

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.05.2019

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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

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

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es wurden keine Abbildungen verwendet.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BÄK	Bundesärztekammer
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
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)
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glukagon-Like Peptide-1
GLP-1-RA	GLP-1-Rezeptoragonist
GLUT	Glukosetransporter
OAD	orales Antidiabetikum
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-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
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

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

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) ¹	Zulassungsnummer	Wirkstärke (Empagliflozin/Linagliptin)	Packungsgröße
–	EU/1/16/1146/001	10 mg /5 mg	7 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/002	10 mg /5 mg	10 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/003	10 mg /5 mg	14 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/004	10 mg /5 mg	28 x 1 Filmtabletten
12668832	EU/1/16/1146/005	10 mg /5 mg	30 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/006	10 mg /5 mg	60 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/007	10 mg /5 mg	70 x 1 Filmtabletten
12668855	EU/1/16/1146/008	10 mg /5 mg	90 x 1 Filmtabletten
12668849	EU/1/16/1146/009	10 mg /5 mg	100 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/010	25 mg /5 mg	7 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/011	25 mg /5 mg	10 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/012	25 mg /5 mg	14 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/013	25 mg /5 mg	28 x 1 Filmtabletten
12668890	EU/1/16/1146/014	25 mg /5 mg	30 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/015	25 mg /5 mg	60 x 1 Filmtabletten
–	EU/1/16/1146/016	25 mg /5 mg	70 x 1 Filmtabletten
12668884	EU/1/16/1146/017	25 mg /5 mg	90 x 1 Filmtabletten
12668909	EU/1/16/1146/018	25 mg /5 mg	100 x 1 Filmtabletten

1: Für Zulassungsnummern ohne PZN ist ein Inverkehrbringen derzeit nicht vorgesehen.
Quelle: EMA 2019d

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.

Die Gabe von mehr als zwei oralen Antidiabetika (OAD) kann sinnvoll sein, wenn eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist oder vom Patient noch abgelehnt wird. Eine solche Kombination sollte sich ergänzende Wirkmechanismen beinhalten, die eine zusätzliche blutzuckersenkende Wirkung vermittelt, ohne intrinsisches Hypoglykämiepotential und die nicht mit einer Gewichtszunahme einhergeht. Eine orale Dreifachkombination von Metformin, einem SGLT-2 Inhibitor und einem DPP-4 Inhibitor wird in nationalen und internationalen Leitlinien als sichere und effektive Therapie beurteilt (American Diabetes Association 2019; Landgraf et al. 2018).

Glyxambi® kombiniert zwei OAD mit komplementären Wirkmechanismen, um die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu verbessern: Empagliflozin, ein

Inhibitor des natriumabhängigen Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2) und Linagliptin, ein DPP-4-Inhibitor.

Der Stellenwert von Fixkombinationen (*fixed-dose combination*, FDC) in der Behandlung des T2DM liegt dabei zum einen in der Kombination von Antidiabetika mit sich ergänzenden Wirkmechanismen, zum anderen erleichtern sie dem Patienten die Einnahme, womit sie auch die Therapietreue fördern können.

Glyxambi® ist eine FDC aus den beiden etablierten antidiabetischen Wirkstoffen Empagliflozin und Linagliptin, die in den in Tabelle 2-2 dargestellten Wirkstärken verfügbar ist.

Empagliflozin

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 wird durch sekundär aktiven Transport von SGLT-2 in die Tubuluszellen reabsorbiert, die übrigen 10 % durch SGLT-1 (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. Anschließend gelangt die Glukose durch erleichterte Diffusion hauptsächlich über den Glukosetransporter-2 (GLUT-2) in das Interstitium und zurück in den Blutkreislauf (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).

Empagliflozin inhibiert den natriumabhängigen Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2) (EMA 2019e). SGLT-2 Inhibitoren weisen einen insulinunabhängigen Mechanismus auf, der die Glukoserückresorption in der Niere beeinflusst (Andrianesis und Doupis 2013; Gerich 2010; Matthaei 2013; Rosenwasser et al. 2013). Die Wirkung setzt primär an den SGLT-2 im S1- und S2-Abschnitt des proximalen Tubulus in der Niere an (Basile 2011; EMA 2019e; Gerich 2010; Rosenwasser et al. 2013). Empagliflozin hat eine >2.500-fach stärkere Affinität zum SGLT-2 im Vergleich zu SGLT-1 und ist damit besonders selektiv (Cinti et al. 2017; EMA 2019a, 2019e; Grempler et al. 2012). Durch die Hemmung der Glukose-Rückresorption durch SGLT-2-Inhibitoren verbleibt ein relevanter Teil der Glukose im Harn und es werden bei Behandlung mit Empagliflozin im Durchschnitt etwa 78 g Glukose täglich mit dem Harn ausgeschieden (EMA 2019e). 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 2019e). 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 2019e). 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 von durchschnittlich 2-2,5 kg 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, was einerseits zu einer Hämokonzentration führt (Hämatokrit steigt um durchschnittlich 4-5 %), andererseits mit der Senkung des systolischen Blutdrucks in Zusammenhang gebracht wird (Abdul-Ghani et al. 2012). Untersuchungen an Individuen mit einem genetischem Defekt des SGLT-2 (sogenannte hereditäre renale Glukosurie) zeigten, dass eine chronische Glukosurie keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen hat (Marsenic 2009; Scholl-Bürgi et al. 2004). Bei Typ-2-Diabetikern können aufgrund der durch SGLT-2-Inhibitoren bedingten Glukosurie vermehrt Genitalinfektionen auftreten. In der Praxis sind diese von leichter bis mittlerer Intensität und gut behandelbar (EMA 2019e).

In Deutschland sind derzeit, ungeachtet des Vertriebsstatus, neben Empagliflozin die SGLT-2 Inhibitoren Canagliflozin, Dapagliflozin und Ertugliflozin als Einzelsubstanzen oder FDC mit Metformin oder einem DPP-4-Inhibitor zugelassen (PharmNet.Bund 2018b, 2018c).

Bindungsstudien haben gezeigt, dass Empagliflozin mit einer >2.500-fachen Selektivität für SGLT-2 gegenüber SGLT-1 hier an der Spitze der Substanzklasse steht, gefolgt von Ertugliflozin (>2000-fach), Dapagliflozin (>1.200-mal selektiver) und Canagliflozin (>250-mal selektiver) (Cinti et al. 2017; Grempler et al. 2012). Die Bioverfügbarkeiten der Substanzen unterscheiden sich leicht, wobei Ertugliflozin mit annähernd 100 % die höchste Bioverfügbarkeit aufweist, während Dapagliflozin mit 78 %, Canagliflozin und Empagliflozin jeweils zu 65 % bzw. 60 % bioverfügbar sind (EMA 2019a, 2019c, 2019e). Die Halbwertszeiten aller drei Substanzen ähneln sich (11-17 h) und erlauben in allen Fällen eine einmal tägliche Einnahme (EMA 2019a, 2019c, 2019e, 2019f).

Unterschiede zwischen den einzelnen SGLT-2 Inhibitoren bestehen in der Metabolisierung und Ausscheidung. Sowohl bei Canagliflozin, Ertugliflozin als auch bei Empagliflozin finden sich etwa 40 % der verabreichten Dosis mehr oder weniger unmetabolisiert in den Faeces wieder (EMA 2019a, 2019e). Dapagliflozin hingegen wird ausgiebig metabolisiert und vorwiegend renal ausgeschieden (EMA 2019c). Canagliflozin, Empagliflozin und Ertugliflozin werden aufgrund begrenzter therapeutischer Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (EMA 2019a, 2019e, 2019f). Bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73m²) sollte eine Therapie mit Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin oder Ertugliflozin nicht begonnen, und bei einer anhaltenden eGFR von <45 ml/min/1,73m² sollte sie abgesetzt werden (EMA 2019a, 2019c, 2019e, 2019f).

In einer kardiovaskulären Outcome-Studie (EMPA-REG OUTCOME; >7.000 behandelte Patienten) reduzierte Empagliflozin die kardiovaskuläre Mortalität sowie die Gesamtmortalität in Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko im Vergleich zu Placebo (vor dem Hintergrund leitliniengerechter Therapie, *standard of care*; Zinman et al. 2015). Weiterhin zeigte Empagliflozin in dieser Studie einen statistisch signifikanten Vorteil bei den Endpunkten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und Progredienz der Niereninsuffizienz einschließlich Nierenversagen und den Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie (Fitchett et al. 2016; Wanner et al. 2016).

Linagliptin

Linagliptin gehört zu einer Klasse OAD, die das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4, EC 3.4.14.5) hemmen. DPP-4 ist ein geschwindigkeitsbestimmendes Schlüsselenzym für den Abbau der körpereigenen Inkretinhormone Glukagon-Like Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). Inkretinhormone werden in Reaktion auf die orale Zufuhr von Glukose gebildet und bewirken eine Steigerung der Insulinsekretion. GLP1 bewirkt außerdem eine Drosselung der Glucagonsekretion, eine verlangsamte Magenentleerung und stimuliert das Sättigungsgefühl. 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 der Inkretine erhöht und damit deren Wirkung, insbesondere die des GLP-1, verstärkt (BÄK et al. 2014; Matthaei et al. 2009). GLP-1 stimuliert nur unter Hyperglykämiebedingungen die Insulinsekretion der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse. Da es zudem die hepatische Glukosebildung und -ausschüttung reduziert, greift es indirekt an gleich mehreren Stellen in die Glukoseregulation ein (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 Plasmamembran und die Insulinabgabe (Zettl et al. 2010).

Ein weiterer positiver Effekt von Linagliptin besteht in einer verbesserten Betazellfunktion (Scott 2011). Bedingt durch den Wirkmechanismus hat Linagliptin kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko. In klinischen Studien kam es nur bei Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien (EMA 2018b). Linagliptin bindet selektiv an DPP-4 und weist *in vitro* eine ≥ 10.000 -fache Selektivität für DPP-4 gegenüber DPP-8 oder DPP-9 auf (EMA 2018b; Thomas et al. 2008).

Unabhängig vom Vertriebsstatus sind in Deutschland derzeit neben Linagliptin drei DPP-4-Inhibitoren (Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin) zugelassen (PharmNet.Bund 2018a). Allen DPP-4-Inhibitoren ist der Wirkmechanismus einer verlängerten Lebensdauer von GLP-1 und GIP und die daraus resultierende Senkung des Blutzuckers gemeinsam.

In vitro- und *in vivo*-Untersuchungen zeigten, dass Linagliptin eine geringere halbmaximale DPP-4-Hemmkonzentration im Vergleich zu Sita-, Vilda- und Saxagliptin aufweist (Thomas et al. 2008). Hinzu kommt die bereits zuvor genannte sehr hohe Selektivität von Linagliptin für DPP-4. Zudem hat Linagliptin eine lange terminale Halbwertszeit, wodurch im Gegensatz zu Vildagliptin eine einmal tägliche Einnahme auch bei eingeschränkter Nierenfunktion möglich ist (EMA 2018b).

Ein weiterer Unterschied zwischen den einzelnen DPP-4-Inhibitoren besteht in der Metabolisierung und Ausscheidung. Linagliptin und Sitagliptin werden zum Großteil unverändert ausgeschieden. Eine Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz ist für Linagliptin für alle Stadien der Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Sitagliptin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (EMA 2019b). Vildagliptin und Saxagliptin unterliegen dagegen einer hepatischen Metabolisierung, weshalb Saxagliptin bei mäßiger Leberinsuffizienz mit Vorsicht und bei schwerer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden soll (EMA 2018a). Vildagliptin soll bei aktuellem oder früherem Vorliegen einer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (EMA 2018b). Die Ausscheidung von Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin erfolgt überwiegend über den Urin (75-87 %), während Linagliptin überwiegend über den Stuhl und nur zu 5 % über den Urin ausgeschieden wird. Deshalb kann Linagliptin im Gegensatz zu den anderen DPP-4-Inhibitoren ohne Dosisanpassung bei Patienten mit mittlerer bis stark eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden (EMA 2018a, 2018b, 2019b).

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Linagliptin wurde in einer kardiovaskulären Outcome-Studie (CARMELINA; >6.500 Patienten) in Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko im Vergleich zu Placebo nachgewiesen (vor dem Hintergrund leitliniengerechter Therapie, *standard of care*). Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE3 (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt.) einschließlich dessen Einzelkomponenten sowie die Gesamtmortalität war in beiden Gruppen vergleichbar. Ebenso gab es keinen Unterschied bei der renalen oder kardialen Sicherheit. Insbesondere gab es keinen Anstieg der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz. Der kombinierte mikrovaskuläre Endpunkt (Tod durch Nierenversagen, terminales Nierenversagen, anhaltend reduzierte eGFR um mindestens 50 %, fortschreitende Albuminurie, retinale Photokoagulation, intravitreale anti-VEGF Therapie einer diabetischen Retinopathie, Glaskörperblutung, diabetesbedingte Blindheit) wurde signifikant positiv beeinflusst. Dies war getrieben durch eine Verringerung der Progression der Albumin- bzw. Proteinurie (Rosenstock et al. 2019).

Weiterhin wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Linagliptin auch in der Outcome-Studie CAROLINA (1218.74) im direkten Vergleich gegenüber Sulfonylharnstoff (Glimepirid) nachgewiesen. Das Studienziel der Nichtunterlegenheit gegenüber Glimepirid wurde für den primären, kardiovaskulären Endpunkt erreicht. Hinsichtlich der Sicherheit entsprachen die Studienergebnisse dem von Linagliptin bereits bekannten Profil (Boehringer Ingelheim 2019).

Empagliflozin/Linagliptin-Fixkombination (FDC)

Die beiden Wirkstoffe Empagliflozin und Linagliptin verfügen über unterschiedliche und sich ergänzende Wirkmechanismen. Mit der dualen Hemmung von DPP-4 und SGLT-2 werden zwei bewährte Mechanismen zur Blutzuckerkontrolle adressiert, weshalb sie für ein Kombinationspräparat besonders geeignet sind. Darüber hinaus haben beide Substanzen die kardiovaskuläre Sicherheit in entsprechend regulatorisch geforderten Studien (EMPA-REG OUTCOME und CARMELINA) unter Beweis gestellt. Der SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin verringert den Blutglukosespiegel durch erhöhte Glukose-Ausscheidung über den Urin. Weiterhin senkt Empagliflozin die Gesamtmortalität bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und zeigt positive Effekte auf die Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz sowie die Progredienz der Niereninsuffizienz (Zinman et al. 2015). Über die beiden Peptidhormone GIP sowie GLP-1 stimuliert der DPP-4-Inhibitor Linagliptin die Glukose-abhängige Insulinausschüttung und verringert den Glukagon-Spiegel im Blut (Raedler 2015). Linagliptin hat die kardiovaskuläre Sicherheit in der CARMELINA-Studie bestätigt und zeigte günstige Effekte auf die Progredienz der Albumin- bzw. Proteinurie. Die glukosesenkende Wirksamkeit der FDC Empagliflozin/Linagliptin als Add-on zu Metformin ist einer Behandlung mit jeweils einer Einzelkomponente als Add-on zu Metformin überlegen (DeFronzo et al. 2015). Keine der beiden Substanzen führt zu einer Erhöhung des Hypoglykämierisikos oder einer Gewichtszunahme. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der FDC entspricht dem der Einzelkomponenten.

Neben dem komplementären Effekt bei der Blutzuckerkontrolle mit zwei nachgewiesenen kardiovaskulär und renal sicheren bzw. vorteilhaften Substanzen profitieren die Patienten bei Behandlung mit dieser Fixkombination zusätzlich von einer bequemerem Einnahme im Vergleich zur Therapie mit beiden Wirkstoffen in Form getrennter Tabletten (Aronson 2015).

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.

Metformin

Metformin ist laut nationaler und internationaler Leitlinien das Antidiabetikum erster Wahl bei neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern (BÄK et al. 2014; 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 2017). Darüber hinaus zeigte Metformin in der Langzeittherapie (UKPDS Studie) günstige Effekte auf das kardiovaskuläre Outcome (Myokardinfarkt) (UKPDS 1998a). Auf molekularer Ebene sind diese Wirkungen teilweise auf eine Erhöhung der

Transportkapazität der membranständigen Glukosetransporter und einer 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 2017). 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 seltene, aber lebensbedrohliche Nebenwirkung stellt die Laktatazidose dar (Merck 2017).

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 2018; Novo Nordisk 2016; Sanofi 2017). Dieser beta-zytotrope, 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 2018; AkdÄ 2009; Novartis Pharma 2018; Novo Nordisk 2016; Sanofi 2017). Weitere gelegentliche bis häufige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen und Durchfall) (AbZ-Pharma 2018; Novartis Pharma 2018; Novo Nordisk 2016). Positive Effekte auf den Blutdruck sind für Sulfonylharnstoffe nicht beschrieben (UKPDS 1998b; Zhang et al. 2013).

Glitazone

Pioglitazon bindet an den im Zellkern befindlichen PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ), 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 2016). Eine Steigerung der Insulinsekretion erfolgt nicht. Eine erhöhte Hypoglykämierate tritt bei Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf (Takeda Pharma 2016). 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 2016).

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, sowie eine Senkung des Blutdrucks (AstraZeneca 2019a, 2019b; Novo Nordisk 2017). 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). Im Gegengewicht zu deren Häufigkeit ist der Schweregrad dieser Nebenwirkungen im Allgemeinen leicht bis mäßig und von vorübergehender Natur. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. Darüber hinaus zeigen sich unter GLP-1-RA Anstiege in der Herzfrequenz mit möglichen Folgen für die kardiovaskuläre Sicherheit. (AstraZeneca 2019a, 2019b; GlaxoSmithKline 2017; Lilly Deutschland 2019b; Novo Nordisk 2017). Der GLP-1-RA Liraglutid hat allerdings in einer kardiovaskulären Outcome-Studie eine Senkung des kardiovaskulären Risikos gezeigt (Marso et al. 2016).

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 2019a). 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 2019a; Matthaei et al. 2009). Zudem führen Insuline zu einer bei Typ-2-Diabetikern unerwünschten Gewichtszunahme (AkdÄ 2009; Matthaei et al. 2009). Für das Basalinsulin Insulin Glargin wurde die kardiovaskuläre Sicherheit in einer entsprechenden Studie nachgewiesen. Es gibt jedoch keinen Hinweis auf positive kardiovaskuläre Effekte durch Insuline (ORIGIN Trial Investigators 2016).

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Die Mehrzahl der in Deutschland zugelassenen OAD greifen auf die eine oder andere Weise in die insulinabhängige Glukoseregulation ein. Sie erhöhen die Insulinsensitivität (Pioglitazon, Metformin), steigern die Insulinsekretion (Sulfonylharnstoffe, Glinide), oder hemmen den Abbau der Inkretinhormone (DPP-4-Inhibitoren).

Über einen insulin-unabhängigen Mechanismus verfügen die wegen ihrer Nebenwirkungen nur noch selten verwendeten Alpha-Glucosidase-Hemmer, die im Darm den Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden und damit die Resorption von Glukose reduzieren und die modernen SGLT-2-Inhibitoren, bei denen die Glukose-Rückresorption in der Niere gehemmt und die überschüssige Glukose über den Urin ausgeschieden wird.

Neben 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 meisten GLP-1-Agonisten müssen allerdings genau wie Insulin gespritzt werden.

Die Entwicklung von Antidiabetika mit neuen Wirkmechanismen eröffnet die Möglichkeit zur Kombination von Wirkstoffen mit sich sinnvoll ergänzenden Wirkstoffmechanismen in einer Tablette. Wie in der aktualisierten Praxisleitlinie der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft) erläutert wird, kann die Gabe von mehr als zwei OAD sinnvoll sein, wenn eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist, der Patient mit einer Insulintherapie (noch) nicht einverstanden ist oder aus anderen Gründen diese Therapie hinauszögert. Eine orale Dreifachkombinationstherapie ist in der Kombination mit Metformin, einem DPP-4-Inhibitor und einem SGLT-2-Hemmer eine sichere und effektive Kombination (Landgraf et al. 2018). Aufgrund des progredienten Verlaufs des T2DM und erforderlicher Therapieintensivierungen (Zwei-/Mehrfachtherapien) wird

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 FDC Empagliflozin/Linagliptin eine neue Therapieoption mit zwei nachgewiesenen kardiovaskulär und renal sicheren bzw. vorteilhaften Substanzen ohne negative Interaktionen. Sie erweitert das Angebot der zur Behandlung von T2DM zur Verfügung stehenden Therapeutika in der Dreifachkombination mit Metformin insbesondere als Alternative zu Insulin ohne Hypoglykämierisiko, oder einer unerwünschten Gewichtszunahme und teils für die einzelnen Substanzen nachgewiesener günstiger kardiovaskulärer und renaler Effekte. Die FDC Empagliflozin/Linagliptin verbindet die komplementären blutzuckersenkenden Eigenschaften in einer compliance-fördernden, einmal täglich einzunehmenden Tablette.

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)(EMA 2019d)	Orphan (ja / nein)	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: – zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Nein	11.11.2016	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)(EMA 2019d)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
– wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird.			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Zulassung der FDC Empagliflozin/Linagliptin erfolgte durch ein zentrales Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) am 11.11.2016 (Europäische Kommission 2016). Details zum Zulassungsprozess sowie im Zuge des Zulassungsverfahrens erstellte Dokumente sind auf der Internetseite der EMA einsehbar (EMA 2016).

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. 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., 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 2018. *Fachinformation Glibenclamid® AbZ 1,75 mg 3,5 mg Tabletten: Juli 2018*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/005294>, abgerufen am: 15.05.2019.
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: 21.11.2018.
5. American Diabetes Association 2019. *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. Diabetes Care 42 (Supplement 1), S. 1–204.
6. 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.
7. Aronson R. 2015. *Single-pill combination therapy for type 2 diabetes mellitus: linagliptin plus empagliflozin*. Current Medical Research and Opinion 31 (5), S. 901–911.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

8. AstraZeneca 2019a. *Fachinformation Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen: Februar 2019.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020388>, abgerufen am: 03.04.2019.
9. AstraZeneca 2019b. *Fachinformation BYETTA® 5 µg / 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand: Februar 2019.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010031>, abgerufen am: 03.04.2019.
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 2014. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: 1. Auflage, 2013, Version 4, AWMF-Register-Nr.: nvl-001g.* Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>, abgerufen am: 21.11.2018.
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: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/003443>, abgerufen am: 15.05.2019.
16. Boehringer Ingelheim 2019. *Boehringer Ingelheim and Lilly's CAROLINA® cardiovascular outcome trial for Trajenta® meets primary endpoint of non-inferiority compared to glimepiride.* Verfügbar unter: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/CAROLINA-top-line>, abgerufen am: 22.03.2019.
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. Cinti F., Moffa S., Impronta F. et al. 2017. *Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date.* *Drug design, development and therapy* 11 (n.a.), S. 2905–2919.
19. DeFronzo R. A., Lewin A., Patel S. et al. 2015. *Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin.* *Diabetes Care* 38 (3), S. 384–393.
20. EMA 2016. *Assessment report Glyxambi.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/glyxambi-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 21.11.2018.
21. EMA 2018a. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Onglyza: November 2018.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/onglyza-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.05.2019.
22. EMA 2018b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trajenta: Juli 2018.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.05.2019.

23. EMA 2019a. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Invokana: April 2019.*
Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.05.2019.
24. EMA 2019b. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Januvia: April 2019.*
Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.05.2019.
25. EMA 2019c. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Forxiga: April 2019.*
Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.05.2019.
26. EMA 2019d. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glyxambi. Data on file.*
27. EMA 2019e. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance: Februar 2019.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.05.2019.
28. EMA 2019f. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Steglujan: Mai 2019.*
Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglujan-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.05.2019.
29. 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.
30. Europäische Kommission 2016. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 11.11.2016: C(2016) 7420 final.* Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/201611111136236/dec_136236_de.pdf, abgerufen am: 22.11.2018.
31. 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.
32. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. 2016. *Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial.* Eur Heart J 37 (19), S. 1526–1534.
33. 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.
34. 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.
35. GlaxoSmithKline 2017. *Fachinformation Eperzan® 30 mg 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: September 2017.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020151>, abgerufen am: 15.05.2019.
36. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M. et al. 2012. *Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors.* Diabetes, obesity & metabolism 14 (1), S. 83–90.
37. 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.
38. Landgraf R., Kellerer M., Fach E et al. 2018. *DDG-Praxisempfehlung: Therapie des Typ-2-Diabetes. Supplement. Diabetologie und Stoffwechsel* 13 (S02), S. 144–165.
39. Lilly Deutschland 2019a. *Fachinformation Huminsulin®: April 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007951>, abgerufen am: 15.05.2019.
40. Lilly Deutschland 2019b. *Fachinformation Trulicity® 0,75 mg 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Februar 2019*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020484>, abgerufen am: 15.05.2019.
41. 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.
42. Marsenic O. 2009. *Glucose Control by the Kidney: An Emerging Target in Diabetes. American Journal of Kidney Diseases* 53 (5), S. 875–883.
43. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al. 2016. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine* 375 (4), S. 311–322.
44. Matthaei S. 2013. *Dapagliflozin - orales Antidiabetikum zur insulinunabhängigen Kontrolle des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes. Thieme Drug Report* 2013 (15), S. 4–14.
45. 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.
46. Merck 2017. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: April 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/000959>, abgerufen am: 15.05.2019.
47. Novartis Pharma 2018. *Fachinformation STARLIX® 60 mg Filmtabletten, STARLIX® 120 mg Filmtabletten, STARLIX® 180 mg Filmtabletten: Mai 2018*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007237>, abgerufen am: 15.05.2019.
48. Novo Nordisk 2016. *Fachinformation NovoNorm® 0,5 mg/ 1 mg/ 2 mg Tabletten: Mai 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/003554>, abgerufen am: 15.05.2019.
49. Novo Nordisk 2017. *Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Juli 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011859>, abgerufen am: 15.05.2019.
50. ORIGIN Trial Investigators 2016. *Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE). Diabetes Care* 39 (5), S. 709–716.
51. PharmNet.Bund 2018a. *Arzneimittel-Informationssystem: Wirkstoffklasse A10BH*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, abgerufen am: 21.11.2018.
52. PharmNet.Bund 2018b. *Arzneimittel-Informationssystem SGLT-2 Hemmer - Kombinationstherapie: Wirkstoffklasse A10BD*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, abgerufen am: 21.11.2018.

53. PharmNet.Bund 2018c. *Arzneimittel-Informationssystem SGLT-2 Hemmer - Monotherapie: Wirkstoffklasse A10BX*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, abgerufen am: 21.11.2018.
54. Raedler L. A. 2015. *Glyxambi (Empagliflozin/Linagliptin): A Dual-Acting Oral Medication Approved for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes*. American health & drug benefits 8 (Spec Feature), S. 171–175.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O. E. et al. 2019. *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial*. JAMA 321 (1), S. 69–79.
59. 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.
60. Sanofi 2017. *Fachinformation Amaryl® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten: April 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007730>, abgerufen am: 15.05.2019.
61. Scholl-Bürgi S., Santer R. und Ehrlich 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.
62. Scott L. J. 2011. *Linagliptin: in type 2 diabetes mellitus*. Drugs 71 (5), S. 611–624.
63. Takeda Pharma 2016. *Fachinformation Actos® 15 mg Tabletten: Mai 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/005249>, abgerufen am: 15.05.2019.
64. Thomas L., Eckhardt M., Langkopf E., Tadayyon M., Himmelsbach F. und Mark M. 2008. *(R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 325 (1), S. 175–182.
65. UKPDS 1998a. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 352 (9131), S. 854–865.
66. UKPDS 1998b. *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.

67. Wanner C., Inzucchi S. E., Lachin J. M. et al. 2016. *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. The New England journal of medicine 375 (4), S. 323–334.
68. 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.
69. Zettl H., Schubert-Zsilavecz M. und Steinhilber D. 2010. *Medicinal Chemistry of Incretin Mimetics and DPP-4 Inhibitors*. ChemMedChem 5 (2), S. 179–185.
70. 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.
71. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. 2015. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. The New England journal of medicine 373 (22), S. 2117–2128.