

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP & DOHME GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	3
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

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: Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (Stand: August 2018).....	9
Tabelle 2-4: Heterogenität innerhalb der Klasse der DPP-4-Hemmer	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
cyclo-AMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CYP	Cytochrom P450
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EPAR	European Public Assessment Report
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like-Peptide-1
GLUT	Glukosetransporter
HbA1c	Hämoglobin A1c
LDL-Cholesterin	Low density Lipoprotein Cholesterin
NPH	Neutral Protamin Hagedorn, Verzögerungsinsulin
PPAR γ	Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter-2

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sitagliptin (als Sitagliptinphosphat 1 H₂O)
Handelsname:	Januvia[®] 25 mg Filmtabletten Januvia[®] 50 mg Filmtabletten Januvia[®] 100 mg Filmtabletten Xelevia[®] 25 mg Filmtabletten Xelevia[®] 50 mg Filmtabletten Xelevia[®] 100 mg Filmtabletten
ATC-Code:	A10BH01 (Antidiabetika, DPP-4-Inhibitoren)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Januvia® 25 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
0814636	EU/1/07/383/002	25 mg	28 Filmtabletten
0814642	EU/1/07/383/005	25 mg	98 Filmtabletten
0814659	EU/1/07/383/002	25 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
0814665	EU/1/07/383/008	50 mg	28 Filmtabletten
0814671	EU/1/07/383/011	50 mg	98 Filmtabletten
0814731	EU/1/07/383/008	50 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
0814748	EU/1/07/383/014	100 mg	28 Filmtabletten
0817103	EU/1/07/383/017	100 mg	98 Filmtabletten
0817362	EU/1/07/383/014	100 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)

Xelevia® 25 mg/50 mg/ 100 mg Filmtabletten

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9517673	EU/1/07/382/002	25 mg	28 Filmtabletten
9517696	EU/1/07/382/005	25 mg	98 Filmtabletten
9517704	EU/1/07/382/002	25 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
9517710	EU/1/07/382/008	50 mg	28 Filmtabletten
9517727	EU/1/07/382/011	50 mg	98 Filmtabletten
9517733	EU/1/07/382/008	50 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
4260525	EU/1/07/382/014	100 mg	28 Filmtabletten
4260531	EU/1/07/382/017	100 mg	98 Filmtabletten
4260548	EU/1/07/382/014	100 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Die Beschreibung des Wirkmechanismus bezieht sich auf den Wirkstoff Sitagliptin und damit sowohl auf Januvia[®] als auch auf die identische Dublettenzulassung Xelevia[®]. Nachfolgende Zitate aus der Fachinformation für Januvia[®] gelten daher ebenso für Xelevia[®], werden aber nicht mehr gesondert zitiert.

Wirkmechanismus

Januvia gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase-4 (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 Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutglukosekonzentrationen 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 cyclo-AMP. In Tiermodellen zu Typ-2-Diabetes zeigte die Behandlung mit GLP-1 oder mit DPP-4-Inhibitoren eine Verbesserung der Sensibilität der Beta-Zellen gegenüber Glukose und regte die Insulinsynthese und –freisetzung an. Bei höheren Insulinspiegeln wird die Glukoseaufnahme 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 Glukoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglukosespiegel. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP sind glukoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglukosespiegeln 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 Glukoseanstieg 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 rasch 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 glukoseabhängig. Bei Typ-2-Diabetikern mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu einer Reduzierung des Hämoglobin A1c (HbA1c) und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Der glukoseabhängige Wirkmechanismus von Sitagliptin unterscheidet sich von dem der Sulfonylharnstoffe, welche auch bei niedrigen Glukosespiegeln die Insulinfreisetzung erhöhen, was bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Personen zu Hypoglykämien führen kann [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Es ist an dieser Stelle zu betonen, dass Sitagliptin im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen kein intrinsisches Hypoglykämierisiko besitzt. Dies erklärt sich durch den oben beschriebenen Wirkmechanismus. Dieser gewährleistet, dass eine Insulinausschüttung stets an die Anwesenheit von Glukose gebunden ist und daher nur als Antwort auf die Aufnahme von Glukose in die Beta-Zellen erfolgt. Da somit direkt auf einen Anstieg der Blutzuckerkonzentrationen reagiert wird, besteht im Gegensatz zu anderen insulinotropen Therapien (z. B. mit Sulfonylharnstoffen) kein erhöhtes Hypoglykämierisiko [2].

Weitere Informationen zur Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

Sitagliptin zeichnet sich durch eine hoch selektive, ca. 97%ige Hemmung [3] des Enzyms DPP-4 aus. Folglich handelt es sich bei Sitagliptin um einen hoch spezifischen Inhibitor der DPP-4, der auf verwandte Dipeptidyl-Peptidasen (z. B. DPP-8 und DPP-9) bei physiologischen Dosierungen keinen toxischen Effekt gezeigt hat [1, 4]. Sitagliptin wird nur zu ca. 20% über den Cytochrom P450 (CYP)-Metabolismus (CYP3A4 unter Zuhilfenahme von CYP2C8) verstoffwechselt. In-vitro-Daten legen nahe, dass Sitagliptin CYP450-Isoenzyme weder hemmt noch induziert.

Die Metabolisierung von Sitagliptin spielt eine untergeordnete Rolle, es wird größtenteils unverändert ausgeschieden. Für Risikopatienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung bis zu einer Nierenerkrankung im Endstadium (Dialyse) stehen bei Sitagliptin geringere Dosierungsstärken zur Verfügung, deren Sicherheit und Wirksamkeit ausreichend belegt sind [1].

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.

Die in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel wurden basierend auf einer Recherche in der AMIS Datenbank des DIMDI ermittelt und sind nachfolgend in u. g. Tabelle 2-3 aufgeführt. Folgende Suchkriterien lagen der Recherche zugrunde:

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Arzneimittelklasse	Wirkstoff(e)
Biguanide	Metformin
DPP-4-Inhibitoren	Alogliptin
	Linagliptin
	Saxagliptin
	Sitagliptin
	Vildagliptin
DPP-4-Inhibitoren/ Biguanide	Alogliptin/Metformin
	Linagliptin/Metformin
	Saxagliptin/Metformin
	Sitagliptin/Metformin
	Vildagliptin/Metformin
DPP-4-Inhibitoren/ Insulin Sensitizer (Thiazolidindione) ^a	Alogliptin/Pioglitazon
Alpha-Glucosidase-Hemmer	Acarbose
	Miglitol
Inkretinmimetika	Albiglutid
	Dulaglutid
	Exenatid
	Liraglutid
	Lixisenatid
	Semaglutid
Insulin Analoga - kurz wirksam	Insulin aspart
	Insulin glulisin
	Insulin lispro
Insulin Analoga - kurz/lang wirksam	Insulin degludec/Insulin aspart
Insulin Analoga - lang wirksam	Insulin degludec
	Insulin detemir
	Insulin glargin
Insulin Analoga - lang wirksam/Inkretinmimetikum	Insulin glargin/Lixisenatid
	Insulin degludec/Liraglutid
Insulin Human	Insulin human
Insulin Human NPH - lang wirksam	Isophan-Insulin
Insulin Human/ Insulin Human NPH - lang wirksam	Insulin human/Isophan-Insulin
Insulin Sensitizer (Thiazolidindione) ^a	Pioglitazon

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittelklasse	Wirkstoff(e)
Insulin Sensitizer (Thiazolidindione) ^a /Biguanide	Pioglitazon/Metformin
Insulin Sensitizer (Thiazolidindione) ^a / Sulfonylharnstoff	Pioglitazon/Glimepirid
SGLT-2-Inhibitoren	Canagliflozin
	Dapagliflozin
	Empagliflozin
	Ertugliflozin
SGLT-2-Inhibitoren/ Biguanide	Canagliflozin/Metformin
	Dapagliflozin/Metformin
	Empagliflozin/Metformin
	Ertugliflozin/Metformin
SGLT-2-Inhibitoren/ DPP-4-Inhibitoren	Empagliflozin/Linagliptin
	Dapagliflozin/Saxagliptin
	Ertugliflozin/Sitagliptin
Sulfonylharnstoffe	Glibenclamid
	Gliclazid
	Glimepirid
	Gliquidon
Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide) ^b	Nateglinid
	Repaglinid
Sulfonylharnstoffe/ Biguanide	Glibenclamid/Metformin
<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 [5]</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 [5]</p> <p>AM-RL: Arzneimittel Richtlinie; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2.</p>	

Unterscheidung der Wirkmechanismen

Zunächst werden an dieser Stelle kurz verschiedene Vertreter der DPP-4-Inhibitoren beschrieben, anschließend werden die Wirkmechanismen weiterer in Deutschland zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus **zugelassener und verordnungsfähiger Arzneimittelklassen** (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glucosidase-Hemmer, GLP-1-Mimetika, Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 [SGLT-2] sowie Insulin) vorgestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Auf den Wirkmechanismus der Glinide (Sulfonylharnstoff-Analoga) und Glitazone (Insulin Sensitizer, Thiazolidindione) wird nicht weiter eingegangen, da diese in Deutschland derzeit nur eingeschränkt verordnungsfähig und für den Versorgungskontext in der gesetzlichen Krankenversicherung kaum relevant sind [5].

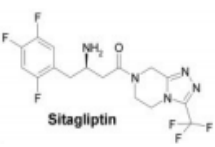
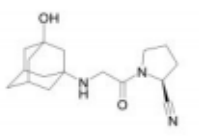
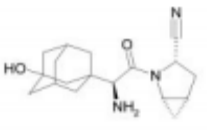
DPP-4-Inhibitoren

Zentral zugelassene DPP-4-Hemmer sind Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin sowie Alogliptin [1, 6-9]. In Deutschland verfügbar war Vildagliptin; Sitagliptin und Saxagliptin sind derzeit verfügbar.

DPP-4-Hemmer sind hinsichtlich ihrer molekularen Struktur sehr heterogen: Sitagliptin gehört zur Gruppe der β -aminosäurebasierten Triazolopiperazine, während Vildagliptin und Saxagliptin den Cyanopyrrolidinen zuzuordnen sind (Tabelle 2-4).

Auch die Selektivität unterscheidet sich innerhalb der Klasse der DPP-4-Inhibitoren: Sitagliptin ist ein hoch-selektiver DPP-4-Inhibitor, während Vildagliptin und Saxagliptin in vitro weniger selektiv für verwandte Enzyme sind, darunter DPP-8 und DPP-9. Zum Beispiel liegt die DPP-4/DPP-9-Selektivität für Sitagliptin bei > 5000; für Saxagliptin bei 31 und für Vildagliptin bei 13 (Tabelle 2-4).

Tabelle 2-4: Heterogenität innerhalb der Klasse der DPP-4-Hemmer

	Chemische Klasse	Molekularstruktur ^[10]	IC ₅₀ für DPP-8 (DPP-8/DPP-4), nM	IC ₅₀ für DPP-9 (DPP-9/DPP-4), nM	IC ₅₀ für FAP (FAP/DPP-4), nM
Sitagliptin ^[3, 11, 12]	β -Aminosäure-basiertes Triazolopiperazin ^[11]		48.000 (~2.700)	>100.000 (>5.000)	>100.000 (>5.000)
Vildagliptin ^[12-14]	Cyanopyrrolidin ^[15, 16]		1.112 (210)	66,2 (13)	73.000 (>10.000)
Saxagliptin ^[7, 10, 12]	Cyanopyrrolidin ^[15, 16]		244 (72)	104 (31)	>1.000 (300)

DPP-4 = Dipeptidyl-Peptidase-4; DPP-8 = Dipeptidyl-Peptidase- 8; DPP-9 = Dipeptidyl-Peptidase-9; FAP = Fibroblast Activation Protein α . IC₅₀ = mittlere inhibitorische Konzentration ; nM = Nanomol

Für Vildagliptin wurde keine kardiovaskuläre Endpunktstudie durchgeführt.

Fixkombinationen

Alle in Europa zugelassenen oben erwähnten DPP-4-Inhibitoren sind mittlerweile auch in der Fixkombination mit Metformin zugelassen: Vildagliptin/Metformin (11/2007); Sitagliptin/Metformin (07/2008); Saxagliptin/Metformin (11/2011), Linagliptin/Metformin (07/2012) sowie Alogliptin/Metformin (9/2013) [17-21]. Weitere Kombinationspartner bei Fixkombinationen für Gliptine sind die weiter unten beschriebenen SGLT-2-Inhibitoren, so sind die Kombinationen Saxagliptin/Dapagliflozin sowie Linagliptin/Empagliflozin seit 2016 zugelassen [22, 23]. Sitagliptin ist seit kurzem in der Kombination mit Ertugliflozin zugelassen [24]. Auf dem deutschen Markt sind allerdings nur Fixkombinationen mit den Wirkstoffen Saxagliptin/Metformin, Sitagliptin/Metformin sowie Sitagliptin/Ertugliflozin verfügbar. Im Zulassungsverfahren befindet sich derzeit auch die erste Dreifach-Fixkombination: Dapagliflozin/Saxagliptin/Metformin [25].

Biguanide

Metformin

Das Biguanid Metformin verbessert die glykämische Kontrolle ohne Stimulation der Insulinsekretion und ohne Gefahr der Hypoglykämie bzw. Gewichtszunahme [26]. Metformin bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels, welche auf folgende Mechanismen zurückgeführt wird:

(1) Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse. (2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung. (3) Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption [27].

Zu o. g. Mechanismen tragen die Erhöhung der Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUTs) sowie eine Stimulation der intrazellulären Glykogensynthese bei. Zusätzlich wurde eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel durch eine Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride nachgewiesen [27].

Metformin ist auf dem deutschen Markt in Fixkombination mit den DPP-4-Inhibitoren Saxa- und Sitagliptin sowie mit dem SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin erhältlich.

Alpha-Glucosidase-Hemmer

Acarbose

Alpha-Glucosidase-Hemmer gehören zu den nicht-insulinotropen Substanzen und hemmen die Aufspaltung von Di-, Oligo- und Polysacchariden in Monosaccharide im Darm. Dies führt dosisabhängig zu einer Verzögerung der Verdauung der erwähnten Kohlenhydrate. Dadurch wird insbesondere die aus Kohlenhydraten stammende Glukose langsamer frei und langsamer ins Blut aufgenommen. Auf diese Weise vermindern Alpha-Glucosidase-Hemmer den Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten [26].

Durch die Verminderung des Blutzuckerspiegels nach den Mahlzeiten entlastet Acarbose auch die Beta-Zellen des Pankreas, eine kompensatorische postprandiale Hyperinsulinämie wird so vermieden. Unter der Behandlung mit Acarbose nehmen die Werte der Nüchternblutglukose und des glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) deutlich ab [28]. Ähnliche Effekte werden ebenfalls für Miglitol („Diastabol“) beschrieben, welches derzeit aber nur via Parallelimport erhältlich ist [2].

Inkretinmimetika (GLP-1-Mimetika)

In Deutschland bisher zugelassene Inkretinmimetika sind Agonisten des GLP-1-Rezeptors (GLP1-Mimetika) und umfassen die Wirkstoffe Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid und seit kurzem auch Semaglutid, die zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit anderen Antidiabetika oder in Monotherapie angezeigt sind. Alle müssen subkutan injiziert werden [29-34]. Auf dem deutschen Markt sind allerdings nur Arzneimittel mit den Wirkstoffen Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid sowie Albiglutid verfügbar, wobei letzteres kaum relevant für den Versorgungskontext ist.

GLP-1-Mimetika sind Peptide, die an den Rezeptor für das Inkretin GLP-1 binden und diesen aktivieren. Dabei wird durch cyclo-AMP-gesteuerte intrazelluläre Signalkaskaden in den Beta-Zellen des Pankreas - glukoseabhängig - die Sekretion von Insulin erhöht. Bei sinkender Blutzuckerkonzentration geht daher auch die Insulinsekretion zurück [29]. Gleichzeitig wird - ebenfalls glukoseabhängig - durch eine Hemmung der Glukagonsekretion die Glukoseabgabe der Leber reduziert. Aufgrund des Wirkmechanismus ist das Risiko einer Hypoglykämie gering.

Die normale Glukagonsekretion und die Wirkung anderer Hormone als Reaktion auf eine Hypoglykämie bleiben erhalten [29, 31]. Eine Verlangsamung der Entleerung des Magens und somit indirekt eine Verringerung der Aufnahmegeschwindigkeit von Glukose wird bei allen zugelassenen GLP-1-Mimetika ebenfalls beschrieben [29-33].

Insulin und Insulin-Analoga

Insulin, das wichtigste Hormon zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase, wird in den Beta-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas synthetisiert. Dabei handelt sich um ein über eine Disulfidbrücke verknüpftes, aus zwei Aminosäureketten bestehendes Proteohormon. An

den Zielzellen der peripheren Organe (Leber, Muskulatur, Fettgewebe, Niere) entfaltet Insulin seine Wirkung über den Insulinrezeptor mit Tyrosinkinase-aktivierten nachgeschalteten Signalkaskaden [35]. Insulin fördert die Glukoseaufnahme in peripheren Geweben und supprimiert auch die hepatische Glukoseproduktion, die die basale Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetikern unterhält. Weiterhin korrigiert Insulin andere Stoffwechselstörungen, wie z. B. erhöhte Lipolyse. Insulin hat auch einen günstigen Effekt auf den Fettstoffwechsel und das Gerinnungssystem.

Entsprechend ihrem Wirkprofil stehen heute nahezu ausschließlich gentechnisch hergestellte Insuline zur Verfügung. Prinzipiell werden vier Untergruppen unterschieden [36]: schnell wirkendes Insulin (Analoginsuline, wie Insulin-lispro, -aspart, -glulisin und Humaninsulin), intermediär wirkendes Insulin (Humaninsulin, NPH Verzögerungsinsulin), intermediär wirkendes kombiniert mit schnell wirkendem Insulin (sog. Mischinsulin; Analog- und Humaninsulin), sowie lang wirkendes Insulin (Analoginsuline wie Insulin–glargin, -detemir, -degludec und Humaninsulin). Bis auf die Monopräparate Isophan Insulin und Insulin degludec sowie die Kombinationen Humaninsulin/Isophan-Insulin, Insulin degludec/Insulin aspart, Insulin degludec/Liraglutid sowie Insulin glargin/Lixisenatid sind alle Insuline und Insulin-Analoga auf dem deutschen Markt verfügbar.

Der Einsatz der verschiedenen Therapieregime (konventionell, intensiviert konventionell, Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, Insulinpumpentherapie) erfolgt leitliniengerecht aufgrund individueller Bedürfnisse und orientiert sich dabei an der Stoffwechselsituation des Patienten. Sie erfordert i. d. R. eine intensive Schulung des Patienten durch speziell ausgebildetes Fachpersonal [2].

SGLT-2-Inhibitoren

Der erste SGLT2-Inhibitor (Dapagliflozin) wurde im November 2012 für die Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit sowie in Kombination mit Insulin und anderen glukosesenkenden Arzneimitteln zugelassen [37].

Inzwischen sind in der EU drei weitere Substanzen aus dieser Arzneimittelklasse hinzugekommen: Canagliflozin [38] und Empagliflozin [39] sowie kürzlich Ertugliflozin [40]. Eine weitere Substanz befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren: Sotagliflozin [25]. Auf dem deutschen Markt sind derzeit nur Dapagliflozin und Empagliflozin als Monopräparat verfügbar.

Die Fixkombinationen wurden bereits bei den DPP-4-Inhibitoren bzw. bei Metformin beschrieben.

Die Arzneimittelklasse der SGLT-2-Inhibitoren senkt den Blutzuckerspiegel über eine Hemmung des renalen Transportproteins SGLT-2. SGLT-2 ist der Haupttransporter, der für die Rückresorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Dabei führt die Hemmung der renalen Rückresorption von Glukose zu

einer Erhöhung der Glukoseausscheidung über die Nieren und infolgedessen zu einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Glukosespiegel [37].

Der Wirkmechanismus der Gliflozine ist unabhängig von der Funktion der Beta-Zellen und vom Insulinstoffwechsel; ein Kalorienverlust sowie eine mit der Glucosurie verbundene leichte Diurese, die zu einer anhaltenden und mäßigen Blutdrucksenkung beitragen könnte, wird ebenfalls beschrieben [37-39].

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe wirken sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit einem nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus blutzuckersenkend. Dieser Effekt entsteht durch eine Steigerung der Insulinsekretion aus den Beta-Zellen des Pankreas. Dabei regulieren Sulfonylharnstoffe die Insulinsekretion durch Hemmung Adenosintriphosphat (ATP)-gesteuerter Kaliumkanäle in der Beta-Zellmembran. Die dadurch verursachte Depolarisation der Beta-Zelle führt nach anschließendem Kalziumeinstrom zu einer exozytotischen Insulinfreisetzung. Im Gegensatz zu DPP-4-Hemmern wird dabei die Insulinsekretion unabhängig von der Glukosekonzentration im Blut stimuliert [41]. Von den in Tabelle 2-3 gelisteten Sulfonylharnstoffen sind alle auf dem deutschen Markt verfügbar, wobei Gliquidon und Gliclazid für den Versorgungskontext kaum relevant sind.

Bei den Sulfonylharnstoffen wird im Wesentlichen zwischen Derivaten der sogenannten 1. Generation und 2. bzw. 3. Generation unterschieden. Sulfonylharnstoffe der 1. Generation (Tolbutamid, Carbutamid) wiesen unerwünschte bzw. verbesserungswürdige Eigenschaften auf, etwa die bakteriostatische Restwirkung von Carbutamid oder die erforderlichen hohen Dosen im Gramm-Bereich bei Tolbutamid. Die weitere Entwicklung der Sulfonylharnstoffe führte zu sehr viel potenteren Substanzen. Die Vertreter der 2. bzw. 3. Generation wirken u.a. aufgrund von Molekülmodifizierungen bereits im Milligramm-Bereich (Tagesdosis). Heute werden weltweit fast ausschließlich Sulfonylharnstoffe der 2. bzw. 3. Generation verordnet. Hierzu zählen u.a. insbesondere Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid.

Für Glibenclamid sind sowohl die Hemmung der Glukagonfreisetzung aus den Alphazellen des Pankreas als auch weitere extrapancreatische Wirkungen beschrieben (Vermehrung der Insulinrezeptoren, Zunahme der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe [42]). Extrapancreatische Wirkungen sind auch z. B. für Glimepirid beschrieben. So soll z. B. eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes u. a. durch eine Erhöhung der Anzahl der aktiven Glukosetransportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen erreicht werden. Weitere direkte Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel in Leber-, Fett- und Muskelzellen wurden beschrieben [43].

Der molekularbiologische Wirkmechanismus aller antidiabetischen Sulfonylharnstoff-Derivate ist grundsätzlich identisch und bewirkt eine Insulinausschüttung, die glukoseunabhängig ist. Dies ist ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal zum Wirkmechanismus der DPP-4-Inhibitoren, die, wie zuvor beschrieben, eine optimierte

Insulinsekretion bewirken, die an die Glukoseaufnahme in die Beta-Zellen gebunden ist. Somit besitzt Sitagliptin im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen - wie o. g. - kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Für die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid kann auf Basis der biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Eigenschaften sowie der publizierten Informationen zur systemischen Exposition/Bioverfügbarkeit der entsprechenden, diese Sulfonylharnstoffe enthaltenden, Fertigarzneimittel davon ausgegangen werden, dass bei der klinischen Anwendung vergleichbare Effekte resultieren [44]. Auch anhand von verfügbaren klinischen Studien sind die drei genannten Sulfonylharnstoffe vergleichbar [45].

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Antidiabetika führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Blutzuckersenkung:

a) Erhöhung der Insulinsensitivität (Metformin; Glitazone hier nicht weiter beschrieben), b) Steigerung der Insulinsekretion (Sulfonylharnstoffe; Glinide, hier nicht weiter beschrieben), c) Verzögerung der Glukoseresorption über Hemmung des Abbaus von Di-, Oligo- und Polysacchariden (Alpha-Glucosidase-Hemmer), d) Erhöhung der Konzentration der aktiven Inkretinhormone GLP-1 und GIP durch die Verhinderung ihres Abbaus, entweder durch Hemmung der DPP-4 (DPP-4-Inhibitoren) oder durch die Gabe langlebiger GLP-1-Mimetika, die eine glukoseabhängige Insulinsekretion fördern und gleichzeitig die Glukagonsekretion hemmen oder e) Hemmung des renalen SGLT-2, die über die Hemmung der renalen Rückresorption von Glukose zu einer verstärkten Glukoseausscheidung führt.

Der DPP-4-Inhibitor Sitagliptin führt zu einer effizienten Verbesserung der Glukosehomöostase (Reduktion der Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte und des HbA1c). Dabei wird der Blutzuckerspiegel physiologisch über das Inkretinsystem kontrolliert. Somit kommt es zu einer bedarfsgerechten Insulinausschüttung im Anschluss an eine Nahrungsaufnahme ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2- 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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Als Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	nein	29.07.2009	Entfällt - siehe Niederschrift zur G-BA Beratung vom 29.01.2018 [46].
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	21.03.2007	B
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	nein	19.12. 2007	Entfällt - siehe Niederschrift zur G-BA Beratung vom 29.01.2018 [46].
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidin), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	21.03.2007	Entfällt – siehe Niederschrift zur G-BA Beratung vom 22.10.2012 [47].
Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	19.12. 2007	Entfällt - siehe Niederschrift zur G-BA Beratung vom 29.01.2018 [46].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem PPAR γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	02.06.2009	Entfällt – siehe Niederschrift zur G-BA Beratung vom 22.10.2012 [38].
Zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.	nein	09.11.2009	Entfällt - siehe Niederschrift zur G-BA Beratung vom 29.01.2018 [46].
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. PPAR γ : Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma			

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

Die Angaben in Tabelle 2- beruhen auf der Fachinformation für Januvia® [1] sowie auf den Niederschriften der G-BA Beratungsgespräche zu Sitagliptin, die am 20. August 2012 (Datum Niederschrift: 22. Oktober 2012) und am 11. Januar 2018 (Datum Niederschrift: 29. Januar 2018) stattfanden [46, 47].

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- 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2- zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel, wie administrative Angaben, Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zu den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, wurden der Fachinformation von Januvia® [1] entnommen bzw. entstammen der Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH (Angaben zu den PZNs).

Die Informationen zur Zulassung, Beschreibung der Wirkmechanismen bzw. der Unterschiede im Wirkmechanismus von DPP-4-Inhibitoren und anderer in Deutschland bereits zugelassener Antidiabetika wurden den Fachinformationen bzw. dem Complete Set of Annexes (European Public Assessment Report, EPAR) der entsprechenden Arzneimittel, der Nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes [2], zwei umfangreichen Lehrbüchern zu Diabetes bzw. Pharmakologie und Toxikologie [35, 48] sowie den Angaben in Abschnitt 2.4 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 Januvia®. Stand August 2018.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter: <http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de>. [Zugriff am: 01.07.2018]
3. Alba M, Sheng D, Guan Y, Williams-Herman D, Larson P, Sachs JR, et al. Sitagliptin 100 mg daily effect on DPP-4 inhibition and compound-specific glycemic improvement. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2507-14. Epub 2009/08/21.
 4. Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs*. 2007;67(4):587-97. Epub 2007/03/14.
 5. 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), 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. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
 6. Novartis Pharma GmbH. EPAR - Product Information Galvus 50 mg Tabletten. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
 7. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten. Stand August 2018.
 8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Product Information Trajenta 5 mg Filmtabletten. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
 9. Takeda Pharma A/S. EPAR - Product Information Vipidia 6,25 mg Filmtabletten. 2015. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
 10. Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylm ethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;325(1):175-82. Epub 2008/01/29.
 11. Kim D, Wang L, Beconi M, Eiermann GJ, Fisher MH, He H, et al. (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*. 2005;48(1):141-51. Epub 2005/01/07.
 12. Lee B, Shi L, Kassel DB, Asakawa T, Takeuchi K, Christopher RJ. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy profiles of alogliptin, a novel inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, in rats, dogs, and monkeys. *Eur J Pharmacol*. 2008;589(1-3):306-14. Epub 2008/06/10.
 13. He YL, Wang Y, Bullock JM, Deacon CF, Holst JJ, Dunning BE, et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(5):633-41. Epub 2007/04/20.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Matsuyama-Yokono A, Tahara A, Nakano R, Someya Y, Nagase I, Hayakawa M, et al. ASP8497 is a novel selective and competitive dipeptidyl peptidase-IV inhibitor with antihyperglycemic activity. *Biochem Pharmacol.* 2008;76(1):98-107. Epub 2008/05/13.
15. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, Magnin DR, Khanna A, Robertson JG, et al. Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem.* 2005;48(15):5025-37. Epub 2005/07/22.
16. Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB, Burkey BF, Dunning BE, Prasad K, et al. 1-[[[3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J Med Chem.* 2003;46(13):2774-89. Epub 2003/06/13.
17. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Janumet® 50 mg/ 850 mg Filmtabletten, Janumet® 50 mg/ 1000 mg Filmtabletten. Stand Juni 2018.
18. Takeda Pharma A/S. EPAR - Product Information Vipdomet 12,5 mg/ 850 mg Filmtabletten, Vipdomet 12,5 mg/ 1000 mg Filmtabletten. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002654/WC500152141.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
19. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Komboglyze® 2,5 mg/ 850 mg Filmtabletten, Komboglyze® 2,5 mg/ 1000 mg Filmtabletten. Stand August 2018.
20. Novartis Pharma GmbH. EPAR - Product Information Eucreas. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000807/WC500030594.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
21. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Product Information Jentaduetto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002279/WC500130969.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
22. AstraZeneca GmbH. EPAR - Product Information Qtern 5 mg/ 10 mg Filmtabletten. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004057/WC500211093.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
23. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Product Information Glyxambi 10 mg/ 5 mg Filmtabletten, Glyxambi 25 mg/ 5 mg Filmtabletten. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003833/WC500216972.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
24. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Steglujan® Filmtabletten. Stand Juni 2018.
25. European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 2018.
26. Jacob S., Rosak C. Nicht beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika. *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6 Auflage: Georg Thieme Verlag; 2011. S. 181-91.
27. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten. Stand April 2017.
28. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Glucobay 50 mg /100 mg. Stand Oktober. 2014.
29. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Byetta®. Stand August 2017.
30. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juli 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

31. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. EPAR - Product Information Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung, Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
32. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Eperzan 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Eperzan 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand September. 2017.
33. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Trulicity®. Stand Juli 2018.
34. Novo Nordisk A/S. EPAR - Product Information Ozempic 1,34 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
35. Bretzel RG. Behandlung mit Insulin. Diabetologie in Klinik und Praxis, 6 Auflage: Georg Thieme Verlag; 2011. S. 192-211.
36. Rote Liste®. Insuline und Analoga. 2018. Verfügbar unter: <https://online.rote-liste.de/suche/hauptgruppe/12-B-1-1>. [Zugriff am: 24.08.2018]
37. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten, Forxiga® 10 mg Filmtabletten. Stand Oktober 2017.
38. Janssen-Cilag International NV. EPAR - Product Information Invokana 100 mg Filmtabletten, Invokana 300 mg Filmtabletten. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
39. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten. Stand Mai 2018.
40. MSD SHARP & DOHME GMBH. EPAR - Product information Steglatro 5 mg Filmtabletten, Steglatro 15 mg Filmtabletten. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004315/WC500246918.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
41. Gallwitz B., Joost H-G., Klein HH, Matthaie S. Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. Diabetologie in Klinik und Praxis, 6 Auflage: Georg Thieme Verlag; 2011. S. 167-80.
42. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten. Stand November 2014.
43. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl®. Stand April 2017.
44. Blume H., Schulte Beckhausen C. Gutachten - Vergleich der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid aus pharmakologischer Sicht. 2012.
45. Nauck M. Wissenschaftliches Gutachten zur Frage "Möglicherweise unterschiedlicher klinischer Konsequenzen einer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid (Glyburide) und Glipizid(e) in der Behandlung des Typ 2-Diabetes". 2012.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2017-B-277. 2018.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012.
48. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer HK, Ruth P., Schäfer-Korting M. Diabetes mellitus. Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9 Auflage: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2008. S. 419-21.