. *Fachinformation Actos® 15 mg Tabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
50. TEVA 2013. *Fachinformation Glimpirid-Teva® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg Tabletten: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
51. UKPDS 1998. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 352 (9131), S. 837–853.
52. Wulffele M. G., Kooy A., Zeeuw D. de, Stehouwer C. D. A. und Gansevoort R. T. 2004. *The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. Journal of Internal Medicine 256 (1), S. 1–14.
53. Zettl H., Schubert-Zsilavec M. und Steinhilber D. 2010. *Medicinal Chemistry of Incretin Mimetics and DPP-4 Inhibitors*. ChemMedChem 5 (2), S. 179–185.
54. Zhang F., Xiang H., Fan Y. et al. 2013. *The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Endocrine 44 (3), S. 648–658.