

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 2

*Empagliflozin zur Behandlung
des Typ-2-Diabetes mellitus*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.08.2014

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
DPP	Dipeptidylpeptidase
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GIP	<i>Glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>
GLP	<i>Glucagon-like Peptid</i>
GLP-1-RA	GLP-1-Rezeptoragonist
OAD	Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter (<i>sodium-glucose linked transporter</i>)
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

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
Handelsname:	Jardiance[®]
ATC-Code:	A10BX12

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10262043	EU/1/14/930/014	10 mg	30 Filmtabletten
10262072	EU/1/14/930/018	10 mg	100 Filmtabletten
10262095	EU/1/14/930/005	25 mg	30 Filmtabletten
10262132	EU/1/14/930/009	25 mg	100 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Empagliflozin ist ein Vertreter der SGLT-2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2)-Inhibitoren, einer neuen Klasse oraler Antidiabetika (OAD) (Boehringer Ingelheim 2014). Diese weisen einen neuartigen, insulinunabhängigen Mechanismus auf, der die Glukoserückresorption in der Niere beeinflusst (Andrianesis und Doupis 2013; Gerich 2010; Matthaei 2013; Rosenwasser et al. 2013). In der Niere von Gesunden gelangen ca. 180 g Glukose pro Tag durch glomeruläre Filtration in den Primärharn. Aus diesem erfolgt im proximalen Tubulus die Rückresorption der Glukose durch SGLT, die entweder in den Tubuluszellen des S1- und S2-Abschnitts (SGLT-2) oder des S3-Abschnitts (SGLT-1) lokalisiert sind (Abdul-Ghani und DeFronzo 2008; Gerich 2010). Ungefähr 90% der im Primärharn vorhandenen Glukose werden durch sekundär aktiven Transport von SGLT-2 in die Tubuluszellen reabsorbiert (Abbildung 2-1A; (Bakris et al. 2009)). Dies ist an einen Influx von Natrium-Ionen entlang eines elektrochemischen Gradienten gekoppelt, der durch eine Na^+/K^+ -ATPase erzeugt wird (Schritt 1 in Abbildung 2-1B). Anschließend gelangt die Glukose durch erleichterte Diffusion hauptsächlich über den Glukosetransporter GLUT-2 in das Interstitium und zurück in den Blutkreislauf (Schritt 2 in Abbildung 2-1B; (Bakris et al. 2009)). Diese Rückresorption erfolgt bei Nicht-Diabetikern sehr effektiv, so dass nahezu keine Glukose im abgegebenen Urin enthalten ist (Andrianesis und Doupis 2013; Matthaei 2013; Rosenwasser et al. 2013). Bei Patienten mit T2DM ist die Rückresorptionskapazität für Glukose erhöht, was zu einer verstärkten Rückresorption von Glukose führt und zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels beiträgt (Basile 2011; Gerich 2010; Rahmoune et al. 2005).

Die Wirkung von SGLT-2-Inhibitoren wie Empagliflozin setzt sehr selektiv an den SGLT-2 im S1- und S2-Abschnitt des proximalen Tubulus in der Niere an (Basile 2011; Boehringer Ingelheim 2014; Gerich 2010; Rosenwasser et al. 2013). Empagliflozin hat eine 5.000-fach stärkere Selektivität für SGLT-2 im Vergleich zu SGLT-1 und ist damit besonders selektiv (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013b; Boehringer Ingelheim 2014; Janssen 2013). Durch die Hemmung der Glukose-Rückresorption durch SGLT-2-Inhibitoren verbleibt die Glukose im Harn (Abbildung 2-1C) und es werden bei Behandlung mit Empagliflozin im Durchschnitt etwa 78 g Glukose täglich mit dem Harn ausgeschieden (Boehringer Ingelheim 2014). Empagliflozin führt - unabhängig von der Funktionsfähigkeit der Betazelle sowie der Insulinresistenz - sowohl zu einer postprandialen Blutzuckersenkung als auch zu einer Senkung des Nüchtern-Blutzuckers (Boehringer Ingelheim 2014). 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 (Boehringer Ingelheim 2014). Die Empagliflozin-bedingte Glukoseausscheidung geht mit einer Abgabe von täglich bis zu ca. 300 Kilokalorien einher, die einen bei den häufig übergewichtigen T2DM-Patienten gewünschten Gewichtsverlust bedingt (Andrianesis und Doupis 2013; Rosenwasser et al. 2013). Dieser ist zum überwiegenden Teil auf den Verlust von Fettmasse zurückzuführen (Boehringer Ingelheim 2014). Die Glukosurie geht mit einer leicht bis mäßig erhöhten Abgabe von Flüssigkeit und Natrium einher, die mit der Senkung des systolischen Blutdrucks in Zusammenhang gebracht werden (Abdul-Ghani et al. 2012). Untersuchungen an Individuen mit genetischem Defekt des SGLT-2 weisen darauf hin, dass chronische Glukosurie keine pathologischen Nebenwirkungen zur Folge hat (Marsenic 2009; Scholl-Bürgi et al. 2004). Der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren hat ein vermehrtes Auftreten von Genitalinfekten zur Folge, die durchwegs leichter oder mäßiger Natur und in der Praxis gut behandelbar sind (Boehringer Ingelheim 2014).

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

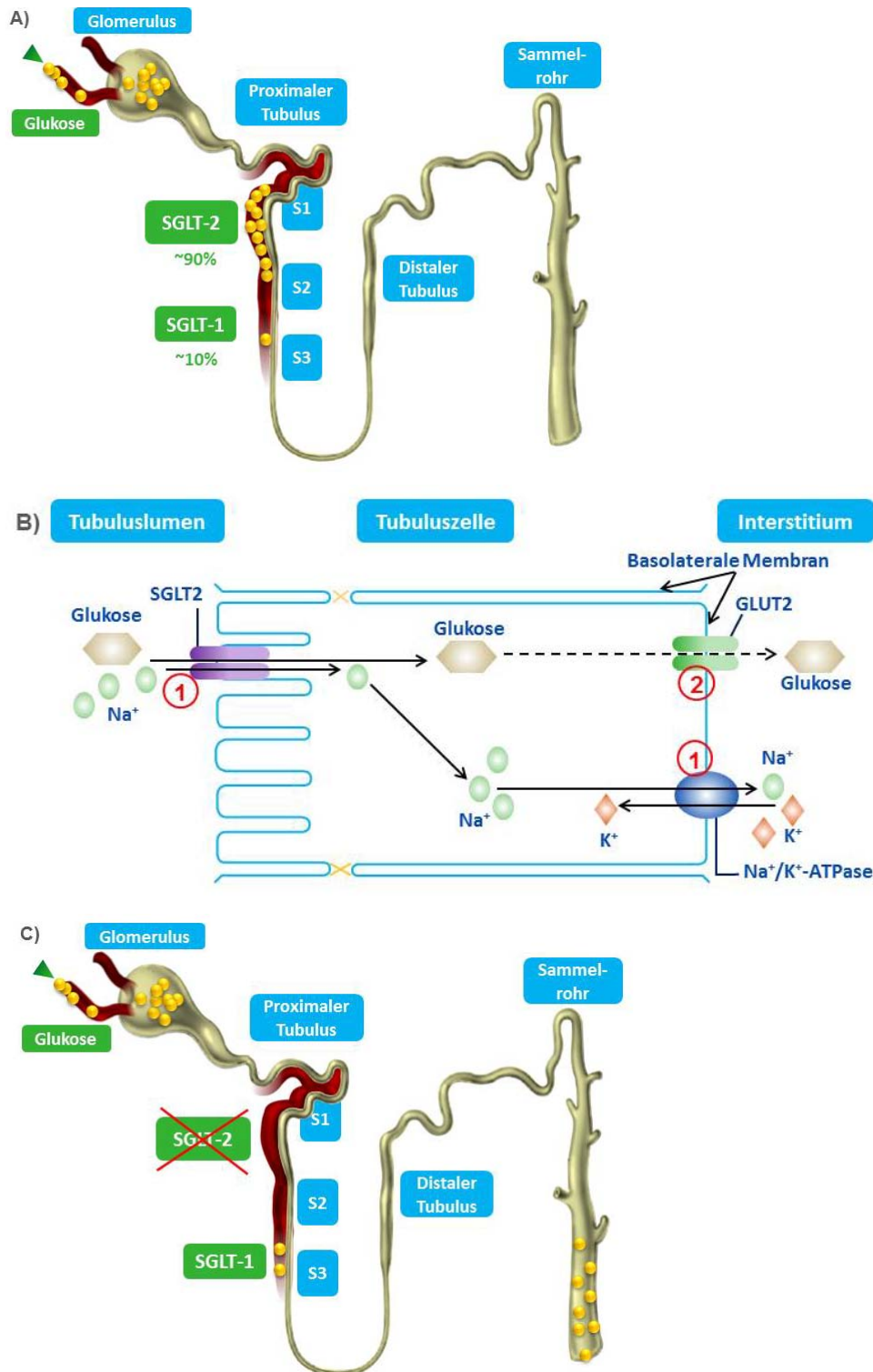


Abbildung 2-1: Schema eines Nephrons mit Lokalisierung der natriumabhängigen Glukosetransporter (SGLT), dem Ausmaß (A) und Mechanismus (B) der Glukoseresorption sowie des Effekts der SGLT-2-Hemmung (C).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Durch die Blutzuckersenkung aufgrund von Glukosurie unterscheidet sich der Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren wie Empagliflozin (Jardiance[®]), Dapagliflozin (Forxiga[®]) und Canagliflozin (Invokana[®]) von dem früher zugelassener OAD. Diese bewirken die Blutzuckersenkung indem sie die Insulinsensitivität erhöhen (Metformin, Pioglitazon), die Insulinsekretion steigern (Sulfonylharnstoffe, Glinide), den Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden hemmen und damit die Resorption von Glukose reduzieren (Alpha-Glucosidase-Hemmer) oder glukoseabhängig die Insulinsekretion steigern und die Glukagonsekretion reduzieren (DPP [Dipeptidylpeptidase]-4-Inhibitoren). Alternativ zu den genannten OAD können kurz- oder langwirksame GLP-1-Rezeptoragonisten zum Einsatz kommen, die in Abhängigkeit von der Blutzuckerkonzentration die Insulinsekretion fördern und gleichzeitig die Glukagonsekretion hemmen, sowie kurz-, intermediär- oder langwirkende Insuline. Damit erweitern SGLT-2-Inhibitoren das Angebot der zur Behandlung von T2DM zur Verfügung stehenden Therapeutika.

Metformin

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 2010). Auf molekularer Ebene sind diese Wirkungen teilweise auf eine Erhöhung der Transportkapazität der membranständigen Glukosetransporter und eine Stimulation der intrazellulären Glykogensynthese zurückzuführen. Da die Insulinsekretion der Betazellen durch Metformin nicht stimuliert wird, führt die Gabe nicht zu Substanz-bedingten Hypoglykämien. Weiterhin führt Metformin zu einer Verbesserung des Lipidprofils, einer Reduktion der freien Fettsäuren und der Lipidoxidationsrate sowie zu einer mäßigen Gewichtsabnahme oder unverändertem Gewicht (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Matthaei et al. 2009; Merck 2010). Eine Meta-Analyse klinischer Studien weist auf keinen Effekt von Metformin auf den Blutdruck hin (Wulffele et al. 2004). Sehr häufige Nebenwirkungen von Metformin bestehen in gastrointestinalen Symptomen. Eine sehr seltene, aber lebensbedrohende Nebenwirkung stellt das Auftreten einer Laktatazidose dar (Merck 2010).

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe (z.B. Glimperid 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 2011; Novo Nordisk 2012; Sanofi 2013; TEVA 2013). 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 2013; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Novartis Pharma 2011; Novo Nordisk 2012; Sanofi 2013). Weitere gelegentliche bis häufige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen und Durchfall) (AbZ-Pharma 2013; Novartis Pharma 2011; Novo Nordisk 2012). Positive Effekte auf den Blutdruck sind für Sulfonylharnstoffe nicht beschrieben (UK Prospective Diabetes Study Group 1998; Zhang et al. 2013).

DPP-4-Inhibitoren

Die DPP-4-Inhibitoren hemmen das Enzym DPP-4, ein geschwindigkeitsbestimmendes Schlüsselenzym für den Abbau der Inkretinhormone *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) und *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). GLP-1 und GIP haben Plasmahalbwertszeiten von lediglich 1-2 Minuten bzw. 4 Minuten (Zetl et al. 2010). Durch DPP-4-Hemmung werden die endogenen Konzentrationen dieser Peptide erhöht und damit deren Wirkung, insbesondere die des GLP-1, verstärkt (Matthaei et al. 2009). GLP-1 stimuliert nur unter Hyperglykämiebedingungen die Insulinsekretion der Betazellen und hemmt die Glukagonsekretion der Alphazellen, was eine Reduktion der hepatischen Glukosebildung und -ausschüttung bewirkt. Somit ist die Blutzuckersenkung durch DPP-4-Inhibitoren auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen (Gallwitz et al. 2011). Hinsichtlich des molekularen Mechanismus wird davon ausgegangen, dass der in der Plasmamembran gelegene GLP-1-Rezeptor nach GLP-1-Bindung über die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat eine Aktivierung des Kalziumkanals bewirkt. Der resultierende Kalziuminflux fördert die Anlagerung und Fusion von insulinhaltigen Vesikeln an die bzw. mit der Plasmamembran und die Insulinabgabe (Zetl et al. 2010). Durch die Abhängigkeit dieser Reaktionskaskade von der Glukoseanwesenheit besteht kein substanzspezifisches Hypoglykämierisiko bei DPP-4-Inhibitoren (Gerich 2013). In klinischen Studien kam es nur bei Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien (Boehringer Ingelheim 2012). DPP-4-Inhibitoren zeichnen sich durch eine Verbesserung der Betazellfunktion aus, senken sowohl den basalen als auch postprandialen Blutzucker, sind gewichtsneutral oder leicht gewichtsenkend und haben keinen Effekt auf den Blutdruck (Boehringer Ingelheim 2012; Merck Sharp und Dohme 2013; Monami et al. 2013). Verschiedene DPP-4-Inhibitoren weisen etwas differierende Nebenwirkungsprofile auf, wobei es sich überwiegend um nur gelegentlich oder seltener auftretende Nebenwirkungen handelt (Boehringer Ingelheim 2012; Merck Sharp und Dohme 2013).

Glitazone

Pioglitazon bindet an den im Zellkern befindlichen *peroxisome proliferator activated receptor- γ* und seine Wirkung ist vermutlich auf die Aktivierung verschiedener Gene zurückzuführen. Die Anwendung von Pioglitazon führt im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen. Weiterhin kommt es zu einer Reduktion der Glukoseproduktion in der Leber (Takeda Pharma 2013). Eine Steigerung der Insulinsekretion erfolgt nicht. Eine erhöhte Hypoglykämierate tritt bei Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf (Takeda Pharma 2013). Pioglitazon führt häufig zu einer Gewichtszunahme sowie zu einer leichten Blutdrucksenkung (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Erdmann et al. 2007). Häufige Nebenwirkungen von Pioglitazon sind Infektionen der oberen Atemwege, Hypästhesie, Sehstörungen und Knochenbrüche (Takeda Pharma 2013).

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 2013; 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 bis sehr häufig) und Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen und Leberenzymanstieg (gelegentlich bis häufig) auf (Bayer 2013).

GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretin-Mimetika)

Die subkutan zu injizierenden Inkretin-Mimetika sind Peptide, die an den Rezeptor für *glucagon-like peptide-1* binden und ihn aktivieren. GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) entfalten ihre Wirkung über zyklisches Adenosinmonophosphat und intrazelluläre Signalkaskaden, an deren Ende die glukoseabhängige Förderung der Insulinsekretion der Betazellen steht, wie dies bereits oben für die DPP-4-Inhibitoren beschrieben wurde. Gleichzeitig hemmen auch die GLP-1-RA die Glukagonsekretion. Durch diese Effekte kommt es sowohl zu einer postprandialen Blutzuckersenkung als auch zu einer Senkung des Nüchternblutzuckers. Weitere positive Effekte der GLP-1-RA bestehen in einem verminderten Hungergefühl und einer verlangsamten Magenentleerung, mit der eine verlangsamte Glukoseresorption und Gewichtsabnahme einhergeht (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013a, 2014; Novo Nordisk 2013). Weiterhin bewirken GLP-1-RA eine Blutdrucksenkung (Sulistio et al. 2009). Die bei den zugelassenen Kombinationstherapien der GLP-1-RA mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder/und Glitazonen im Vergleich zu Placebo

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 und Liraglutid) das sehr häufige Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013a, 2014; Novo Nordisk 2013).

Insulin

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 2012). Die Patienten, die ihre Therapieregime selbst steuern, müssen eine aufwändige standardisierte Schulung durch eigens dafür ausgebildetes Personal erhalten (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 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 2012; Matthaei et al. 2009). Zudem führen Insuline zu einer bei Typ-2-Diabetikern unerwünschten Gewichtszunahme (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Matthaei et al. 2009).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Jardiance [®] ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:			
<u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.	Nein	22.05.2014	A
<u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).	Nein	22.05.2014	B, C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Zulassung von Empagliflozin erfolgte durch ein zentrales Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) am 22.05.2014. Details zum Zulassungsprozess sowie im Zuge des Zulassungsverfahrens erstellte Dokumente sind auf der Internetseite der EMA einsehbar (European Medicines Agency 2014).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Fachinformation entnommen.

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abdul-Ghani M. A. und DeFronzo R. A. 2008. *Inhibition of renal glucose reabsorption: A novel strategy for achieving glucose control in Type 2 diabetes mellitus*. Endocrine Practice 14 (6), S. 782–790.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Abdul-Ghani M. A., Norton L. und DeFronzo R. A. 2012. *Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Current Diabetes Reports 12 (3), S. 230–238.
3. AbZ-Pharma 2013. *Fachinformation Glibenclamid® AbZ Tabletten: März 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
4. 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 early online.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009. *Diabetes mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*, 2. Aufl. Sonderheft 1. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>, abgerufen am: 28.05.2014.
6. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013a. *Fachinformation Exenatide BYETTA® 5 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
7. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013b. *Fachinformation Forxiga® 5mg/10mg Filmtabletten: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
8. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014. *Fachinformation Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
9. 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.
10. 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.
11. Bayer 2013. *Fachinformation Glucobay® 50 mg / 100 mg: Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
12. Boehringer Ingelheim 2012. *Annex I Summary of Product Characteristics: Trajenta 5 mg film-coated tablets*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
13. Boehringer Ingelheim 2014. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Jardiance®: Juni 2014*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf, abgerufen am: 28.06.2014.
14. 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.
15. 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.

16. European Medicines Agency 2014. *Assessment Report: Jardiance*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf, abgerufen am: 25.06.2014.
17. 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.
18. Gallwitz B., Joost H. G., Klein H. H. und Matthaei S. 2011. *Insulintrophe 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.
19. 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.
20. Gerich J. E. 2013. *Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies*. *International Journal of General Medicine* 2013 (6), S. 877–895.
21. Janssen 2013. *Invokana® 100 mg Filmtabletten Invokana® 300 mg Filmtabletten: November 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.05.2014.
22. Kellerer M. und Häring H.-U. 2011. *Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes*, in: Häring H.-U. et al. (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 76–84.
23. Lilly Deutschland 2012. *Fachinformation Huminsulin®: Juni 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
24. 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.
25. Marsenic O. 2009. *Glucose Control by the Kidney: An Emerging Target in Diabetes*. *American Journal of Kidney Diseases* 53 (5), S. 875–883.
26. Matthaei S. 2013. *Dapagliflozin - orales Antidiabetikum zur insulinunabhängigen Kontrolle des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes*. *Thieme Drug Report* 2013 (15), S. 4–14.
27. 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.
28. Merck 2010. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Oktober 2010*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
29. Merck Sharp und Dohme 2013. *Fachinformation Januvia® 25/50/100mg Filmtabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
30. Monami M., Ahrén B., Dicembrini I. und Mannucci E. 2013. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15 (2), S. 112–120.
31. Novartis Pharma 2011. *Fachinformation STARLIX® 60 mg Filmtabletten, STARLIX® 120 mg Filmtabletten: Oktober 2011*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Novo Nordisk 2012. *Fachinformation NovoNorm®: April 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
33. Novo Nordisk 2013. *Fachinformation Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: März 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Sanofi 2013. *Fachinformation Amaryl®: Oktober 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
38. Scholl-Bürgi S., Santer R. und Ehrich J. H. H. 2004. *Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history*. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 19 (9), S. 2394–2396.
39. Sulistio M., Carothers C., Mangat M., Lujan M., Oliveros R. und Chilton R. 2009. *GLP-1 Agonist-based Therapies: An Emerging New Class of Antidiabetic Drug With Potential Cardioprotective Effects*. *Current Atherosclerosis Reports* 11 (2), S. 93–99.
40. Takeda Pharma 2013. *Fachinformation Actos® 15 mg Tabletten: November 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
41. TEVA 2013. *Fachinformation Glimpirid-Teva® 1 mg/- 2 mg/- 3 mg/- 4 mg Tabletten: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
42. UK Prospective Diabetes Study Group 1998. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet* 352 (9131), S. 837–853.
43. 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.
44. Zettl H., Schubert-Zsilavec M. und Steinhilber D. 2010. *Medicinal Chemistry of Incretin Mimetics and DPP-4 Inhibitors*. *ChemMedChem* 5 (2), S. 179–185.
45. Zhang F., Xiang H., Fan Y. et al. 2013. *The effects of sulphonylureas 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.