

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ertugliflozin/Sitagliptin (STEGLUJAN[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 09.05.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (Stand: 01. April 2018).....	9
Tabelle 2-4: Pharmakokinetische Kennzahlen der SGLT2-Inhibitoren (modifiziert nach [4]).....	11
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosinmonophosphat
cAMP (cyclo-AMP)	Zyklisches Adenosinmonophosphat
AM-RL	Arzneimittel Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (Committee for Human Medicinal Products)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKA	Diabetische Ketoazidose
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
EC	Europäische Kommission (European Commission)
EMA	European Medicines Agency
Fc	Schweres Kettenfragment eines Antikörpers
FPG	Nüchternplasmaglucoosespiegel (Fasting Plasma Glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like-Peptide-1
GLUT	Glucose Transporter
HbA1c	Glycohämoglobin A1c
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IgG	Immunglobulin G
LDL	Low Density Lipoprotein
NEP	Neutrale Endopeptidase
NIDDM	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
PRAC	Ausschuss für Pharmakovigilanz und Risikobewertung (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB-V	Sozialgesetzbuch V

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SGLT1	Natrium-Glucose-Co-Transporter 1
SGLT2	Natrium-Glucose-Co-Transporter 2
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 0)
- 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 0 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:	Ertugliflozin/Sitagliptin
Handelsname:	STEGLUJAN[®] 5 mg/100 mg Filmtabletten STEGLUJAN[®] 15 mg/100 mg Filmtabletten
ATC-Code:	A10BD24

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
13965986	EU/1/18/1266/002	5 mg/100 mg	28 Filmtabletten ^a
		5 mg/100 mg	98 Filmtabletten ^b
13965992	EU/1/18/1266/008	15 mg/100 mg	28 Filmtabletten ^a
		15 mg/100 mg	98 Filmtabletten ^b

a: Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens verfügbare Packungsgrößen.
b: Weitere Packungsgrößen, die ggf. zu einem späteren Zeitpunkt in den Verkehr gebracht werden.

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.

Pharmakodynamischer Wirkmechanismus

Das zu bewertende Arzneimittel STEGLUJAN[®] kombiniert die beiden Wirkstoffe Ertugliflozin und Sitagliptin in einer sog. Fixdosiskombination zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM). Bei Ertugliflozin handelt es sich um einen Natrium-Glucose-Co-Transporter 2 (SGLT2)-Inhibitor, bei Sitagliptin um einen Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor. Nachfolgend wird die pharmakodynamische Wirkung beider Wirkstoffe dargestellt.

Wirkmechanismus von Ertugliflozin

Das Transmembranprotein SGLT2 ist als natriumabhängiger Co-Transporter der Glucose für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat in die Nierenzellen essentiell, wo er vorwiegend exprimiert wird. Ertugliflozin ist ein hochaffiner ($IC_{50} = 0,877$ nM), selektiver und reversibler Inhibitor des Transportproteins SGLT2. Durch die Hemmung von SGLT2 verringert Ertugliflozin die Rückresorption von renal filtrierter Glucose, senkt die Nierenschwelle für Glucose ab und steigert somit die Glucoseausscheidung im Urin [1].

Die Behandlung mit Ertugliflozin in Kombination mit Sitagliptin führte bei Patienten mit T2DM im Vergleich zu Placebo oder Ertugliflozin oder Sitagliptin Monotherapie zu klinisch und statistisch signifikanten Verbesserungen der glycosylierten Hämoglobin A1c (HbA1c)-Werte sowie der Nüchternplasmagluconespiegel (FPG). Darüber hinaus wurde im Vergleich zu Sitagliptin oder Placebo eine statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks und des Körpergewichts beobachtet [1].

Eine Langzeitstudie im Hinblick auf makro- und mikrovaskuläre Komplikationen (VERTIS CV/MK-8835-004) ist zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokuments noch nicht abgeschlossen.

Wirkmechanismus von Sitagliptin

Sitagliptin gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. DPP-4-Inhibitoren, welche die Blutzuckerkontrolle bei Typ 2-Diabetikern wahrscheinlich dadurch verbessern, indem sie die Spiegel der aktiven Inkretinhormone anheben. Inkretinhormone, wie das Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) und das Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt, und ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glucosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutglucosespiegel normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas über intrazelluläre Signalwege unter Beteiligung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP).

In Tiermodellen zu T2DM zeigte die Behandlung mit GLP-1 oder mit DPP-4-Inhibitoren eine Verbesserung der Sensibilität der Beta-Zellen gegenüber Glucose und regte die Insulinsynthese und -freisetzung an. Bei höheren Insulinspiegeln wird die Glucoseaufnahme in das Gewebe verstärkt. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas. Verringerte Glucagonkonzentrationen führen zusammen mit erhöhten Insulinspiegeln zu einer verminderten hepatischen Glucoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglucosespiegel. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP sind glucoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglucosespiegeln weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glucagonfreisetzung durch GLP-1 beobachtet werden. Sowohl für GLP-1 als auch GIP gilt, dass bei Glucoseanstieg über den Normalwert die Insulinfreisetzung verstärkt angeregt wird. GLP-1 beeinträchtigt zudem die normale Glucagonreaktion auf Hypoglykämien nicht. Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine zu inaktiven Produkten abbaut. Sitagliptin verhindert den durch DPP-4 bedingten Abbau der Inkretine und erhöht somit die Plasmakonzentrationen der aktiven Formen von GLP-1 und GIP. Indem Sitagliptin die Spiegel aktiver Inkretine erhöht, steigert es die Insulinfreisetzung und senkt die Glucagonspiegel jeweils glucoseabhängig. Bei Typ 2-Diabetikern mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu einer Reduktion des Hämoglobin-A1c (HbA1c) und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Der glucoseabhängige Wirkmechanismus von Sitagliptin unterscheidet sich von dem der Sulfonylharnstoffe, welche auch bei niedrigen Glucosespiegeln die Insulinfreisetzung erhöhen, was bei Typ 2-Diabetikern und gesunden Personen zu Hypoglykämien führen kann. Sitagliptin ist ein potenter und hoch selektiver Inhibitor des DPP-4 Enzyms und hemmt in therapeutischen Konzentrationen nicht die eng verwandten Enzyme DPP-8 oder DPP-9 [2].

Für Sitagliptin liegen die Ergebnisse der kardiovaskulären Langzeitstudie (TECOS) vor. Insgesamt wurden 14.671 Patienten untersucht. Nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren zeigte sich, dass bei Patienten mit T2DM die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zur üblichen Standardversorgung das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse oder das Risiko einer Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zur üblichen Standardversorgung ohne Gabe von Sitagliptin nicht erhöhte [2].

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.

Zulassungsstatus von Antidiabetika in Deutschland

Die in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurden basierend auf einer Recherche in der Arzneimittelinformationssystem Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ermittelt und sind nachfolgend in Tabelle 2-3 aufgeführt. Folgende Suchkriterien lagen der Recherche zugrunde:

- Anwendungsgebiet enthält „Diabetes“
ODER
- ATC-Code enthält „A10“
UND
- Nur verkehrsfähige Humanarzneimittel

Tabelle 2-3: Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (Stand: 01. April 2018)

Arzneimittelklasse	Wirkstoff(e)	Aktuell im Verkehr
Biguanide	Metformin	Ja
DPP-4-Inhibitoren	Alogliptin	Nein
	Linagliptin	Nein
	Saxagliptin	Ja
	Sitagliptin	Ja
	Vildagliptin	Nein
DPP-4-Inhibitoren/Biguanide	Alogliptin/Metformin	Nein
	Linagliptin/Metformin	Nein
	Saxagliptin/Metformin	Ja
	Sitagliptin/Metformin	Ja
	Vildagliptin/Metformin	Nein
DPP-4-Inhibitoren/ Insulin Sensitizer (Thiazolidindione) ^a	Alogliptin/Pioglitazon	Nein
Glucosidasehemmer	Acarbose	Ja
Inkretinmimetika	Albiglutid	Ja
	Dulaglutid	Ja
	Exenatid	Ja
	Liraglutid	Ja
	Lixisenatid	Nein

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittelklasse	Wirkstoff(e)	Aktuell im Verkehr
	Semaglutid	Nein
Insulin Analoga - kurz wirksam	Insulin aspart	Ja
	Insulin glulisin	Ja
	Insulin lispro	Ja
Insulin Analoga - kurz/lang wirksam	Insulin degludec/Insulin aspart	Nein
Insulin Analoga - lang wirksam	Insulin degludec	Nein
	Insulin detemir	Ja
	Insulin glargin	Ja
Insulin Analoga - lang wirksam/Inkretinmimetikum	Insulin glargin/Lixisenatid	Nein
	Insulin degludec/Liraglutid	Nein
Humaninsulin	Humaninsulin	Ja
Humaninsulin NPH - lang wirksam	Isophan-Insulin	Ja
Humaninsulin/ Humaninsulin NPH - lang wirksam	Humaninsulin/Isophan-Insulin	Ja
Insulin Sensitizer (Thiazolidindione) ^a	Pioglitazon	Ja
Insulin Sensitizer (Thiazolidindione) ^a /Biguanide	Pioglitazon/Metformin	Ja
Insulin Sensitizer (Thiazolidindione) ^a /Sulfonylharnstoff	Pioglitazon/Glimepirid	Nein
SGLT2-Inhibitoren	Canagliflozin	Nein
	Dapagliflozin	Ja
	Empagliflozin	Ja
SGLT2-Inhibitoren/Biguanide	Canagliflozin/Metformin	Nein
	Dapagliflozin/Metformin	Ja
	Empagliflozin/Metformin	Nein
SGLT2-Inhibitoren/DPP-4-Inhibitoren	Empagliflozin/Linagliptin	Nein
	Dapagliflozin/Saxagliptin	Nein
Sulfonylharnstoffe	Glibenclamid	Ja
	Gliclazid	Ja
	Glimepirid	Ja
	Gliquidon	Ja

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittelklasse	Wirkstoff(e)	Aktuell im Verkehr
Sulfonylharnstoff Analoga (Glinide) ^b	Nateglinid	Ja
	Repaglinid	Ja
Sulfonylharnstoffe/Biguanide	Glibenclamid/Metformin	Nein
<p>a: Für diese Arzneimittel gilt ein Verordnungsausschluss gem. § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL [3]</p> <p>b: Für diese Arzneimittel gilt eine Verordnungseinschränkung gem. § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL [3]</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; SGLT2: Natrium-Glucose-Co-Transporter 2.</p>		

Nachfolgend werden nur die Wirkmechanismen der Arzneimittel beschrieben, die für den - Versorgungskontext in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland relevant sind, d. h. welche sich in Verkehr befinden und für die kein(e) Verordnungseinschränkung oder -ausschluss besteht. Demnach werden Arzneimittel, welche Insulin-Sensitizer (Thiazolidindione) oder Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide) enthalten nicht dargestellt.

SGLT2-Inhibitoren

Einer der in STEGLUJAN[®] enthaltenen Wirkstoffe ist Ertugliflozin, ein Vertreter der Arzneimittelklasse der SGLT2-Inhibitoren. Zu den anderen, neben Ertugliflozin in Deutschland zugelassenen, SGLT2-Inhibitoren zählen Arzneimittel mit den Wirkstoffen Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin. Davon sind allerdings nur Arzneimittel mit den Wirkstoffen Dapagliflozin und Empagliflozin verfügbar. Prinzipiell unterscheiden sich die pharmakodynamischen Wirkmechanismen der SGLT2-Inhibitoren nicht grundlegend voneinander. Aus pharmakokinetischer Sicht gibt es jedoch Unterschiede im Hinblick auf die Hemmaktivität und die Selektivität zwischen SGLT2 und SGLT1.

Tabelle 2-4: Pharmakokinetische Kennzahlen der SGLT2-Inhibitoren (modifiziert nach [4])

Wirkstoff	Hemmaktivität SGLT2 IC ₅₀ [nmol/l]	Hemmaktivität SGLT1 IC ₅₀ [nmol/l]	Selektivität SGLT2/SGLT1
Ertugliflozin	0,9	1.960	2.200
Canagliflozin	4,2	663	160
Dapagliflozin	1,2	1.400	1.200
Empagliflozin	3,1	8.300	2.700
IC ₅₀ : mittlere inhibitorische Konzentration; SGLT1/2: Natrium-Glucose-Co-Transporter 1 oder 2			

SGLT1 wird hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt exprimiert und ist essentiell für die gastrointestinale Absorption von Glucose und Galactose aus dem Lumen in die Enterozyten. Bei der genetisch bedingten Glucose-Galactose-Malabsorption liegt eine Mutation von SGLT1 vor, so dass die Aufnahme von Glucose und Galactose eingeschränkt ist und zu

schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhö und Flatulenz führen kann. SGLT2 wird hauptsächlich im proximalen Tubulus in der Niere exprimiert und ist dort für die Rückabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat verantwortlich. Eine geringere SGLT1/SGLT2-Selektivität bei Canagliflozin scheint jedoch im Hinblick auf gastrointestinale Nebenwirkungen keine klinische Bedeutung zu haben [4], wenn auch im Gegensatz zu anderen SGLT2-Inhibitoren bei Canagliflozin gastrointestinale Nebenwirkungen wie Obstipation und Nausea in klinischen Studien häufig berichtet wurden [5].

Im Hinblick auf das klinische Wirkprofil führt die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren neben der Senkung von HbA1c auch zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks und zu einer Gewichtsabnahme [1, 5-8]. Für Canagliflozin und Empagliflozin liegen bereits klinische Ergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten vor. Für Empagliflozin konnte im Rahmen der EMPA-REG-OUTCOME-Studie eine Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Schlaganfall oder nicht tödlichem Myokardinfarkt“ gezeigt werden [7].

Ebenso konnte auch für Canagliflozin im Rahmen der CANVAS und CANVAS-R Studien eine Risikoreduktion für den primären kombinierten Endpunkt, zusammengesetzt aus „kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall“ gezeigt werden [9].

SGLT2-Inhibitoren haben einen Insulin unabhängigen Wirkmechanismus und haben dadurch ein geringes Hypoglykämierisiko. Wenn SGLT2-Inhibitoren jedoch gemeinsam mit Insulin oder Arzneimitteln angewendet werden, welche die Insulinsekretion erhöhen (z. B. Sulfonylharnstoffe), kann das Hypoglykämierisiko erhöht werden [5-8]. Weitere Informationen zu Inzidenz und Schweregrad von Hypoglykämien bei Patienten unter Ertugliflozin/Sitagliptin, siehe Modul 4.

Aufgrund des Wirkmechanismus der SGLT2-Inhibitoren wird vermehrt Glucose über den Harn ausgeschieden, was häufig bis sehr häufig zu den typischen Nebenwirkungen wie genitalen Pilz- und Harnwegsinfektionen führt. Durch die vermehrte Glucoseausscheidung über den Harn kommt es ebenfalls zu einer osmotischen Diurese, was häufig zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Wasserlassen aber auch zu erhöhtem Durstgefühl führt. Bei älteren Patienten und Patienten, die Diuretika einnehmen, kann auch das Risiko für eine Hypovolämie entsprechend erhöht sein [5-8].

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren erhielten. Im Rahmen von klinischen Studien mit Ertugliflozin wurden ebenfalls Fälle berichtet [8]. Bereits im Juni 2015 wurde ein Art. 20 Referral gem. Reg. (EC) No. 726/2004 auf Antrag der EU Kommission initiiert, um das Risiko für das Auftreten einer DKA bei Typ 2-Diabetikern die mit Canagliflozin, Dapagliflozin oder Empagliflozin behandelt wurden zu untersuchen. Auf Grundlage der Stellungnahme des Ausschusses für Pharmakovigilanz und Risikobewertung (PRAC) der europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) und auf Empfehlung des Ausschusses für

Humanarzneimittel (CHMP) und der nachfolgenden Entscheidung der EU Kommission mussten die Produktinformationstexte für alle SGLT2-Inhibitoren um entsprechende Warnhinweise und Nebenwirkungen ergänzt werden [10].

Im Rahmen von klinischen Studien (CANVAS, CANVAS-R) mit Canagliflozin wurde im Gegensatz zu anderen SGLT2-Inhibitoren vermehrt über Fälle von Amputationen der unteren Gliedmaßen berichtet. Dieser Sachverhalt wurde im Rahmen eines Art. 20 Referrals gem. Reg. (EC) No. 726/2004 auf Antrag der EU Kommission durch den PRAC untersucht. Auf Grundlage der Stellungnahme des PRAC konnte ein Klasseneffekt für alle SGLT2-Inhibitoren nicht ausgeschlossen werden, so dass, auf Empfehlung des CHMP und Entscheidung der EU Kommission, die Produktinformationstexte für alle SGLT2-Inhibitoren einen entsprechenden Warnhinweis aufzunehmen hatten [11].

DPP-4-Inhibitoren

Der andere, neben Ertugliflozin in STEGLUJAN[®] enthaltene Wirkstoff, ist Sitagliptin, ein Vertreter der Arzneimittelklasse der DPP-4-Inhibitoren. Zu den anderen neben Sitagliptin in Deutschland zugelassenen DPP-4-Inhibitoren zählen Arzneimittel mit den Wirkstoffen Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin und Vildagliptin. Davon sind allerdings nur Arzneimittel mit den Wirkstoffen Saxagliptin und Sitagliptin verfügbar. Prinzipiell unterscheiden sich die pharmakodynamischen Wirkmechanismen der DPP-4-Inhibitoren nicht grundlegend voneinander.

Im Hinblick auf das klinische Wirkprofil senken DPP-4-Inhibitoren die HbA1c Konzentration und haben einen neutralen Effekt im Hinblick auf die Entwicklung des Körpergewichts [12]. Im Gegensatz zu den SGLT2-Inhibitoren haben DPP-4-Inhibitoren keinen Effekt auf den Blutdruck. Im Rahmen der TECOS Studie zur Untersuchung von kardiovaskulären Endpunkten bei Patienten unter Sitagliptin war das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse oder das Risiko einer Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zur üblichen Standardversorgung ohne Gabe von Sitagliptin nicht erhöht [2]. Ein unerwarteter jedoch deutlicher, statistisch signifikanter Anstieg von Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzversagen um 27 % wurde im Rahmen der SAVOR-TIMI53 Studie bei Patienten unter Saxagliptin beobachtet [13, 14].

Aufgrund des Wirkmechanismus von DPP-4-Inhibitoren wird der Abbau der Inkretine GLP-1 und GIP welche glucoseabhängig die Insulinfreisetzung steigern und den Glucagonspiegel senken, gehemmt [2]. Dies führt dazu, dass DPP-4-Inhibitoren selbst nicht zu Hypoglykämien führen können. Hypoglykämien treten insbesondere dann häufig bis sehr häufig auf, wenn DPP-4-Inhibitoren gemeinsam mit Insulin oder Arzneimitteln angewendet werden, welche die Insulinsekretion erhöhen, wie z. B: Sulfonylharnstoffe [2, 15-18].

Für alle weiteren in Deutschland zugelassenen Wirkstoffklassen wird nachfolgend der Wirkmechanismus wie in Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation angegeben beschrieben.

Biguanide

Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen:

- Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glykogenolyse.
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung.
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glucose (GLUTs).

In klinischen Studien war die Einnahme von Metformin entweder mit einem stabilen Körpergewicht oder mit einer mäßigen Gewichtsabnahme verbunden.

Beim Menschen besitzt Metformin, unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel, eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittelfristigen Studien und Langzeitstudien nachgewiesen. Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride [2].

Glucosidasehemmer

Acarbose

Acarbose entfaltet bei allen untersuchten Spezies ihre Wirkung im Intestinaltrakt. Die Wirkung von Acarbose beruht auf der Hemmung solcher intestinaler Enzyme (α -Glucosidasen), die am Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden beteiligt sind. Dies führt dosisabhängig zu einer Verzögerung der Verdauung der erwähnten Kohlenhydrate. Dadurch wird insbesondere die aus Kohlenhydraten stammende Glucose langsamer frei und langsamer ins Blut aufgenommen. Auf diese Weise vermindert Acarbose den Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten. Dies entlastet die Betazellen, eine kompensatorische postprandiale Hyperinsulinämie wird vermieden.

Der Einnahmezeitpunkt entscheidet bei Acarbose über das Ausmaß der Wirksamkeit: der maximale Effekt wird bei Einnahme mit dem ersten Bissen der Hauptmahlzeit erreicht; eine Einnahme ca. 30 Minuten vor Beginn der Mahlzeit reduziert die Wirkung der Acarbose bereits deutlich. Die Einnahme 15 Minuten nach Beginn der Mahlzeit beeinträchtigt dagegen die Wirkung der Acarbose kaum.

Auch bei Langzeitanwendung lässt die Wirkung von Acarbose nicht nach: die Enzyme im Dünndarm verlieren nicht an Aktivität, die Hemmbarkeit durch Acarbose bleibt bestehen.

Die Acarbose-Behandlung führt nicht zu einer Steigerung des Körpergewichts. Bei Patienten mit manifestem Diabetes wurde eine verbesserte Insulinsensitivität beobachtet. Unter der Behandlung mit Acarbose nehmen die Werte der Nüchternblutglucose und des glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) deutlich ab [19].

Inkretinmimetika

Albiglutid

Albiglutid ist ein Agonist des GLP-1-Rezeptors und steigert die glucoseabhängige Insulinsekretion. Albiglutid verlangsamt außerdem die Magenentleerung [20].

Dulaglutid

Dulaglutid ist ein langwirksamer GLP-1-Rezeptoragonist. Das Molekül besteht aus zwei identischen, über Disulfid-Brücken verbundenen Ketten, von denen jede eine modifizierte GLP-1 Analogon Sequenz enthält, die kovalent über eine kleine Peptid-Brücke an das schwere Kettenfragment (Fc) eines modifizierten humanen Immunglobulin G4 (IgG4) gebunden ist. Die GLP-1 Analogon Sequenz von Dulaglutid ist etwa 90 % homolog zu nativem humanem GLP-1 (7-37). Natives GLP-1 hat eine Halbwertszeit von 1,5 – 2 Minuten durch den Abbau durch DPP-4 und renale Clearance. Im Gegensatz zu nativem GLP-1 ist Dulaglutid resistent gegen den Abbau durch DPP-4 und seine Größe verlangsamt die Absorption und verringert die renale Clearance. Die Eigenschaften dieser Konstruktion führen zu einer löslichen Formulierung und einer verlängerten Halbwertszeit von 4,7 Tagen, was eine einmal wöchentliche subkutane Injektion möglich macht. Zusätzlich wurde das Dulaglutid-Molekül so konstruiert, dass eine Fcγ Rezeptor-bedingte Immunantwort verhindert wird und das immunogene Potenzial verringert ist.

Dulaglutid zeigt verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des GLP-1. Bei erhöhter Glucose-Konzentration, erhöht Dulaglutid in Pankreas Betazellen intrazellulär die Konzentration von cAMP, was zu einer Insulinsekretion führt. Dulaglutid unterdrückt die Glucagon Sekretion, die bekanntermaßen bei Typ 2-Diabetikern unangemessen erhöht ist. Geringere Glucagon-Konzentrationen führen zu einer verringerten Glucosefreisetzung in der Leber. Weiterhin verlangsamt Dulaglutid die Magenentleerung [21].

Exenatid

Exenatid ist ein GLP-1-Rezeptoragonist, das verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des GLP-1 zeigt.

Die Aminosäuresequenz von Exenatid ist teilweise mit der von humanem GLP-1 identisch. In *in-vitro* Untersuchungen wurde für Exenatid gezeigt, dass es an den bekannten humanen GLP-1-Rezeptor bindet und ihn aktiviert. cAMP und/oder andere intrazelluläre Signalbahnen vermitteln die Wirkung.

Exenatid erhöht glucoseabhängig die Sekretion von Insulin durch die Betazellen des Pankreas. Bei sinkender Blutzuckerkonzentration geht dadurch die Insulinsekretion zurück. Wenn Exenatid allein in Kombination mit Metformin gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämieinzidenz beobachtet. Dies kann auf einen Glucose-abhängigen insulinotropen Mechanismus zurückgeführt werden.

Exenatid unterdrückt die Glucagonsekretion, die beim T2DM bekanntermaßen unangemessen erhöht ist. Geringere Glucagonkonzentrationen führen zu einer erniedrigten Glucoseabgabe der Leber. Exenatid beeinträchtigt jedoch nicht die normale Glucagonwirkung und die Wirkung anderer Hormone als Reaktion auf eine Hypoglykämie.

Exenatid verlangsamt die Entleerung des Magens und reduziert dadurch die Geschwindigkeit, in der mit der Nahrung aufgenommene Glucose in die Blutbahn gelangt [22].

Liraglutid

Liraglutid ist ein GLP-1-Analogen mit einer Sequenzhomologie von 97 % zum humanen GLP-1, das an den GLP-1-Rezeptor bindet und diesen aktiviert. Der GLP-1-Rezeptor ist der Zielrezeptor für natives GLP-1, ein endogenes Inkretinhormon, das die glucoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert. Im Gegensatz zu nativem GLP-1 weist Liraglutid bei Menschen ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil auf, das für die einmal tägliche Anwendung geeignet ist. Das protrahierte Wirkprofil nach subkutaner Gabe basiert auf drei Mechanismen: Selbstassoziation, die zu einer langsamen Resorption führt, Bindung an Albumin und höhere enzymatische Stabilität gegenüber DPP-4 und der neutralen Endopeptidase (NEP), was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

Die Wirkung von Liraglutid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1-Rezeptoren vermittelt, was zu einer Zunahme von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Liraglutid stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, während es gleichzeitig – ebenfalls glucoseabhängig – eine unangemessen hohe Sekretion von Glucagon senkt. Folglich wird bei hohem Blutzuckerspiegel die Sekretion von Insulin stimuliert und die von Glucagon gehemmt. Während einer Hypoglykämie verringert Liraglutid dagegen die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamt Entleerung des Magens einher. Liraglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch Mechanismen, die ein schwächeres Hungergefühl und geringere Energieaufnahme mit sich bringen [23].

Semaglutid

Semaglutid ist ein GLP-1-Analogen mit einer Sequenzhomologie von 94 % zum humanen GLP-1. Semaglutid wirkt als GLP-1-Rezeptoragonist, der selektiv an den GLP-1-Rezeptor, das Ziel für natives GLP-1, bindet und diesen aktiviert.

GLP-1 ist ein physiologisches Hormon, das mehrere Aufgaben bei der Glucose- und Appetitregulierung sowie im kardiovaskulären System hat. Die glucose- und appetitregulierenden Wirkungen werden gezielt über GLP-1-Rezeptoren im Pankreas und im Gehirn vermittelt.

Semaglutid senkt den Blutzuckerspiegel glucoseabhängig durch Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glucagonsekretion, wenn der Blutzuckerspiegel hoch ist. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens in der frühen postprandialen Phase einher. Während einer Hypoglykämie verringert Semaglutid die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion.

Semaglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch eine geringere Energieaufnahme, indem der Appetit insgesamt verringert wird. Zusätzlich reduziert Semaglutid die Vorliebe für stark fetthaltige Nahrungsmittel.

GLP-1-Rezeptoren sind auch im Herz, Gefäßsystem, Immunsystem und in den Nieren exprimiert.

Semaglutid zeigte in klinischen Studien eine positive Auswirkung auf die Plasmalipide, senkte den systolischen Blutdruck und reduzierte Entzündungen. In Tierstudien schwächte Semaglutid die Entwicklung von Atherosklerose durch Vorbeugung der Entwicklung aortischer Plaques und Reduzierung von Entzündungen in den Plaques ab [24].

Insulin Analoga – kurz wirksam

Insulin aspart

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin aspart beruht auf der Fähigkeit des Moleküls, durch Bindung an Insulinrezeptoren von Muskel- und Fettzellen die Aufnahme von Glucose zu fördern. Gleichzeitig wird die Freisetzung von Glucose aus der Leber gehemmt.

Im Vergleich zu löslichem Humaninsulin ist der Wirkeintritt bei Insulin aspart schneller und die Glucosekonzentration ist - soweit man die ersten vier Stunden nach einer Mahlzeit beurteilt - niedriger. Im Vergleich zu löslichem Humaninsulin hat Insulin aspart nach subkutaner Injektion eine kürzere Wirkdauer [25].

Insulin glulisin

Insulin glulisin ist ein rekombinantes Humaninsulinanalogon, das gleich wirksam wie humanes Normalinsulin ist. Insulin glulisin verfügt im Vergleich zu humanem Normalinsulin über einen schnelleren Wirkungseintritt und eine kürzere Wirkdauer.

Die primäre Wirkung von Insulinen und Insulinanaloga, einschließlich Insulin glulisin, besteht in der Regulierung des Glucosestoffwechsels. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel durch die Stimulierung der peripheren Glucoseaufnahme (insbesondere durch Skelettmuskulatur und Fett) sowie durch die Hemmung der Glucoseproduktion in der Leber. Insulin hemmt die Lipolyse in den Adipozyten wie auch die Proteolyse und fördert die Proteinsynthese.

Studien mit gesunden Freiwilligen und Patienten mit Diabetes haben gezeigt, dass bei subkutaner Gabe von Insulin glulisin der Wirkungseintritt schneller erfolgt und die Wirkdauer kürzer ist als bei humanem Normalinsulin. Injiziert man Insulin glulisin subkutan, beginnt die blutzuckersenkende Wirkung innerhalb von 10–20 Minuten. Nach intravenöser Gabe kommt es zu einem schnelleren Wirkungseintritt, einer kürzeren Wirkdauer und einer größeren Maximalwirkung im Vergleich zur subkutanen Verabreichung. Bei einer intravenösen Applikation sind die blutzuckersenkenden Wirkungen von Insulin glulisin und humanem Normalinsulin gleich stark. Eine Einheit Insulin glulisin verfügt über die gleiche blutzuckersenkende Wirkung wie eine Einheit humanes Normalinsulin [26].

Insulin lispro

Insulin lispro hat einen raschen Wirkungseintritt (ca. 15 Minuten), was eine zeitlich nähere Applikation in Bezug auf die Mahlzeit erlaubt (innerhalb von 15 Minuten vor oder nach der Mahlzeit) als bei Normalinsulin (30-45 Minuten vor der Mahlzeit). Im Vergleich zu Normalinsulin tritt die Wirkung von Insulin lispro schneller ein und hält kürzer an (Wirkdauer 2-5 Stunden).

Bei Typ 1- und bei Typ 2-Diabetikern konnte in klinischen Untersuchungen mit Insulin lispro im Vergleich zu Normalinsulin eine reduzierte postprandiale Hyperglykämie nachgewiesen werden [27].

Insulin Analoga – lang wirksam

Insulin detemir

Insulin detemir ist ein lösliches, lang wirkendes Insulinanalogon mit einer verlängerten Wirkdauer, das als Basalinsulin angewendet wird.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin detemir beruht auf der Fähigkeit des Moleküls, durch Bindung an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen die Aufnahme von Glucose zu fördern. Gleichzeitig wird die Freisetzung von Glucose aus der Leber gehemmt.

Die verlängerte Wirkung von Insulin detemir wird durch die starke Selbstassoziation von Insulin detemir-Molekülen an der Injektionsstelle und die Albuminbindung über die Fettsäure-Seitenkette vermittelt. Insulin detemir wird im Vergleich zu NPH-Insulin langsamer in das periphere Zielgewebe abgegeben. Die Kombination dieser Verzögerungsmechanismen bewirkt, verglichen mit NPH-Insulin, eine reproduzierbarere Resorption und ein reproduzierbareres Wirkprofil von Insulin detemir [28].

Insulin glargin

Insulin glargin ist ein Humaninsulinanalogon mit einer geringen Löslichkeit im neutralen pH-Bereich. Im sauren pH-Bereich der LANTUS®-Injektionslösung (pH 4) ist es vollständig löslich. Nach der Injektion in das Subkutangewebe wird die saure Lösung neutralisiert, was zur Bildung von Mikropräzipitaten führt, aus denen kontinuierlich geringe Mengen von Insulin glargin freigesetzt werden. Dies hat ein gleichmäßiges, berechenbares Konzentrations-Zeit-Profil ohne Spitzen und eine lang anhaltende Wirkdauer zur Folge.

In klinischen pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, dass intravenös verabreichtes Insulin glargin und Humaninsulin die gleiche Wirkstärke besitzen, wenn sie in identischen Dosen verabreicht werden. Wie bei allen Insulinen kann der zeitliche Wirkverlauf von Insulin glargin durch körperliche Aktivität und andere Parameter beeinflusst werden.

In euglykämischen Clamp-Studien mit Probanden oder Typ 1-Diabetikern trat die Wirkung von subkutan verabreichtem Insulin glargin langsamer ein als bei humanem NPH-Insulin. Das Wirkprofil von Insulin glargin verlief gleichmäßig, ohne Spitzen, und seine Wirkdauer war lang anhaltend.

Die längere Wirkdauer von subkutanem Insulin glargin hängt direkt mit dessen verzögerter Resorption zusammen und spricht für eine einmal tägliche Verabreichung. Der Zeit-Wirkungs-Verlauf bei Insulin und Insulinanaloga wie Insulin glargin kann inter- und intraindividuell erheblich verschieden sein [29].

Humaninsulin

Insulin

- senkt die Blutglucose und bewirkt eine Zunahme anaboler sowie eine Abnahme kataboler Stoffwechseleffekte,
- steigert den Glucosetransport in die Zellen sowie die Glykogenbildung in Muskulatur und Leber und verbessert die Pyruvatutilisation; es hemmt Glykogenolyse und Gluconeogenese,
- steigert die Lipogenese in Leber und Fettgewebe und hemmt die Lipolyse,
- steigert die Aminosäureaufnahme in Zellen und fördert die Proteinsynthese,
- fördert die Kaliumaufnahme in die Zellen [30].

Sulfonylharnstoffe

Glibenclamid

Glibenclamid wirkt sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit einem nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ 2, NIDDM) blutzuckersenkend, indem es die Insulinsekretion aus den B-Zellen der Pankreasinseln steigert. Diese Wirkung ist von der Glucosekonzentration in der Umgebung der B-Zelleninseln abhängig.

Bei sehr hohen Blutzuckerkonzentrationen, unter denen die Sekretionsstimulierung der Glucose maximal ist, ist nicht mehr mit einer starken zusätzlichen Insulinfreisetzung durch Glibenclamid zu rechnen. Eine klinische Relevanz dieser Beobachtung an gesunden Testpersonen für Patienten mit Diabeteserkrankung, die Glibenclamid einnehmen, ist nicht geklärt.

Eine Hemmung der Glucagon-Freisetzung aus den A-Zellen des Pankreas und extrapancreatische Wirkungen sind beschrieben (Vermehrung der Insulinrezeptoren, Zunahme der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe); ihre klinische Relevanz ist jedoch nicht geklärt [31].

Gliclazid

Gliclazid ist als blutzuckersenkender Sulfonylharnstoff ein orales Antidiabetikum, das sich von anderen Arzneistoffen dieser Klasse durch einen N-Heterozyklus mit endozyklischer Bindung unterscheidet. Gliclazid reduziert den Blutzuckerspiegel durch Stimulierung der Insulinsekretion aus den β -Zellen der Langerhans-Inseln. Der postprandiale Anstieg der Sekretion von Insulin und C-Peptid persistiert über zwei Jahre Behandlungszeit hinaus. Zusätzlich zu den metabolischen Wirkungen besitzt Gliclazid auch hämovaskuläre Eigenschaften.

Beim T2DM stellt Gliclazid die durch Glucose ausgelöste frühe Insulin-Sekretionsspitze wieder her und steigert auch die zweite Phase der Insulinsekretion. Ein signifikanter Anstieg der Insulinausschüttung wird als Reaktion auf eine Mahlzeit oder Glucose beobachtet [32].

Glimepirid

Glimepirid ist ein oral wirksamer, blutzuckersenkender Wirkstoff, der zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es wird bei nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus eingesetzt. Glimepirid wirkt hauptsächlich über die Stimulation der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas.

Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen basiert dieser Effekt auf einem gesteigerten Ansprechen der Betazellen des Pankreas auf den physiologischen Glucosestimulus. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extrapancreatische Wirkungen zu haben, die auch für andere Sulfonylharnstoffe postuliert werden.

Glimepirid bindet mit einer hohen Austauschrate an ein Betazellmembranprotein, das mit dem ATP-empfindlichen Kaliumkanal in Verbindung steht, sich jedoch von der üblichen Sulfonylharnstoff-Bindungsstelle unterscheidet.

Extrapancreatische Wirkungen sind z. B. eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes und eine Verringerung der hepatischen Insulinaufnahme. Die Aufnahme von Glucose aus dem Blut in peripheres Muskel- und Fettgewebe erfolgt über spezielle Transportproteine in der Zellmembran. Der Transport von Glucose in diese Gewebe ist der limitierende Faktor im Glucoseverbrauch. Glimepirid erhöht sehr rasch die Zahl der aktiven Glucosetransportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen, wodurch es zu einer Stimulierung der Glucoseaufnahme kommt.

Glimepirid erhöht die Aktivität der Glycosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die mit der substanzinduzierten Lipo- und Glycogenese in isolierten Fett- und Muskelzellen in Zusammenhang stehen dürfte.

Glimepirid hemmt die hepatische Glucoseproduktion durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fructose-2,6-Biphosphat, welches wiederum die Gluconeogenese hemmt [33].

Gliquidon

Gliquidon wirkt sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit einem nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ 2, NIDDM) blutzuckersenkend, indem es die Insulinsekretion aus den B-Zellen der Pankreasinseln steigert. Diese Wirkung ist von der Glucosekonzentration in der Umgebung der B-Zellen-Inseln abhängig.

Bei sehr hohen Blutzuckerkonzentrationen, unter denen die Sekretionsstimulierung der Glucose maximal ist, ist nicht mehr mit einer starken zusätzlichen Insulinfreisetzung durch Gliquidon zu rechnen. Eine klinische Relevanz dieser Beobachtung an gesunden Testpersonen für Patienten mit Diabeteserkrankung, die Gliquidon einnehmen, ist nicht geklärt.

Eine Hemmung der Glucagon-Freisetzung aus den A-Zellen des Pankreas und extrapancreatische Wirkungen sind beschrieben (Vermehrung der Insulinrezeptoren, Zunahme der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe); ihre klinische Relevanz ist jedoch nicht geklärt [34].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: 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
STEGLUJAN [®] ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann. • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden. (Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.) [1]	nein	23.03.2018	A1

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.			
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	23.03.2018	A2
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	23.03.2018	A3
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation STEGLUJAN[®] (Ertugliflozin/Sitagliptin). Stand: März 2018 [1].

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 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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 und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zu den Wirkmechanismen der verschiedenen Therapieansätze wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. den Angaben auf dem Community Register der Europäischen Kommission, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation STEGLUJAN (Ertugliflozin/Sitagliptin). Stand: März. 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Merck Sharp & Dohme Ltd. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Januvia (Sitagliptin). Stand: Dezember 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). Stand November 2017.
4. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport: From Bench to Bedside. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2344-53.
5. Janssen-Cilag International NV. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Invokana (Canagliflozin). Stand November 2017.
6. AstraZeneca AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Forxiga (Dapagliflozin). Stand Oktober 2017.
7. Boehringer Ingelheim International GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance (Empagliflozin). Stand Januar 2018.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation STEGLATRO (Ertugliflozin). Stand: <Monat> 2018.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
10. European Medicines Agency (EMA). EMA/PRAC/50218/2016 - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Assessment report Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data SGLT 2 inhibitors. Stand Februar 2016.
11. European Medicines Agency (EMA). EMA/118223/2017. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Stand Februar 2017.
12. Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab*. 2017;43(1):48-58.
13. Koyani CN, Kolesnik E, Wolkart G, Shrestha N, Scheruebel S, Trummer C, et al. Dipeptidyl peptidase-4 independent cardiac dysfunction links saxagliptin to heart failure. *Biochem Pharmacol*. 2017;145:64-80.
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
15. AstraZeneca AB. Zusammenfassung des Arzneimittels Onglyza (Saxagliptin). Stand August 2017.
16. Boehringer Ingelheim International GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trajenta (Linagliptin). Stand Juni 2017.
17. Novartis Europharm Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Galvus (Vildagliptin). Stand April 2017.
18. Takeda Pharma A/S. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vipidia (Alogliptin). Stand Januar 2015.
19. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Glucobay (Acarbose). Stand Oktober 2014.
20. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Eperzan (Albiglutid). Stand September 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Eli Lilly Nederland B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trulicity (Dulaglutid). Stand Februar 2018.
22. AstraZeneca AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Byetta (Exenatid). Stand Juli 2017.
23. Novo Nordisk A/S. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Victoza (Liraglutid). Stand September 2017.
24. Novo Nordisk A/S. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ozempic (Semaglutid). Stand Februar 2018.
25. Novo Nordisk A/S. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels NovoRapid (Insulin aspart). Stand Juni 2017.
26. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Apidra (Insulinglulisin). Stand Juni 2017.
27. Eli Lilly Nederland B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Humalog (Insulin lispro). Stand Februar 2018.
28. Novo Nordisk A/S. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Levemir (Insulin detemir). Stand Januar 2017.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lantus (Insulin glargin). Stand Juni 2017.
30. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Insuman Rapid (Insulin human). Stand Februar 2018.
31. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Euglucon (Glibenclamid). Stand Juni 2016.
32. Servier Deutschland GmbH. Fachinformation DIAMICRON UNO® (Gliclazid). Stand März 2016.
33. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl (Glimepirid). Stand April 2017.
34. Glenwood GmbH Pharmazeutische Erzeugnisse. Fachinformation Glurenorm (Gliquidon). Stand März 2017.