

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.02.2018

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 | 20 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 20 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 21 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 21 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 22 |

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 Wirkstoffe im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 (Quellen [18, 19])..... | 13 |
| Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 20 |
| Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 21 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Übersicht der Peptidstrukturen von Humaninsulin und Insulin glargin. Rot hervorgehoben sind diejenigen Aminosäuren, in denen sich die Insulin glargin von endogenem Humaninsulin unterscheidet (eigene Darstellung nach [2]). | 7 |
| Abbildung 2-2: Wirkprofil von Insulin glargin und NPH-Insulin bei Typ-1-Diabetikern. NPH: Neutral Protamin Hagedorn. *Ermittelt als Menge der infundierten Glukose, die zum Erhalt von konstanten Plasmaglukosespiegeln erforderlich ist (stündliche Mittelwerte) (Quelle [6]). | 8 |
| Abbildung 2-3: Übersicht der Peptidstrukturen von GLP-1 und der GLP-1-Analoga Lixisenatid, Exenatid und Liraglutid. Rot hervorgehoben sind jeweils diejenigen Aminosäuren, in denen sich die Analoga von endogenem GLP-1 unterscheiden (Quelle [11, 12]). | 10 |
| Abbildung 2-4: Physiologie der GLP-1-Sekretion und Funktionen der GLP-1-Rezeptoren in verschiedenen Organen (Quelle [15]). | 11 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| cAMP | Zyklisches Adenosinmonophosphat |
| CT | Konventionelle Therapie |
| DPP-4 | Dipeptidylpeptidase 4 |
| FRC | Fixed Ratio Combination |
| GIP | Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid |
| GLP-1 | Glucagon-like Peptide 1 |
| NPH | Neutral Protamin Hagedorn |
| NVL | Nationale Versorgungsleitlinie |
| Olive Pen | Olivfarbener Pen (Dosis 30 U/10 µg – 60 U/20 µg) |
| Peach Pen | Pfirsichfarbener Pen (Dosis 10 U/5 µg – 40 U/20 µg) |
| PRAR γ | Peroxisomal Proliferator Activated Receptor γ |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SGLT-2 | Sodium Dependent Glucose Transporter 2 |
| U | Units; Internationale Einheiten der Insulin-Dosis |

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: | Insulin glargin/Lixisenatid |
| Handelsname: | Suliqua® |
| ATC-Code: | A10AE54 |

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 |
|---------------------------|------------------|--|---------------|
| 03343835 | EU/1/16/1157/002 | Suliqua 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml | 5 Fertigpens |
| 03343893 | EU/1/16/1157/004 | Suliqua 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml | 5 Fertigpens |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

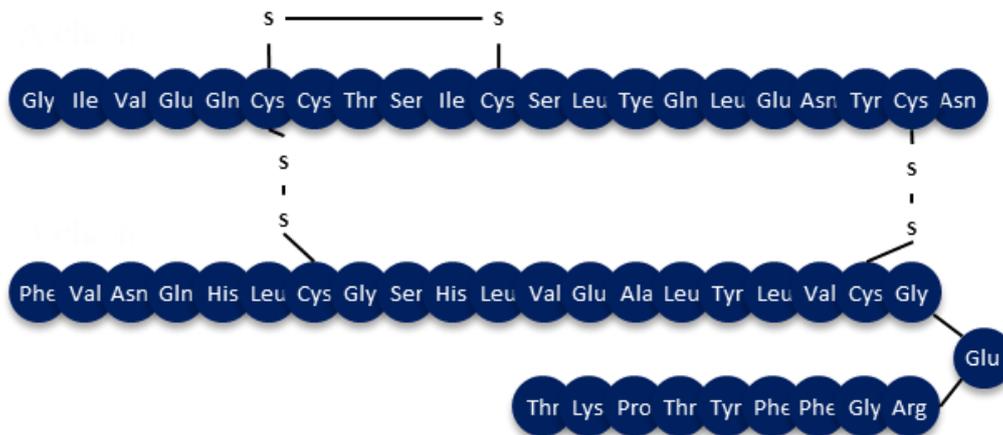
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kombiniert Suliqua® zwei Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen: Insulin glargin, ein Basalinsulinanalogon, das insbesondere auf die Nüchternblutglukosewerte wirkt, und Lixisenatid, ein GLP-1-Rezeptoragonist, der insbesondere auf die postprandialen Blutglukosewerte wirkt.

Insulin glargin

Insulin glargin ist ein mittels gentechnologischer Methoden in *Escherichia coli* hergestelltes Analogon des endogenen humanen Insulins. Im Vergleich zu humanem Insulin, das aus zwei über Disulfidbrücken verbundenen Peptidketten mit 21 bzw. 30 Aminosäuren Länge besteht, weist Insulin glargin drei Änderungen der Aminosäuresequenz auf (Abbildung 2-1). Diese Änderungen resultieren in einer im Vergleich zu Humaninsulin geringeren Löslichkeit von Insulin glargin im neutralen pH-Bereich, die dazu führt, dass sich nach der Injektion der sauren (pH 4) Insulin-glargin-Injektionslösung ins subkutane Gewebe Mikropräzipitate bilden, die kontinuierlich geringe Mengen an Insulin glargin freigeben. Dieser Mechanismus verleiht Insulin glargin ein gleichmäßiges, berechenbares Konzentrations-Zeit-Profil ohne Spitzen und eine langanhaltende Wirkdauer [1].

Humaninsulin



Insulin glargin

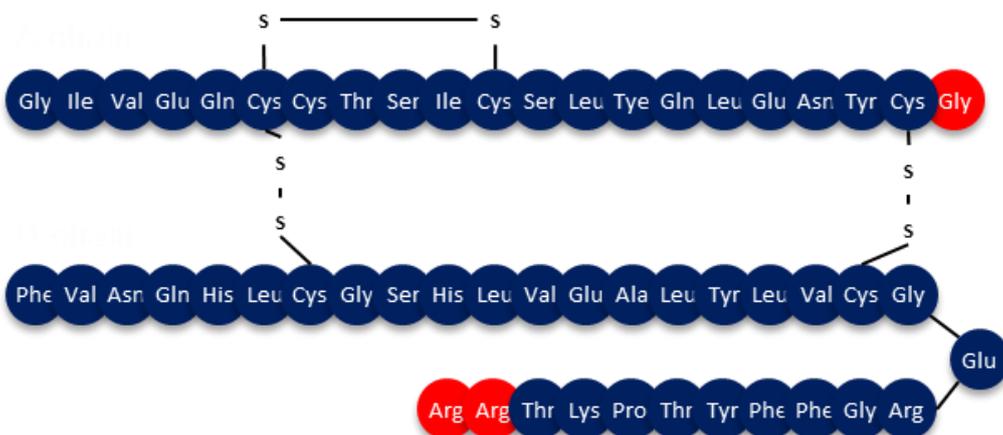


Abbildung 2-1: Übersicht der Peptidstrukturen von Humaninsulin und Insulin glargin. Rot hervorgehoben sind diejenigen Aminosäuren, in denen sich die Insulin glargin von endogenem Humaninsulin unterscheidet (eigene Darstellung nach [2]).

Insulin glargin sowie seine beiden Metaboliten M1 und M2 sind Agonisten des Humaninsulinrezeptors, zu dem sie eine ähnliche Affinität besitzen wie Humaninsulin [1]. Die hauptsächliche physiologische Wirkung von Insulin, und damit auch die hauptsächliche Wirkung des Analogons Insulin glargin, ist die Regulierung des Blutglukosestoffwechsels. Diese Wirkung entfaltet Insulin bzw. das Analogon Insulin glargin und sein Hauptmetabolit M1 durch die Bindung an den Humaninsulinrezeptor. In den insulinsensitiven Organen (vor allem Leber, Herz- und Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Gehirn) löst das Hormon dann unterschiedliche Regulationsmechanismen aus [3]. So stimuliert Insulin einerseits die periphere Glukoseaufnahme durch die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe sowie die Proteinsynthese und hemmt andererseits die Glukoneogenese durch die Leber sowie die Lipolyse im Fettgewebe [1]. Insgesamt kommt es dadurch zu einer Absenkung der

Glukosekonzentration im Blut, da die peripheren Gewebe verstärkt Glukose aufnehmen und Leber und Fettgewebe weniger Glukose ins Blut abgeben.

Pharmakologische Studien zeigen, dass die Wirkstärke von Insulin glargin hinsichtlich der Blutzuckersenkung äquivalent zu der von Humaninsulin ist, wenn die Wirkstoffe in identischer Dosis verabreicht werden [1]. Bei subkutaner Verabreichung tritt die Wirkung von Insulin glargin aufgrund der beschriebenen Bildung von Mikropräzipitaten hingegen verzögert ein und ist langanhaltend. Das so erzeugte Wirkprofil von Insulin glargin, das über eine Wirkdauer von 20 bis 24 Stunden eine gleichmäßige Wirkstärke ohne Spitzenwert aufweist (Abbildung 2-2), ermöglicht die einmal tägliche Anwendung des Medikaments [1, 4]. Aufgrund der langanhaltenden Wirkung macht sich die durch Insulin glargin erzielte Blutzuckerkontrolle dabei insbesondere in einem reduzierten Nüchternblutzuckerwert bemerkbar, die Wirkung auf den postprandialen Blutzucker ist hingegen weniger stark ausgeprägt [5].

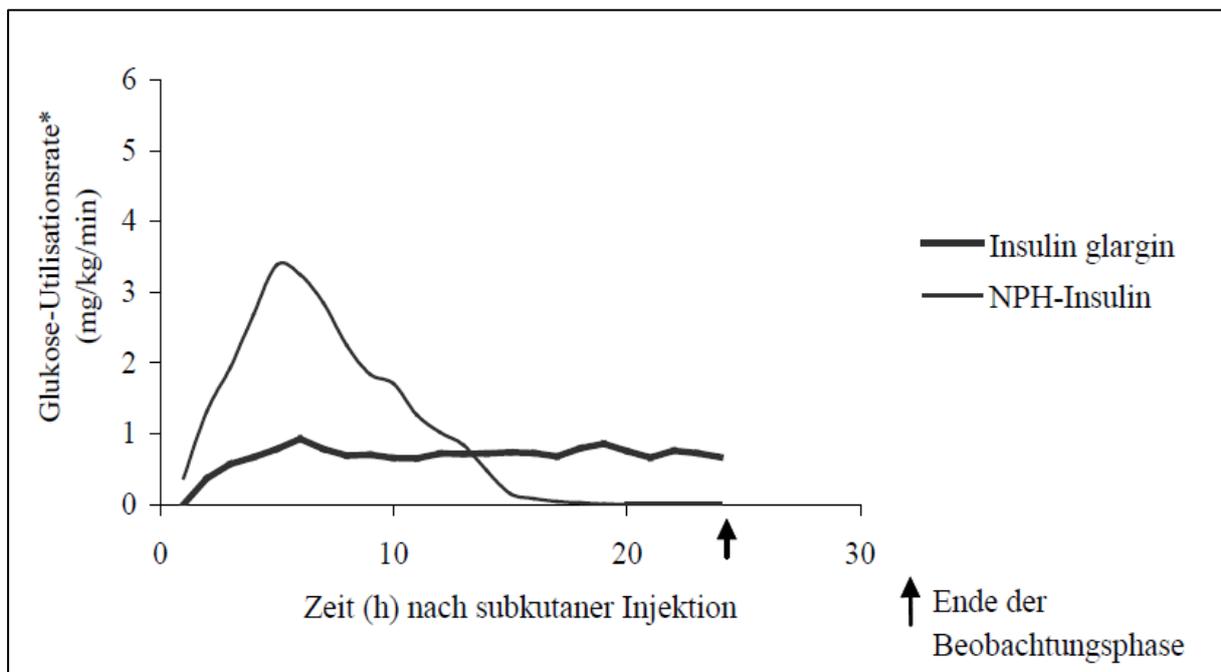


Abbildung 2-2: Wirkprofil von Insulin glargin und NPH-Insulin bei Typ-1-Diabetikern. NPH: Neutral Protamin Hagedorn. *Ermittelt als Menge der infundierten Glukose, die zum Erhalt von konstanten Plasmaglukosespiegeln erforderlich ist (stündliche Mittelwerte) (Quelle [6]).

Lixisenatid

Lixisenatid ist ein vollsynthetisches, subkutan zu injizierendes Analogon des *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1), das aus 44 Aminosäuren besteht und als Agonist des GLP-1-Rezeptors wirkt. Der GLP-1-Rezeptor ist der Zielrezeptor für natives GLP-1, ein endogenes Inkretinhormon, das die glukoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert und die Freisetzung von Glukagon aus Alphazellen unterdrückt. Der „Inkretin-Effekt“, hinter dem die beiden Peptidhormone GLP-1 und glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP) stehen und in den Inkretin-Mimetika wie Lixisenatid eingreifen, steuert bei gesunden Individuen mehr als 70 % der Insulinsekretion, die durch die orale Glukose- bzw. Nahrungsaufnahme ausgelöst wird [7]. Dabei werden GLP-1 und GIP nach Adsorption von Glukose und anderen Nährstoffen vom Darmgewebe sezerniert [7].

Der Wirkmechanismus von Lixisenatid beruht auf einer Verstärkung des Inkretin-Effektes durch eine zeitliche Verlängerung des Agonistenstimulus auf den GLP-1-Rezeptor, die durch die deutlich erhöhte Halbwertszeit von Lixisenatid gegenüber endogenem GLP-1 erzielt wird. Lixisenatid besitzt eine Halbwertszeit von 3 – 4 Stunden [8], wohingegen endogenes GLP-1 nur eine Halbwertszeit von 90 – 120 Sekunden aufweist [9, 10]. Diese verlängerte Halbwertszeit ist Resultat der veränderten Struktur des Peptids (Abbildung 2-3), die ihm eine Resistenz gegenüber der N-terminalen Proteolyse durch die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) verleiht, die als Schlüsselenzym den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Abbaus der Inkretinhormone katalysiert. Darüber hinaus besitzt Lixisenatid im Vergleich zu GLP-1 sowie dem GLP-1-Analogon Exenatid eine ca. 4-fach höhere Bindungsaffinität ($IC_{50} = 1,43 \text{ nM}$) am GLP-1-Rezeptor, wodurch es ebenfalls zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer kommt [8, 11].

Gewichtsreduktion der Patienten erzielt werden, wodurch eine therapeutische Lücke des Diabetes mellitus geschlossen werden kann [14].

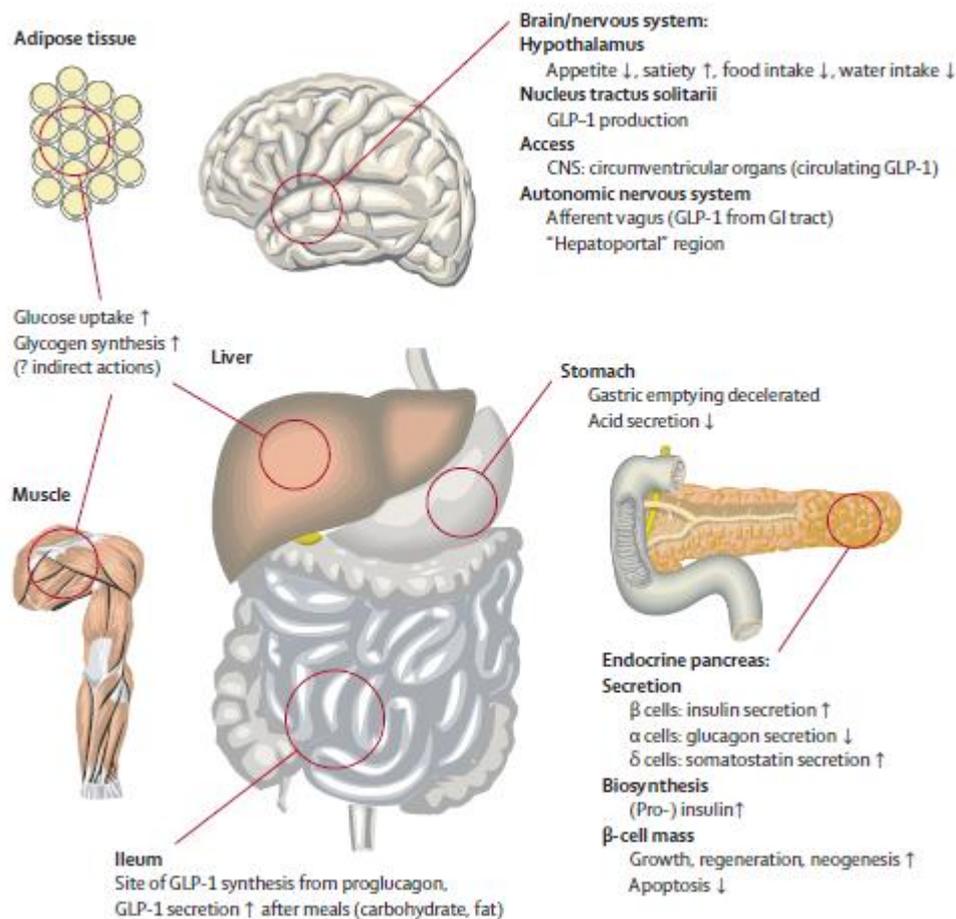


Abbildung 2-4: Physiologie der GLP-1-Sekretion und Funktionen der GLP-1-Rezeptoren in verschiedenen Organen (Quelle [15]).

Fixed ratio combination aus Insulin glargin und Lixisenatid

Suliqua[®] enthält die beiden Wirkstoffe Insulin glargin und Lixisenatid in Form eines Kombinationspräparats mit festem Dosisverhältnis (*fixed ratio combination*; FRC). Die FRC stellt für ein Kombinationspräparat mit einem zu titrierenden Wirkstoff wie Insulin glargin die optimale Lösung dar, da mit ihr eine Dosis von 10 bis 60 U Insulin glargin zusammen mit einer Dosis von 5 bis 20 µg Lixisenatid verabreicht werden kann. Um diesen Dosisbereich abzudecken, wird die FRC in zwei Pens zur Verfügung gestellt, in denen die Wirkstoffe jeweils in unterschiedlichen Dosisverhältnissen kombiniert werden: Pen A („Peach Pen“) enthält die Wirkstoffe im Verhältnis 2 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid und deckt den Dosisbereich von 10 U/5 µg bis 40 U/20 µg ab, während Pen B („Olive Pen“) die Wirkstoffe im Verhältnis 3 U Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid enthält und den Dosisbereich von 30 U/10 µg bis 60 U/20 µg abdeckt.

Die beiden in der FRC kombinierten Wirkstoffe ergänzen sich insbesondere hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, da das langwirksame Basalinsulin Insulin glargin primär die Kontrolle des Nüchternblutzuckers verbessert, während der GLP-1-Rezeptoragonist Lixisenatid hauptsächlich den postprandialen Blutzucker reduziert [11]. Diese komplementären Wirkmechanismen ermöglichen eine insgesamt verbesserte langfristige Blutzuckerkontrolle, die durch die Kombination der beiden Wirkstoffe in einem Präparat mit einem wenig komplexen Therapieregime erzielt werden kann. Da Lixisenatid aufgrund seines Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweist, geht die verbesserte Blutzuckerkontrolle nicht mit einer höheren Zahl von Hypoglykämien einher [16, 17]. Zudem wird die häufigste Nebenwirkung von Insulin glargin, die in einer Zunahme des Körpergewichts besteht, durch den gewichtsreduzierenden Effekt von Lixisenatid gemindert bzw. gänzlich vermieden [16, 17]. Ebenso verringert die FRC das Auftreten der häufigsten Nebenwirkungen einer Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten, die in gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen bestehen. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle, die mit der FRC erzielt werden kann, geht daher auch hinsichtlich der relevantesten Verträglichkeitsparameter der Einzelwirkstoffe mit Vorteilen im Vergleich zu einer Therapie mit diesen Einzelwirkstoffen einher [16].

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.

Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid

Die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 werden laut der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes mellitus Typ 2 in zehn Wirkstoffklassen unterteilt (Tabelle 2-3). Hinzu kommen Kombinationspräparate, die meist zwei Wirkstoffe aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen miteinander kombinieren.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 (Quellen [18, 19])

| Wirkstoffklasse ¹ | Wirkstoffe | Bemerkungen |
|----------------------------------|--|--|
| Orale Antidiabetika | | |
| Biguanide | Metformin | |
| Sulfonylharnstoffe | Glibenclamid Gliclazid Glimepirid Gliquidon | |
| Alpha-Glukosidasehemmer | Acarbose Miglitol | |
| DPP-4-Inhibitoren | Linagliptin ² Saxagliptin Sitagliptin Vildagliptin ² | |
| SGLT-2-Inhibitoren | Canagliflozin ² Dapagliflozin Empagliflozin | |
| Glinide | Nateglinid Repaglinid | • Verordnungseinschränkung nach § 34 SGB V |
| Glitazone (Thiazolidindione) | Pioglitazon Rosiglitazon ² | • Verordnungs Ausschluss nach § 34 SGB V |
| Parenterale Antidiabetika | | |
| GLP-1-Rezeptoragonisten | Albiglutid ⁵ Dulaglutid Exenatid Liraglutid Lixisenatid ² | |
| Insuline und Insulinaloga | | |
| Humanes Insulin | kurzwirksam (Alt- bzw. Normalinsulin) Verzögerungsinsuline (NPH-Insuline) | |
| Insulinaloga | <i>kurzwirksam</i> Insulin aspart Insulin glulisin Insulin lispro <i>langwirksam</i> | • Verordnungseinschränkung nach § 34 SGB V |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| | | |
|---|------------------------------------|--|
| | Insulin detemir Insulin glargin | |
| DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; SGLT-2: <i>Sodium dependent glucose transporter 2</i> ; GLP-1: <i>Glucagon-like peptide 1</i> ; NPH: Neutral Protamin Hagedorn | | |
| ¹ Einteilung der Wirkstoffklassen gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 [20] | | |
| ² Wirkstoff derzeit in Deutschland nicht erhältlich gemäß Artikelstamm der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA), Stand: 05.01.2018 | | |
| ³ Wirkstoff derzeit in Deutschland noch erhältlich, jedoch wurde ein weltweiter Marktrückzug bis Juli 2018 vom Hersteller angekündigt [21] | | |

Die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid ist ein Kombinationspräparat, das ein langwirksames Insulinanalogon mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten kombiniert. Daher werden im Folgenden zunächst die Wirkmechanismen dieser beiden Wirkstoffklassen dargestellt und anschließend die Wirkmechanismen der zugelassenen Arzneimittel anderer Wirkstoffklassen im Anwendungsgebiet.

Insuline

Insuline wirken, indem sie den relativen oder absoluten Insulinmangel ausgleichen, der beim Diabetes mellitus definitionsgemäß vorliegt. Die als Arzneimittel zugelassenen Insuline und Insulinanaloga lassen sich anhand ihrer Struktur und ihrer Pharmakokinetik unterscheiden [20]. Die Struktur gentechnologisch hergestellten Humaninsulins, das auch als Alt- bzw. Normalinsulin bezeichnet wird, entspricht exakt der von endogenem humanem Insulin. Da es subkutan injiziert wird, entspricht seine pharmakologische Wirkung jedoch nicht exakt der physiologischen Wirkung von endogenem Insulin [4]. Die Wirkdauer von Normalinsulin beträgt in etwa 5 bis 8 Stunden und tritt 30 bis 60 Minuten nach der Applikation ein. Durch den Zusatz von Protamin zu Humaninsulin kann die Wirkdauer des Humaninsulins auf 10 bis 16 Stunden ausgedehnt werden, weswegen diese Formulierung auch Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) genannt wird. Die Abkürzung NPH steht dabei für Neutral Protamin Hagedorn. Neutral bezeichnet hierbei den pH-Wert der Formulierung, das Eiweiß Protamin ist die Verzögerungssubstanz und Hagedorn ist der Name des dänischen Wissenschaftlers, der dieses Langzeitinsulin 1936 erstmal entwickelt hat. Aufgrund der Wirkdauer sind jedoch auch mit NPH-Insulin mehrmals tägliche Injektionen notwendig, um ausreichend hohe basale Insulinspiegel über 24 Stunden zu gewährleisten [4].

Insulinanaloga werden ebenfalls gentechnologisch hergestellt, diese Moleküle wurden jedoch gentechnisch verändert, um ihnen im Vergleich zu injiziertem Humaninsulin günstigere pharmakokinetische Eigenschaften zu verleihen. Die maximale Wirkstärke tritt bei kurzwirksamen Insulinanaloga schneller ein und dauert weniger lang an als bei Normalinsulin, sodass mit diesen Arzneimitteln die physiologische endogene Insulinsekretion, die der Nahrungsaufnahme folgt, besser abgebildet werden kann [4]. Derzeit zugelassene und in Deutschland erhältliche kurzwirksame Insulinanaloga sind Insulin aspart, Insulin glulisin und Insulin lispro. Die Wirkdauer kurzwirksamer Insulinanaloga kann ebenso wie die von Normalinsulin durch den Zusatz von Protamin verlängert werden (NPL-Insulin bzw. NPA-Insulin).

Mischinsuline kombinieren meist ein Verzögerungsinsulin (Humaninsulin oder Analogon) mit einem kurzwirksamen Insulin (Normalinsulin oder Analogon). Mischinsuline werden in der Regel im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie (CT) zwei Mal täglich appliziert.

Langwirksame Insulinanaloga weisen eine im Vergleich zu NPH-Insulinen nochmals verlängerte Wirkdauer und ein flacheres Wirkprofil auf, sodass mit diesen Insulinen auch bei einmal täglicher subkutaner Injektion ein gleichmäßiger Insulinspiegel und eine adäquate Blutzuckerkontrolle gewährleistet werden kann [4]. Die verlängerte Wirkdauer wird dabei je nach Insulinanalogon durch unterschiedliche Veränderungen am Insulinmolekül erreicht. Derzeit zugelassen und in Deutschland erhältlich ist außer Insulin glargin lediglich der Wirkstoff Insulin detemir, dessen Wirkdauer durch die stärkere Bindung an Serumalbumin verlängert wird, durch die es zu einer verzögerten Abgabe des Insulins an den Humaninsulinrezeptor kommt [4].

Insulin glargin unterscheidet sich in seinen pharmakokinetischen Eigenschaften grundlegend von Normalinsulin und kurzwirksamen Insulinanaloga, da es eine signifikant längere Wirkdauer und ein flacheres Wirkprofil aufweist. Im Vergleich zu Verzögerungsinsulinen (NPH), bei denen eine Verlängerung der Wirkdauer über den Zusatz von Protamin erzielt wird, wird die Verlängerung der Wirkdauer bei Insulin glargin durch eine gentechnische Veränderung des Insulinmoleküls erzielt. Diese gentechnische Veränderung führt nach der Injektion zur Bildung von Mikropräzipitaten im Unterhautfettgewebe, aus denen der Wirkstoff kontinuierlich abgegeben wird.

GLP-1-Rezeptoragonisten

Lixisenatid ist in Deutschland zwar zugelassen, auf dem deutschen Markt derzeit jedoch nicht verfügbar. Als Monopräparate verfügbar sind hingegen die Wirkstoffe Exenatid, Liraglutid, Albiglutid und Dulaglutid. Der Wirkstoff Albiglutid soll jedoch nach Angaben des Herstellers bis Juli 2018 weltweit vom Markt genommen werden und spielte in Deutschland in der Versorgung seit seiner Markteinführung im Jahr 2014 praktisch keine Rolle [21, 22]. Alle genannten Wirkstoffe wirken wie Lixisenatid als Agonisten des GLP-1-Rezeptors und stimulieren über diese Interaktion in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel die Insulinsekretion, hemmen die Glukagonfreisetzung und Glukoneogenese, verlangsamen die Magenentleerung und steigern das Sättigungsgefühl [15, 23]. Unterschiede zwischen den verschiedenen GLP-1-Rezeptoragonisten bestehen insbesondere hinsichtlich deren Struktur und Wirkdauer: Exenatid wurde als erster GLP-1-Rezeptoragonist zugelassen und ist ein Peptid, das ursprünglich aus dem Speichel der Gila-Krustenechse extrahiert wurde. Lixisenatid wiederum wurde auf Basis dieses Peptids entwickelt und weist dementsprechend große strukturelle Ähnlichkeiten mit Exenatid auf (Abbildung 2-3). Liraglutid und Dulaglutid wurden hingegen ausgehend von der Struktur des humanen GLP-1 entwickelt und sind dementsprechend strukturell näher mit diesem verwandt (Abbildung 2-3).

Während Lixisenatid ebenso wie Liraglutid einmal täglich angewendet wird, wird Exenatid aufgrund der geringeren Halbwertszeit zwei Mal täglich injiziert. Allerdings ist für Exenatid zusätzlich eine Formulierung zugelassen und erhältlich, die durch die Verbindung mit einem

Biopolymer eine verlängerte Wirkdauer aufweist und deshalb nur einmal wöchentlich verabreicht wird [24]. Einmal wöchentlich verabreicht wird auch Dulaglutid, bei dem diese verlängerte Wirkdauer jedoch durch die Bildung von schwer löslichen und gegen den Abbau durch DDP-4 resistente Peptid-Dimere erzielt wird, die zudem mit einem Kettenfragment des humanen Immunglobulin G4 verbunden sind [25].

Für Liraglutid wurde in der Studie LEADER nachgewiesen, dass eine Behandlung mit Liraglutid im Vergleich zur Standardbehandlung eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bewirken kann, die über den durch die Senkung des Blutzuckers zu erwartenden Effekt hinauszugehen scheint [26]. Es werden derzeit verschiedene Mechanismen diskutiert, durch die eine pharmakologische Stimulation des GLP-1-Rezeptors eine kardioprotektive Wirkung vermitteln könnte [27]. Die Autoren der Studie LEADER merken an, dass die in der Studie beobachtete Wirkung möglicherweise auf eine Veränderung des Verlaufs der Atherosklerose zurückzuführen sei [26].

Metformin

Metformin hat sich weltweit als pharmakologische Erstlinientherapie des Diabetes mellitus Typ 2 durchgesetzt und nimmt auch in der deutschen NVL Diabetes mellitus Typ 2 diese Stellung ein [20]. Mehr als 50 % der Patienten, die mit Metformin behandelt werden, erhalten zusätzlich mindestens ein weiteres orales Antidiabetikum. Metformin entfaltet seine blutzuckersenkende Eigenschaft zum einen durch eine Verbesserung der Insulinsensitivität im peripheren Gewebe (speziell in der Muskulatur) über eine Steigerung der Translokationsrate der membranständigen Glukosetransporter. Zum anderen hemmt Metformin die Glukoseproduktion der Leber über die Verringerung von Glukoneogenese und Glykogenolyse. Metformin verzögert zudem die intestinale Glukoseresorption [28]. Der Einsatz von Metformin wird allerdings durch Kontraindikationen sowie Unverträglichkeiten (vorwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen) eingeschränkt. Die wichtigste Kontraindikation für die Verordnung von Metformin war eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 60 mL/min). Es wird geschätzt, dass in der Population der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bis zu 40 % eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen [29-31]. Die Kontraindikation wurde allerdings mit Beschluss der Europäischen Kommission vom 07.02.2017 geändert, sodass sie derzeit nur für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz besteht (GFR < 30 mL/min) [32]. Die Angaben aus der Literatur zum Anteil der Diabetes-Patienten, die nicht mit Metformin behandelt werden können, stellen daher nach heutigem Stand eine Überschätzung dar. Ob Metformin im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion Laktatazidosen auslösen oder verschlimmern kann, ist nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen [33, 34]. Der Anteil der Typ-2-Diabetiker mit Unverträglichkeiten gegen Metformin wird auf 15 % geschätzt [35].

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon) sind als Monotherapie indiziert, wenn nicht pharmakologische Maßnahmen den Blutzucker unzureichend senken und Metformin als Erstlinientherapie wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit nicht

in Frage kommt. Sulfonylharnstoffe fungieren als Agonisten an einer Untereinheit des ATP-regulierten Kaliumkanals der β -Zellen des Pankreas. Die daraus resultierende Depolarisierung an der Membran führt zur Öffnung von Kalziumkanälen und dem Transport sekretatorischer Insulingranula und der Insulinsekretion [36]. Dieser Effekt ist dosisabhängig und wirkt unabhängig von der Blutzuckerkonzentration, wodurch sich bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen ein Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien ergibt [37, 38]. Neben dem Auftreten von Hypoglykämien ist die Gewichtszunahme des Patienten eine weitere unerwünschte Nebenwirkung [39]. Ähnlich wie bei Metformin, sind auch bei den Sulfonylharnstoffen eine Reihe von Kontraindikationen zu beachten. So bewirken Sulfonylharnstoffe z. B. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Kumulation des Wirkstoffs, der zu potenziell letalen Hypoglykämien führen kann [29, 30, 40]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert sein könnten [41-43]. Für Glibenclamid gibt es einen Hinweis auf die Verminderung von mikrovaskulären Sekundärkomplikationen [44, 45].

α -Glukosidase-Hemmer

α -Glukosidase-Hemmer wirken im Magen-Darm-Trakt und hemmen dort reversibel die Enzyme des Abbaus von Di-, Oligo- und Polysacchariden [46, 47]. In Folge dessen kommt es zu einer Verzögerung der Verdauung und Resorption von Monosacchariden, wodurch der postprandiale Blutzuckeranstieg reduziert wird [46-48]. Somit werden auch Blutzuckerschwankungen über den Tagesverlauf ausgeglichen [47]. Die Wirkung der α -Glukosidase-Hemmer beeinflusst dabei nicht die Insulinsekretion des Pankreas und es besteht kein Hypoglykämierisiko [46, 47]. Die häufigsten Nebenwirkungen bestehen in gastrointestinalen Beschwerden wie Blähungen, Durchfall und Bauchschmerzen [49]. Aufgrund dieser Nebenwirkungen besteht eine schlechte Therapietreue zu dieser Medikation und in deren Folge spielen α -Glukosidase-Hemmer in Deutschland eine eher untergeordnete Rolle im Therapiealltag [46, 49].

DPP-4-Inhibitoren

Die Dipeptidylpeptidase 4 ist das entscheidende Schlüsselenzym für den Abbau des endogenen GLP-1 [15]. Derzeit auf dem deutschen Markt erhältlich sind die beiden Wirkstoffe Sitagliptin und Saxagliptin, die in 2007 bzw. 2009 zugelassen wurden. Gemeinsam ist allen DPP-4-Inhibitoren, dass sie der Wirkstoffgruppe der *small molecule inhibitors* angehören und daher oral verabreicht werden können. Diese Wirkstoffe reduzieren die DPP-4-Aktivität um ca. 80 %, woraus eine annähernde Verdopplung der aktiven GLP-1-Konzentration im Serum resultiert. Im Gegensatz zur Administration von GLP-1-Analoga ist die Wirkkonzentration dennoch 6-fach geringer, woraus sich teilweise die schwächeren Effekte z. B. auf die Gewichtsreduktion erklären lassen [50]. Hinzu kommt bei Diabetes mellitus eine verminderte GLP-1-Sekretion, die sich in späteren Krankheitsstadien weiter verschlechtert und somit zum Wirkverlust der DPP-4-Inhibitoren führen kann [51, 52]. Nebenwirkungen der DPP-4-Inhibitoren sind unspezifisch und äußern sich als Kopf-, Hals- und Gelenkschmerzen sowie Atemwegs- und Harnwegsinfektionen [39].

SGLT-2-Inhibitoren

Die SGLT-2-Inhibitoren entfalten ihre antihyperglykämische Wirkung durch die Hemmung der Glukoseabsorption in der Niere [20]. Dort ist SGLT-2 der wichtigste Glukosetransporter, der für die Rückgewinnung von Glukose aus dem glomerulären Filtrat in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Dieser Mechanismus der Reabsorption ist trotz des erhöhten Blutzuckerspiegels auch bei Typ-2-Diabetikern aktiv. Eine Hemmung des sehr selektiv in der Niere exprimierten SGLT-2 bewirkt daher eine Reduktion der Reabsorption und gesteigerte Ausscheidung von Glukose über den Urin, wodurch der Blutzuckerspiegel sowohl im Nüchternzustand als auch postprandial gesenkt werden kann. Die blutzuckersenkende Wirkung der SGLT-2-Inhibitoren ist daher, anders als die der GLP-1-Rezeptoragonisten, unabhängig von Insulin und hemmt im Falle einer Hypoglykämie auch nicht die Gluconeogenese [53, 54]. In Deutschland erhältlich sind derzeit die beiden Wirkstoffe Empagliflozin und Dapagliflozin, der Wirkstoff Canagliflozin ist außer Vertrieb.

Nachgewiesen ist für mehrere SGLT-2-Inhibitoren auch eine Wirksamkeit bezüglich klinischer kardiovaskulärer Endpunkte. Sowohl in der Studie EMPA-REG Outcome mit Empagliflozin als auch der Studie CANVAS mit Canagliflozin wurde ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter der Behandlung mit dem jeweiligen SGLT-2-Inhibitor gegenüber dem Behandlungsstandard nachgewiesen [55, 56]. Der Mechanismus dieses kardioprotektiven Effekts ist jedoch nicht abschließend geklärt und möglicherweise multidimensional, da für SGLT-2-Inhibitoren Effekte auf verschiedene Bestandteile des kardiovaskulären Systems diskutiert werden [57], wobei insbesondere auch eine blutdrucksenkende Wirkung von Empagliflozin durch randomisierte klinische Studien belegt ist [58].

Glinide

Der Wirkmechanismus der Glinide ähnelt dem der Sulfonylharnstoffe, da auch diese Substanzen als Agonisten des ATP-abhängigen Kaliumkanals der β -Zellen des Pankreas fungieren und über diesen Mechanismus die Insulinsekretion der β -Zellen stimulieren. Der Wirkeintritt ist jedoch bei den Gliniden rascher und die Wirkdauer kürzer als bei den Sulfonylharnstoffen [20]. Im Gegensatz zu den GLP-1-Rezeptoragonisten erfolgt bei den Gliniden ebenso wie bei den Sulfonylharnstoffen die Freisetzung des Insulins unabhängig vom Blutzuckerspiegel. Für die beiden in Deutschland zugelassenen Glinide Repaglinid und Nateglinid führte der in einer vom IQWiG durchgeführten Bewertung nicht belegte Nutzen zu einem Verordnungsausschluss, von dem lediglich Diabetiker mit schweren Nierenfunktionsstörungen ausgenommen sind. Für diese Patienten kann der Wirkstoff Repaglinid weiterhin verordnet werden [19, 59].

Glitazone (Thiazolidindione)

Glitazone (Thiazolidindione) sind selektive Agonisten des *peroxisomal proliferator activated receptor γ* (PPAR γ) [46]. Der Rezeptor aktiviert verschiedene Gene mit dem primären Resultat einer Reduktion der Insulinresistenz hauptsächlich am Fett- aber auch am

Skelettmuskel- und Lebergewebe [60]. Ebenfalls führt die Wirkung der Glitazone zu einer reduzierten Glukoseproduktion [61]. Glitazone werden häufig in Kombinationstherapien bis hin zu Dreifachkombinationen mit Metformin und Sulfonylharnstoffen eingesetzt [46]. Klinisch relevante Nebenwirkungen sind Flüssigkeitsretention, subkutane Fettzunahme und damit Gewichtssteigerung sowie Herzinsuffizienz [46]. Glitazone können zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden. Eine Nutzenbewertung der Glitazone durch das IQWiG zeigte ein deutlich belegtes Schadenspotential dieser Wirkstoffe, das der Grund für den Verordnungsausschluss ist [62].

Fazit

Die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid verbindet ein langwirksames Insulinanalogon, das direkt am Humaninsulinrezeptor wirkt und aufgrund seiner verzögerten Abgabe in den Blutkreislauf eine langfristige, gleichmäßige Kontrolle des Blutzuckers ermöglicht, mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten, der über den Inkretin-Effekt den Blutzucker abhängig von der Nahrungsaufnahme reguliert.

Arzneimittel, die wie Lixisenatid in den Inkretin-Regelmechanismus der Insulinausschüttung eingreifen, sind in Form der parenteral zu verabreichenden GLP-1-Rezeptoragonisten sowie der oral zu verabreichenden DPP-4-Inhibitoren verfügbar. Lixisenatid strukturell und pharmakologisch am ähnlichsten ist dabei Exenatid, während Dulaglutid und Liraglutid sich hinsichtlich ihrer strukturellen und pharmakologischen Eigenschaften stärker von Lixisenatid unterscheiden. Die DPP-4-Inhibitoren entfalten ihre Wirkung wiederum an einem anderen Zielmolekül als die GLP-1-Rezeptoragonisten und weisen als *small molecule inhibitors* generell andere pharmakologische Eigenschaften auf als die GLP-1-Rezeptoragonisten, die Peptide oder Peptid-Multimere darstellen.

Außer der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid ist mit Xultophy® (Insulin degludec/Liraglutid) ein weiteres Kombinationspräparat zugelassen, das ein langwirksames Insulinanalogon mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten kombiniert. Insulin degludec/Liraglutid ist jedoch ebenso wie das Monopräparat des Insulinanalogons Insulin degludec nicht mehr auf dem deutschen Markt erhältlich (laut ABDA-Artikelstamm, Stand 11. Dezember 2017). In Deutschland ist daher derzeit kein Fertigarzneimittel verfügbar, das die Wirkungen eines langwirksamen Insulinanalogons und eines GLP-1-Rezeptoragonisten miteinander kombiniert.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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 |
|---|--------------------|-------------------------------|--|
| Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein [...] den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert. | Nein | 11.01.2017 | entfällt – siehe Niederschrift der G-BA-Beratung vom 16.06.2017 [63] |
| Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn [...] Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel[...] den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert. | Nein | 11.01.2017 | A (OAD-Versagen) |
| Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn [...] Metformin in Kombination mit [...] Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert. | Nein | 11.01.2017 | B (BOT-Versagen) |
| OAD: Orales Antidiabetikum; BOT: Basalunterstützte orale Therapie a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten in Tabelle 2-4 stammen aus der Fachinformation des Arzneimittels Suliqua® sowie der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 16.06.2017 [13, 63].

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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Nicht zutreffend | |
| | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Administrative Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel stammen aus internen Unterlagen der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Die Aufstellung zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurde auf Grundlage der vom G-BA für die Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV durchgeführten Recherche zur

Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie den Angaben in Anhang III der Arzneimittel-Richtlinie nach § 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V erstellt. Die Beschreibungen der Wirkmechanismen wurden auf Grundlage der entsprechenden Fachinformationen, der NVL, Fachpublikationen sowie eines aktuellen Lehrbuchs der Diabetologie erstellt. Eine gesonderte systematische Literaturrecherche wurde für die Angaben in Modul 2 nicht durchgeführt.

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. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Lantus[®] Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone / Lantus[®] SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 28. November 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, Owens DR (2014): The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care. *Drugs*; 74(8):911-27.
3. Staiger H, Schleicher E (2011): Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; S. 2.
4. Bretzel RG (2011): Behandlung mit Insulin. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; S. 192.
5. Fleischmann H, Goke R, Bramlage P (2017): Addition of once daily prandial lixisenatide to basal insulin therapy in patients with type-2 diabetes results in a reduction of HbA1c as an effect of postprandial glucose lowering. *Diabetes Metab Syndr*; 11 Suppl 1:S91-S7.
6. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. (2000): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*; 49(12):2142-8.
7. Baggio LL, Drucker DJ (2007): Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*; 132(6):2131-57.
8. sanofi-aventis groupe (2017): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Lyxumia[®]. [Zugriff: 5. Januar 2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf.
9. Nauck MA (2009): Unraveling the science of incretin biology. *Eur J Intern Med*; 20 Suppl 2:S303-8.
10. Nauck MA (2009): Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med*; 122(6 Suppl):S3-S10.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W (2010): Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. Regul Pept; 164(2-3):58-64.
12. Hansen KB, Vilsboll T, Knop FK (2010): Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes - a review. Diabetes Metab Syndr Obes; 3:155-63.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Suliqua[®] 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung / Suliqua[®] 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 5. Januar 2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. (2012): Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. Clin Ther; 34(6):1247-58 e22.
15. Drucker DJ, Nauck MA (2006): The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet; 368(9548):1696-705.
16. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al. (2016): Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care; 39(11):2026-35.
17. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, Gonzalez-Galvez G, et al. (2016): Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care; 39(11):1972-80.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2017-B-051 Lixisenatid/Insulin glargin. [Zugriff: 29. August 2017]. URL.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten. [Zugriff: 7. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-430/AM-RL-III_Verordnungs-einschraenkungen_2016-10-25.pdf.
20. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. [Zugriff: 9. März 2017]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf.
21. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2017): Weltweite Marktrücknahme von EPERZAN[®] (Albiglutid). [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL:

- https://www.abda.de/fileadmin/assets/Arzneimittelkommission/PDF/Rote_Hand_Brief_e/17_31_Information_Marktruecknahme_Eperzan_26.7.17.pdf.
22. Freichel M, Mengel K (2017): Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W, Klauber J: Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin: Springer-Verlag GmbH; S. 299.
 23. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, et al. (2015): Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care*; 38(7):1263-73.
 24. AstraZeneca GmbH (2017): Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Lilly Deutschland GmbH (2017): Trulicity®; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 12. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. (2016): Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; 375(4):311-22.
 27. Ussher JR, Drucker DJ (2014): Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*; 114(11):1788-803.
 28. Merck Serono GmbH (2017): Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 29. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL (2011): Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*; 365(21):2002-12.
 30. Holstein A, Hammer C, Hahn M, Kulamadayil NS, Kovacs P (2010): Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf*; 9(5):675-81.
 31. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien (2015): Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf>.
 32. European Medicines Agency (2016): Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function - Recommendations for patients with kidney impairment updated in product information. [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500214235.pdf.
 33. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA (1998): Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*; 338(4):265-6.
 34. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE (2010): Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD002967.
 35. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L, et al. (2010): Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*; 122(2):112-20.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. Aquilante CL (2010): Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther*; 8(3):359-72.
37. ratiopharm GmbH (2014): Glib-ratiopharm[®] S Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Amaryl[®]; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Gallwitz B, Joost H-G, Klein H, Matthaer S (2011): Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; S. 167.
40. Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM (2000): Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*; 35(3):500-5.
41. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA (2008): Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*; 31(8):1672-8.
42. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. (2011): Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*; 32(15):1900-8.
43. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. (2009): Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*; 339:b4731.
44. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*; 321(7258):405-12.
45. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008): 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 359(15):1577-89.
46. Jacob S, Rosak C (2011): Nicht beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; S. 181.
47. EurimPharm Arzneimittel GmbH (2010): Diastabol 50 mg Tabletten / Diastabol 100 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2010 [Zugriff: 20. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Bayer Vital GmbH (2014): Glucobay[®] 50 mg / Glucobay[®] 100 mg; Fachinformation. Stand: Oktober 2014 [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. *Diabetologie und Stoffwechsel*; 4(01):32-64.
50. Cobble M (2012): Differentiating among incretin-based therapies in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*; 4(1):8.
51. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. (2001): Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 86(8):3717-23.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

52. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ (2001): Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*; 50(3):609-13.
53. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH (2017): Jardiance® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 20. September 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. AstraZeneca GmbH (2017): Forxiga® 5 mg Filmtabletten / Forxiga® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. (2015): Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; 373(22):2117-28.
56. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. (2017): Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; 377(7):644-57.
57. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. (2015): SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*; 12(2):90-100.
58. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. (2015): Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*; 38(3):420-8.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 27. November 2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
60. Day C (1999): Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med*; 16(3):179-92.
61. Takeda GmbH (2016): Actos® 15 mg/30 mg/45 mg 15 mg/30 mg/45 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 27. November 2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AMNutzenV Beratungsanforderung 2017-B-051 vom 29. August 2017.