

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.05.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CrCl	Kreatinin-Clearance
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DMP	Disease-Management-Programm
DKA	Diabetische Ketoazidose
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDC	Fixkombination (Fixed Dose Combination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-Like Peptide-1
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
HTA	Health Technology Assessment
OAD	orales Antidiabetikum
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2
SH	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Andreas Henschel
Position:	Head of Center of Excellence HTA
Adresse:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein
Telefon:	+49 (6132) 77-99866
Fax:	+49 (6132) 72-99866
E-Mail:	andreas.henschel@boehringer-ingelheim.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Empagliflozin/Linagliptin <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg Empagliflozin/5 mg Linagliptin • 25 mg Empagliflozin/5 mg Linagliptin
Handelsname:	Glyxambi®
ATC-Code:	A10BD19

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Glyxambi® ist eine einmal täglich einzunehmende Fixkombination (FDC) von Empagliflozin und Linagliptin, zwei oralen Antidiabetika (OAD) mit komplementären Wirkmechanismen.

Empagliflozin hemmt selektiv den natriumabhängigen Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2), durch den normalerweise der Großteil der durch die glomeruläre Filtration in den Primärharn gelangte Glucose aktiv in den Blutkreislauf zurück resorbiert wird. Somit verbleibt die Glukose im Harn und wird ausgeschieden, was zu einer Senkung des Blutzuckers führt. Aufgrund der selektiven Hemmung bleibt der Blutzucker im physiologischen Bereich.

Linagliptin hemmt das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4), was den Abbau der Inkretine Glukagon-Like Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) reduziert. GLP-1 stimuliert nur unter Hyperglykämiebedingungen die Insulinsekretion der Betazellen. Zugleich hemmt es die Glukagonsekretion der Alphazellen, was eine Reduktion der hepatischen Glukosebildung und -ausschüttung bewirkt. Durch die Hemmung von DPP-4 erhöht sich daher die blutzuckerabhängige Freisetzung von Insulin und die von Glukagon wird gesenkt.

Bedingt durch ihre Wirkmechanismen haben Empagliflozin und Linagliptin beide kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko.

Andere gebräuchliche Wirkstoffklassen, die als OAD eingesetzt werden, bewirken eine Blutzuckersenkung bei Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) indem sie die Insulinsensitivität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erhöhen (Metformin, Pioglitazon) oder die Insulinsekretion steigern (Sulfonylharnstoffe, Glinide). Neben diesen OAD kommen zu injizierende GLP-1-Analoga zum Einsatz, die als Inkretin-Mimetika wirken (d.h. glukoseabhängig die Insulinsekretion fördern) sowie kurz-, intermediär- oder langwirkende Insuline. Insuline erhöhen das Körpergewicht wie auch das Risiko für Hypoglykämien, und bedeuten sowohl für den Arzt als auch den Patienten einen hohen Behandlungsaufwand.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Glyxambi [®] , eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus:		
<ul style="list-style-type: none"> zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen 	11.11.2016	A1-3
<ul style="list-style-type: none"> wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird. 	entfällt, da Linagliptin in Deutschland nicht verfügbar ist	-
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Empagliflozin/Linagliptin + Metformin	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^b oder Humaninsulin + Liraglutid ^b oder Humaninsulin ^c
A2	Empagliflozin/Linagliptin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^b oder Humaninsulin + Liraglutid ^b oder Humaninsulin ^c
A3	Empagliflozin/Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^b oder Humaninsulin + Liraglutid ^b oder Humaninsulin ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung c: Wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In einem Änderungsschreiben vom 24.11.2017 (Beratungsanforderung 2016-B-046) legte der G-BA die ZVT wie in Tabelle 1-7 dargestellt fest. Der G-BA hat darin vier verschiedene Vergleichstherapien benannt, darunter die Kombination von jeweils Empagliflozin bzw. Liraglutid mit Humaninsulin explizit für Patienten mit manifesten kardiovaskulären Begleiterkrankungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß den Leitlinien zur Behandlung des T2DM gilt es, die Therapie unter Berücksichtigung relevanter Faktoren wie beispielsweise Begleiterkrankungen und Begleitmedikation, dem Anwendungs- und Sicherheitsprofil der Arzneistoffe, sowie der Lebenssituation, patientenindividuell anzupassen, um einen bestmöglichen Behandlungserfolg für den einzelnen Patienten zu erzielen. Dies gilt in ganz besonderem Maße für Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Entsprechend haben auch für diese alle vier vom G-BA beschriebenen ZVT ihre Berechtigung; sie kommen jedoch immer, in Übereinstimmung mit den Leitlinien, nach einer individuell getroffenen Entscheidung bei jeweils unterschiedlichen Patienten zur Anwendung.

Dem Vorschlag des G-BA zur ZVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Nutzen der FDC Empagliflozin/Linagliptin gilt im Rahmen der erteilten europäischen Zulassung, die ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis bescheinigte, für die im Dossier beschriebene Patientenpopulation als belegt.

Es konnten keine geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich der FDC Empagliflozin/Linagliptin gegen die ZVT identifiziert werden. Demzufolge sind keine Studienergebnisse in Modul 4.3 des Dossiers dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Empagliflozin/Linagliptin + Metformin	ja
A2	Empagliflozin/Linagliptin + Sulfonylharnstoff	ja
A3	Empagliflozin/Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Als unterstützende Evidenz zum Zusatznutzen der FDC Empagliflozin/Linagliptin wurden die zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studien 1275.9 und 1275.10 sowie die jeweiligen kardiovaskulären Outcome-Studien beider Einzelsubstanzen, 1218.22 (CARMELINA) und 1218.74 (CAROLINA) für Linagliptin und 1245.25 (EMPA-REG OUTCOME) für Empagliflozin, herangezogen.

Wirksamkeit der FDC Empagliflozin/Linagliptin

Die blutzuckersenkende Wirksamkeit der FDC Empagliflozin/Linagliptin wurde in den Zulassungsstudien nachgewiesen. Sowohl die Addition von Linagliptin zu Empagliflozin + Metformin als auch die von Empagliflozin zu Linagliptin + Metformin führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten HbA1c-Reduktion nach 24 Wochen. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle zeigte sich in beiden Studien mit in etwa doppelt so hohen Responder-Raten (Patienten mit HbA1c <7 % nach 24 Wochen). Hinsichtlich des Körpergewichts kam es in der Studie 1275.9 (Add-on von Empagliflozin) zu einer statistisch signifikanten Reduktion; in Studie 1245.10 (Add-on von Linagliptin) war der Effekt neutral.

Sicherheit der FDC Empagliflozin/Linagliptin

Die FDC Empagliflozin/Linagliptin zeigt ein günstiges Sicherheitsprofil, das gemäß der Fachinformation von Glyxambi[®] mit den Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen übereinstimmt. In den Zulassungsstudien waren die Gesamtraten an UE, SUE und UE die zu vorzeitigem Therapieabbruch führten im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Empagliflozin und Linagliptin bei Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Komorbidität

Bei der Eskalation der Therapie von Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Komorbidität ist die kardiovaskuläre Sicherheit der zusätzlichen Therapie sowie idealerweise die Reduktion des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen von entscheidender Bedeutung. Die Art der kardiovaskulären Vorerkrankungen sowie sonstige Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen, persönliche Lebensumstände und das Anwendungs- und Sicherheitsprofil der verschiedenen Arzneistoffe sind in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Gerade bei dieser besonders vulnerablen Patientenpopulation muss diese immer patientenindividuell angepasst werden, um den bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen.

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Empagliflozin und Linagliptin wurde in großen randomisierten kardiovaskulären Outcome-Studien für diese Patientenpopulation nachgewiesen: Zwei Placebo-kontrollierte Studien, in denen Empagliflozin bzw. Linagliptin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jeweils als Add-on Therapie zusätzlich zu Standard of Care gegeben wurden (EMPA-REG OUTCOME und CARMELINA), sowie eine aktiv kontrollierte Studie mit Linagliptin versus Sulfonylharnstoff (CAROLINA). Empagliflozin senkte darüber hinaus signifikant das Risiko für kardiovaskulären Tod, Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und zeigte eine positive Wirkung auf Nierenendpunkte. Linagliptin zeigte günstige Effekte auf die Progression der Albuminurie.

Basierend auf den Ergebnissen der EMPA-REG OUTCOME Studie hat der G-BA für Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Komorbidität einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel sowie weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren festgestellt.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt explizit die Zweifachkombination Metformin + Empagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität und benennt die Kombination von Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor und einem SGLT-2-Inhibitor als effektive, sichere Dreifachkombination. Auch im DMP Diabetes mellitus Typ 2 wird Empagliflozin für die kardiovaskuläre Risikopopulation empfohlen.

Demzufolge sollte Empagliflozin bei Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Komorbidität, die eine orale antidiabetische Zweifachtherapie erhalten, bereits Bestandteil dieser Therapie sein. Benötigen nun diese Patienten für ihre glykämische Kontrolle eine weitere Therapieeskalation, stellt Linagliptin aufgrund seines günstigen Sicherheitsprofils und der nachgewiesenen kardiovaskulären Sicherheit eine vorteilhafte Option dar. Die Gabe der FDC Empagliflozin/Linagliptin ermöglicht diese Eskalation unter Beibehaltung der bisherigen Empagliflozindosis. Der Patient kann ohne erhöhte Risiken von Gewichtszunahme und Hypoglykämien weiter mit OAD behandelt werden und muss keine Injektionstherapie beginnen. Zudem bleibt die Gesamtzahl der einzunehmenden Tabletten gleich, was die Therapietreue unterstützen kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) steht eine Kombination zweier etablierter OAD mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Verfügung, die sich folgendermaßen charakterisieren lässt:

- Klinisch relevante blutzuckersenkende Wirksamkeit beider Einzelkomponenten, sowie klinisch relevante zusätzliche blutzuckersenkende Wirksamkeit bei Patienten, die mit einer Zweierkombination aus Metformin und einer der beiden Komponenten keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen
- Günstiges Sicherheitsprofil, dass dem der beiden Einzelsubstanzen entspricht
- Im Hinblick auf Veränderung des Körpergewichts neutral (Linagliptin) bzw. vorteilhaft (Empagliflozin)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nachgewiesene kardiovaskuläre Sicherheit der Einzelsubstanzen, mit günstigen Effekten auf Gesamtmortalität, kardiovaskulären Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie renale Endpunkte
- Compliance-fördernde Einnahme einer Tablette mit einmal täglicher, oraler Gabe

Die FDC Empagliflozin/Linagliptin bedient einen in aktuellen Therapieleitlinien beschriebenen therapeutischen Bedarf bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter 2 OAD. Patienten, die bereits Empagliflozin (+ Metformin) bekommen und vor dem nächsten Eskalationsschritt stehen, können mit einer oralen Dreifachkombination aus Metformin + FDC Empagliflozin/Linagliptin behandelt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen gemäß Leitlinien eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist, die mit einer Insulintherapie vorerst nicht einverstanden sind oder bei denen die Insulintherapie aus anderen Gründen hinausgezögert werden soll. Die Vorteile einer Eskalation mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin (+ Metformin) gegenüber Humaninsulin sind, dass von ihr kein intrinsisches Hypoglykämierisiko ausgeht, sie keine negativen Effekte auf das Körpergewicht hat und dass sie die Fortsetzung einer oralen antidiabetischen Therapie ermöglicht.

Basierend auf den dargelegten Effekten einer Therapie mit der FDC Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®), ihren Vorteilen im Vergleich zu der Humaninsulin-basierten ZVT (Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin, Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin allein) und in Abwesenheit von direkt vergleichenden Studien wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß europäischer Zulassung ist Glyxambi® indiziert bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monosubstanzen von Glyxambi® zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, oder wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird. Linagliptin ist als Monosubstanz in Deutschland nicht verfügbar. Daher ist sowohl die freie Kombination von Empagliflozin und Linagliptin als auch die Kombination von Linagliptin mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff im deutschen Versorgungsalltag nicht möglich und wird im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet.

Damit verbleiben als zulassungskonforme, für den deutschen Versorgungsalltag relevante Zielpopulation Patienten, die bereits mit Empagliflozin und Metformin und/oder Sulfonylharnstoff behandelt werden und deren Blutzucker mit diesen Kombinationen nicht ausreichend kontrolliert ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Behandlung des T2DM beinhaltet die Kontrolle des Blutzuckerspiegels, bei möglichst geringen Nebenwirkungen, sowie die Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen. Da es sich um eine chronische, progrediente Erkrankung handelt, ist für die meisten Patienten im Verlauf eine Therapieeskalation erforderlich, die zunächst eine Kombination von bis zu 3 OADs vorsieht ehe sie in eine Injektionstherapie mit GLP-1-Analoga oder Insulin mündet. Insuline sollten wegen ihrer Nachteile so spät wie möglich eingesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Kombination von Antidiabetika spielen neben den substanzspezifischen Eigenschaften die Komorbiditäten des Patienten eine Rolle, sodass sich bei leitliniengerechter Eskalation der Therapie stets eine individuell auf den Patienten abgestimmte optimale Kombination ergibt. Gemäß den internationalen und nationalen Leitlinien ist das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung ein primäres Kriterium für die Therapieentscheidung. Für diese Patienten empfehlen die Leitlinien Antidiabetika mit belegtem kardiovaskulärem Nutzen (GLP1-Agonisten oder SGLT-2-Inhibitor) zusätzlich zu Metformin: bei bestehender atherosklerotischer Erkrankung einen SGLT-2-Inhibitor (insbesondere Empagliflozin) oder GLP1-Agonisten (insbesondere Liraglutid), bei Herzinsuffizienz oder chronischer Niereninsuffizienz Empagliflozin oder Canagliflozin, soweit die Nierenfunktion dieses zulässt.

Die DDG empfiehlt explizit die Zweifachkombination Metformin + Empagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität. Sie benennt weiterhin die Kombination von Metformin mit einem DPP-4 Inhibitor und einem SGLT-2-Inhibitor als effektive, sichere Dreifachkombination. In komplizierten Therapiesituationen (Komedikation für Begleiterkrankungen) wird der Einsatz von Kombinationspräparaten als sinnvolle Strategie zur Vereinfachung der Therapie für den Patienten beschrieben.

Glyxambi® deckt als Kombination zweier effektiver Wirkstoffe bei günstigem Nebenwirkungsprofil den therapeutischen Bedarf bei Patienten, deren Blutzucker mit Empagliflozin und Metformin oder Sulfonylharnstoff unzureichend kontrolliert ist und im nächsten Eskalationsschritt mit einem dritten modernen OAD (i.e. DPP-4-Inhibitor) behandelt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Empagliflozin/Linagliptin + Metformin	38.995–40.993
A2	Empagliflozin/Linagliptin + Sulfonylharnstoff	644–671
A3	Empagliflozin/Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	2.485–2.930

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A1	Empagliflozin/Linagliptin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	38.995–40.993
A2	Empagliflozin/Linagliptin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	644–671
A3	Empagliflozin/Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	2.485–2.930
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A1	Empagliflozin/ Linagliptin + Metformin	1.225,47 – 1.270,51	47.787.202,65 – 52.082.016,43
A2	Empagliflozin/ Linagliptin + Sulfonylharnstoff	1.192,82 – 1.330,79	768.176,08 – 892.960,09
A3	Empagliflozin/ Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	1.251,26 – 1.434,27	3.109.381,10 – 4.202.411,10

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
51.664.759,83 – 57.177.387,62

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A1	Empagliflozin/ Linagliptin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin den Blutzucker nicht ausreichend senken	1.225,47 – 1.270,51	47.787.202,65 – 52.082.016,43
A2	Empagliflozin/ Linagliptin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin den Blutzucker nicht ausreichend senken	1.192,82 – 1.330,79	768.176,08 – 892.960,09
A3	Empagliflozin/ Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin den Blutzucker nicht ausreichend senken	1.251,26 – 1.434,27	3.109.381,10 – 4.202.411,10

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
51.664.759,83 - 57.177.387,62

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Empagliflozin/ Linagliptin + Metformin oder + Sulfonylharnstoff, oder + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin und/oder	662,11 – 1.437,15	27.464.322,80 – 63.123.939,45
		Humaninsulin + Empagliflozin ^b		1.262,60 – 1.992,60	16.922.627,80 – 40.252.512,60
		Humaninsulin + Liraglutid ^b	Sulfonylharnstoff und Empagliflozin den Blutzucker nicht ausreichend senken	2.018,36 – 3.402,78	27.052.079,08 – 68.739.558,78
		Humaninsulin ^c		603,67 – 1.333,67	388.763,48 – 894.892,57
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung c: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

In der Fach- und Gebrauchsinformation von FDC Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) werden keine spezifischen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten. Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels wie im Folgenden auszugsweise zitiert:

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 Filmtablette Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich.

Bei Patienten, die diese Anfangsdosis vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 1 Filmtablette Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich erhöht werden.

Bei Anwendung von Glyxambi in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Die Metformin-Dosis sollte beibehalten werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine Nierenfunktionsstörung zu einer reduzierten blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Empagliflozin. Deshalb wird die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.

- Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 60 ml/min nicht erforderlich.
- Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Glyxambi begonnen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Patienten, die Glyxambi vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min fällt, sollte die Glyxambi-Dosis auf 10 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden.
- Die Behandlung sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden.
- Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten sollte Glyxambi nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist begrenzt. Daher wird die Anwendung von Glyxambi bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich, es sollten jedoch die Nierenfunktion und das Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Glyxambi nicht empfohlen, da die therapeutischen Erfahrungen bei diesen Patienten begrenzt sind.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glyxambi bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen anderen Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters-2 (SGLT-2), einen anderen Inhibitor der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*Diabetische Ketoazidose (DKA)*

Glyxambi sollte nicht zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Das Risiko einer DKA muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden. Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Empagliflozin sofort abzusetzen. Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Hypoglykämien verursachen

Es liegen keine Daten zum hypoglykämischen Risiko von Glyxambi bei Anwendung mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff vor. Jedoch ist bei der Anwendung von Glyxambi in Kombination mit Antidiabetika Vorsicht geboten. Eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis kann in Betracht gezogen werden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von Inhibitoren der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von akuter Pankreatitis beobachtet. In einer Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit (CARMELINA) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren wurde von 0,3 % der Patienten unter Linagliptin und von 0,1 % der Patienten unter Placebo eine adjudizierte akute Pankreatitis gemeldet. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Glyxambi abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Glyxambi nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Anwendung bei Patienten mit Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen. Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte (z.B. Patienten mit Antihypertensiva (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), ältere Patienten (75 Jahre und älter). Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Empagliflozin behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus und der Elektrolyte empfohlen.

Harnwegsinfektionen

In klinischen Studien mit Glyxambi war die Inzidenz von Harnwegsinfektionen insgesamt zwischen den mit Glyxambi behandelten Patienten und den mit Empagliflozin oder Linagliptin behandelten Patienten vergleichbar. Die Häufigkeit war mit der Inzidenz von Harnwegsinfektionen in klinischen Studien mit Empagliflozin vergleichbar. Bei Patienten mit

komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Glyxambi in Erwägung gezogen werden.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert. Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineum gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Glyxambi abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen sind in laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Leberschädigung

In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung beobachtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Die therapeutischen Erfahrungen mit Glyxambi bei Patienten >75 Jahre sind begrenzt und bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, liegen keine Erfahrungen vor. Der Beginn einer Therapie mit Glyxambi wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Bullöses Pemphigoid

Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von bullösem Pemphigoid beobachtet. In der Studie CARMELINA wurde von 0,2 % der Patienten unter Linagliptin und von keinem der Patienten unter Placebo ein bullöses Pemphigoid gemeldet. Bei Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid sollte Glyxambi abgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Glyxambi wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt; solche Studien wurden jedoch mit den beiden Monosubstanzen durchgeführt. Auf Grundlage der Ergebnisse pharmakokinetischer Studien wird bei gleichzeitiger Verabreichung von Glyxambi mit häufig verordneten Arzneimitteln keine Dosisanpassung von Glyxambi empfohlen, außer bei den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln.

Insulin und Sulfonylharnstoffe

Insulin und Sulfonylharnstoffe können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Glyxambi kann daher eine niedrigere Dosis des Insulins oder der Sulfonylharnstoffe erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Diuretika

Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Wirkungen von Glyxambi auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität sind nicht bekannt.