

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

*Vildagliptin/Metformin (Eucreas<sup>®</sup>, Icandra<sup>®</sup>, Zomarist<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.03.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	9
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	29
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	29

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	20
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	22
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	22

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Plasma DPP-4 Aktivität in Abhängigkeit von der oralen Vildagliptin-Dosis.....	10
Abbildung 2-2: Therapieschema zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes. ....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	American Diabetes Association
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-Triphosphat
CDS	Core Data Sheet
CYP450	Cytochrome P450
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HbA1c	Glykohämoglobin
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
PPAR- $\gamma$ -Rezeptor	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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 2.2.3 (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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Vildagliptin + Metforminhydrochlorid
<b>Markenname:</b>	Eucreas <sup>®</sup> 50 mg/850 mg Filmtabletten Eucreas <sup>®</sup> 50 mg/1000 mg Filmtabletten  Icandra <sup>®</sup> 50 mg/850 mg Filmtabletten Icandra <sup>®</sup> 50 mg/1000 mg Filmtabletten  Zomarist <sup>®</sup> 50 mg/850 mg Filmtabletten Zomarist <sup>®</sup> 50 mg/1000 mg Filmtabletten
<b>ATC-Code:</b>	A10BD08

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 <sup>b</sup>	Wirkstärke	Packungsgröße
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/001 EU/1/08/484/001 EU/1/08/483/001	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	10 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/019 EU/1/08/484/019 EU/1/08/483/019	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	10 Filmtabletten
5983409 5362759 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/002 EU/1/08/484/002 EU/1/08/483/002	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	30 Filmtabletten (N1) <sup>a</sup>
5983409 5362759 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/020 EU/1/08/484/020 EU/1/08/483/020	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	30 Filmtabletten (N1) <sup>a</sup>
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/003 EU/1/08/484/003 EU/1/08/483/003	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	60 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/021 EU/1/08/484/021 EU/1/08/483/021	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	60 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/004 EU/1/08/484/004 EU/1/08/483/004	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	120 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/022 EU/1/08/484/022 EU/1/08/483/022	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	120 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/005 EU/1/08/484/005 EU/1/08/483/005	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	180 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/023 EU/1/08/484/023 EU/1/08/483/023	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	180 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/006 EU/1/08/484/006 EU/1/08/483/006	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	360 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/024 EU/1/08/484/024 EU/1/08/483/024	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	360 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/007 EU/1/08/484/007 EU/1/08/483/007	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg / 1000 mg	10 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/025 EU/1/08/484/025	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg	10 Filmtabletten

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer <sup>b</sup>	Wirkstärke	Packungsgröße
in DE nicht im Handel	EU/1/08/483/025	Zomarist 50 mg/ 1000 mg	
5983444 5362794 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/008 EU/1/08/484/008 EU/1/08/483/008	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	30 Filmtabletten
5983444 5362794 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/026 EU/1/08/484/026 EU/1/08/483/026	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	30 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/009 EU/1/08/484/009 EU/1/08/483/009	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	60 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/027 EU/1/08/484/027 EU/1/08/483/027	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	60 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/010 EU/1/08/484/010 EU/1/08/483/010	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	120 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/028 EU/1/08/484/028 EU/1/08/483/028	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	120 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/011 EU/1/08/484/011 EU/1/08/483/011	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	180 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/029 EU/1/08/484/029 EU/1/08/483/029	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	180 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/012 EU/1/08/484/012 EU/1/08/483/012	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	360 Filmtabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/030 EU/1/08/484/030 EU/1/08/483/030	Eucreas 50 mg / 1000 mg Icandra 50 mg / 1000 mg Zomarist 50 mg/ 1000 mg	360 Filmtabletten
5983415 5362771 in DE nicht Im Handel	EU/1/07/425/013 EU/1/08/484/013 EU/1/08/483/013	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	120 (2x60) Filmtabletten (N2)
5983415 5362771 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/031 EU/1/08/484/031 EU/1/08/483/031	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	120 (2x60) Filmtabletten (N2)
1741922 5362788 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/014 EU/1/08/484/014 EU/1/08/483/014	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	180 (3x60) Filmtabletten (N3)
1741922 5362788 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/032 EU/1/08/484/032 EU/1/08/483/032	Eucreas 50 mg / 850 mg Icandra 50 mg / 850 mg Zomarist 50 mg / 850 mg	180 (3x60) Filmtabletten (N3)



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer <sup>b</sup>	Wirkstärke	Packungsgröße
5983421 (5983438 Zwischenpackung KP) in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/015	Eucreas 50 mg / 850 mg	360 (6x60) Filmtabletten (KP)
	EU/1/08/484/015	Icandra 50 mg / 850 mg	
	EU/1/08/483/015	Zomarist 50 mg / 850 mg	
5983421 (5983438 Zwischenpackung KP) in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/033	Eucreas 50 mg / 850 mg	360 (6x60) Filmtabletten (KP)
	EU/1/08/484/033	Icandra 50 mg / 850 mg	
	EU/1/08/483/033	Zomarist 50 mg / 850 mg	
5983467 5362819 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/016	Eucreas 50 mg / 1000 mg	120 (2x60) Filmtabletten
	EU/1/08/484/016	Icandra 50 mg / 1000 mg	
	EU/1/08/483/016	Zomarist 50 mg / 1000 mg	
5983467 5362819 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/034	Eucreas 50 mg / 1000 mg	120 (2x60) Filmtabletten
	EU/1/08/484/034	Icandra 50 mg / 1000 mg	
	EU/1/08/483/034	Zomarist 50 mg / 1000 mg	
1741939 5362825 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/017	Eucreas 50 mg / 1000 mg	180 (3x60) Filmtabletten
	EU/1/08/484/017	Icandra 50 mg / 1000 mg	
	EU/1/08/483/017	Zomarist 50 mg / 1000 mg	
1741939 5362825 in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/035	Eucreas 50 mg / 1000 mg	180 (3x60) Filmtabletten
	EU/1/08/484/035	Icandra 50 mg / 1000 mg	
	EU/1/08/483/035	Zomarist 50 mg / 1000 mg	
5983473 (5983496 Zwischenpackung KP) in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/018	Eucreas 50 mg / 1000 mg	360 (6x60) Filmtabletten
	EU/1/08/484/018	Icandra 50 mg / 1000 mg	
	EU/1/08/483/018	Zomarist 50 mg / 1000 mg	
5983473 (5983496 Zwischenpackung KP) in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/425/036	Eucreas 50 mg / 1000 mg	360 (6x60) Filmtabletten
	EU/1/08/484/036	Icandra 50 mg / 1000 mg	
	EU/1/08/483/036	Zomarist 50 mg / 1000 mg	
<p>a auch Musterpackung</p> <p>b Stand: 11.03.2013. Die Einführung eines zusätzlichen Primärpackmittels (bei unveränderten Packungsgrößen) führte zu einer zusätzlichen Zulassungsnummer pro Packungsgröße. Nach positivem Verfahrensabschluss wurden alternative Primärpackmittel eingeführt, die die derzeit zugelassenen Primärpackmittel in DE ersetzen sollen. Während einer Übergangszeit werden sich für jede Packungsgröße parallel je zwei Packungen mit zwei verschiedenen Zulassungsnummern in DE im Handel befinden. Die derzeit im Handel befindlichen Packungen werden innerhalb der gesetzlichen Fristen abverkauft.</p>			

### 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.*

#### **Vildagliptin**

Vildagliptin gehört zu der pharmakotherapeutischen Substanzklasse der DPP-4 (Dipeptidylpeptidase-4)-Inhibitoren. Der therapeutische Ansatz liegt in der Verbesserung der pankreatischen Inselzellfunktion. An der Glukose-Homöostase sind die Inkretine GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) und GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) entscheidend beteiligt. Diese werden bedingt durch Nahrungsreize (v. a. Kohlenhydrate) freigesetzt. Erhöhte Glukosespiegel führen physiologisch zu einer verstärkten Insulin-Sekretion aus den  $\beta$ -Zellen und zu einer Hemmung der Glukagon-Sekretion aus den  $\alpha$ -Zellen und somit zur Blutzuckersenkung. GLP-1 und GIP werden innerhalb weniger Minuten nach ihrer Freisetzung durch das Enzym DPP-4 gespalten und inaktiviert (1;2).

Die Gabe von Vildagliptin führt zu einer hochselektiven, dosisabhängigen Hemmung der DPP-4-Aktivität von > 90 % innerhalb 45 Minuten nach Verabreichung (s. Abbildung 2-1) (3). Vildagliptin bindet kovalent, aber voll reversibel an DPP-4 und dissoziiert nur sehr langsam (4). Das bewirkt eine stabile und starke Hemmung des Enzyms. Im Vergleich dazu löst sich GLP-1 sehr rasch aus dem Substrat-Enzym-Komplex. Die DPP-4-Aktivität wird bereits 30-45 Minuten nach der Einnahme von Vildagliptin zu über 90 % gehemmt. Auch nach mehr als 12 Stunden ist nach der zugelassenen Dosis von 50 mg noch eine etwa 80 %ige Hemmung nachweisbar (3). Vildagliptin führt trotz kurzer Plasma-Halbwertszeit zu einer lang anhaltenden Hemmung der DPP-4-Aktivität (5).

Die Verstoffwechslung von Vildagliptin erfolgt im Gegensatz zu einigen anderen DPP-4-Inhibitoren nur zu einem nicht nachweisbaren Anteil über die Enzyme des Cytochrome P450 (CYP450) Systems, wodurch die Substanz ein geringes Wechselwirkungspotenzial aufweist (6;7).

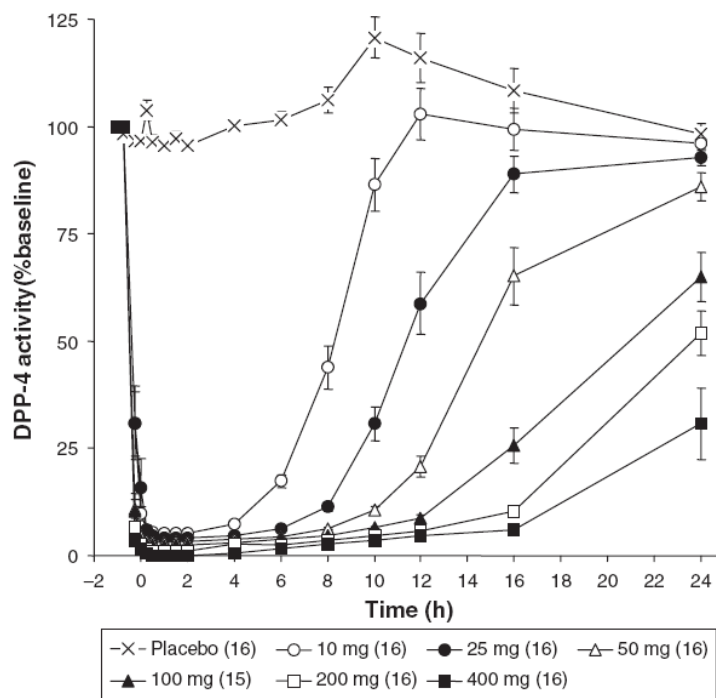


Abbildung 2-1: Plasma DPP-4 Aktivität in Abhängigkeit von der oralen Vildagliptin-Dosis

(aus He Y-L et al. Journal of Clinical Pharmacology 47(5):633-641 (8). Copyright © 2007 by SAGE Publications. Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der SAGE Publications.)

Die Vildagliptin-induzierte Hemmung von DPP-4 resultiert in einer etwa zwei- bis dreifachen Erhöhung der GLP-1- und GIP-Spiegel (4;9;10).

Über die Erhöhung der Inkretinkonzentration durch Vildagliptin wird die Sensitivität der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Zellen gegenüber Glukose verbessert. Die bedarfsgerechte Sekretion von Insulin und Glukagon wird gefördert, der Insulin/Glukagon-Quotient steigt glukoseabhängig (10-12). Dieser inkretinvermittelte Anstieg des Insulin/Glukagon-Quotienten bei hyperglykämischer Stoffwechsellage führt zu einer Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion und Senkung des Blutzuckers (13). Bei normoglykämischen Probanden hat Vildagliptin nach oraler Glukosegabe keinen Effekt auf Insulinsekretion und Blutzuckerspiegel (14). Aufgrund der glukoseabhängigen Insulin- bzw. Glukagon-Sekretion hat Vildagliptin keinen Einfluss auf das Gewicht (15), und das Hypoglykämierisiko ist gering (16;17). Dies stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen antidiabetischen Therapien (z. B. Sulfonylharnstoffe) dar, welche eine glukoseunabhängige Insulinsekretion fördern und analog zu einer Insulingabe das Risiko hypoglykämischer Stoffwechselsituationen deutlich erhöhen.

**Weitere Effekte von Vildagliptin**

- Studienergebnisse haben gezeigt, dass Vildagliptin die endothel-abhängige Vasodilatation verbessert (18). Klinische Daten konnten auch eine signifikante Blutdrucksenkung gegenüber Placebo zeigen (19).
- Vildagliptin reduziert nach einer fettreichen Mahlzeit die Konzentration der Serumtriglyzeride und den Anteil der in Chylomikronen gebundenen Triglyzeride (20) und verbessert das nüchterne und postprandiale Lipidprofil (21).
- Vildagliptin verbessert nachweislich die Insulinsensitivität und die Glukoseverwertung im peripheren Gewebe (10;22), was mit einer verminderten Lipotoxizität und einer verbesserten Fettoxidation assoziiert ist (12;21).
- Unter Vildagliptin wird der für die Gabe von GLP-1 oder GLP-1-Mimetika bekannte Effekt einer verzögerten Magenentleerung nicht beobachtet (23). Eine verzögerte Magenentleerung ist oftmals Ursache von Übelkeit und Erbrechen und hat damit einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten (24-26).
- Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass Vildagliptin die  $\beta$ -Zell-Masse durch Erhöhung der Replikations- und Verminderung der Apoptose-Rate steigert (27). In einer klinischen Studie konnte eine Verbesserung der  $\beta$ -Zell-Funktion verzeichnet werden (28).

**Metformin**

Metformin gehört zur Klasse der Biguanide und ist das einzig zugelassene Präparat aus dieser. Der Wirkmechanismus ist noch nicht im Detail geklärt. Prinzipiell senkt Metformin die Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse, es erhöht die Insulinsensitivität in der Muskulatur und verzögert die intestinale Glukoseresorption(29). Metformin stimuliert die Insulinsekretion nicht, wodurch das Risiko des Auftretens einer Hypoglykämie und einer Gewichtszunahme gering ist (29). Für die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin wird eine zentrale Rolle der Aktivierung der Adenosinmonophosphataktivierten Proteinkinase AMPK vermutet (30). Unter anderem kommt es unter Metformin zu einer gesteigerten Neusynthese von aktivem GLP-1 und demzufolge zu einem Anstieg der Inkretin-Spiegel (31;32). Somit zeigen Vildagliptin und Metformin einen additiven Effekt auf den GLP-1-Spiegel. Metformin führt weiterhin zu einer Reduktion der freien Fettsäuren und der Lipidoxidation. Unter Metformin sind Fälle von Laktatazidose bekannt, einer seltenen metabolischen Komplikation, die unbehandelt häufig zum Tod führt (29). Sehr häufig treten unter Metformin gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust auf (29). Bei ungefähr 5 % der Patienten kommt eine weitere Metforminbehandlung aufgrund der gastrointestinalen Intoleranz nicht in Frage (33).

---

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.*

Anwendungsgebiet A:

Es folgt eine kurze Zusammenfassung der Wirkmechanismen verfügbarer Antidiabetika in Anlehnung an die evidenz-basierte Leitlinie zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) von 2009 (s. auch Abbildung 2-2.). Klinische Daten und der Stellenwert der jeweiligen Antidiabetika in der Therapie werden detailliert in Modul 3 beschrieben.

Generell unterscheidet man zunächst bei den oralen Antidiabetika Substanzklassen, die die Insulinsekretion nicht beeinflussen (nicht  $\beta$ -zytotrop wirkende Medikamente) von den Medikamenten, die die Insulinsekretion steigern ( $\beta$ -zytotrop wirkende Medikamente). Zur Klasse der nicht- $\beta$ -zytotropen Medikamente gehören Metformin, Glitazone und Alpha-Glukosidasehemmer. Zu der zweiten Klasse gehören Sulfonylharnstoffe, die DPP-4-Inhibitoren wie Vildagliptin und die Inkretin-Mimetika. Die exogene Insulintherapie stellt eine zusätzliche Behandlungsoption dar, die in erster Linie für Patienten vorgesehen ist, die weder mit einer oralen Monotherapie, noch mit einer oralen Kombinationsbehandlung auf einen HbA1c-Wert unter 6,5 % einzustellen sind (34).

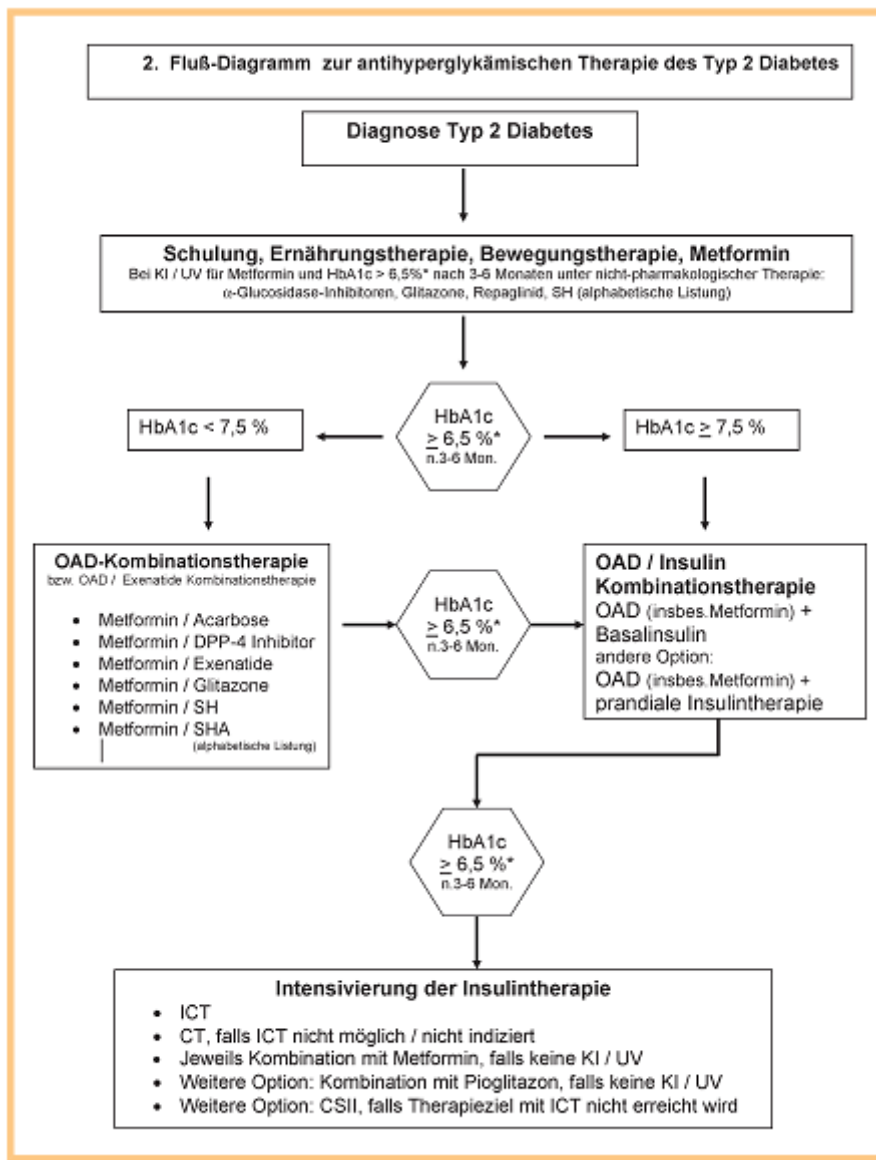


Abbildung 2-2: Therapieschema zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes.

(Abb. aus: Matthaei S et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie 2009;4:32-64. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags.) OAD: orale Antidiabetika, SH: Sulfonyl Harnstoff, SHA: Sulfonyl Harnstoffanalog, CT: konventionelle Insulintherapie, ICT: intensiviert konventionelle Insulintherapie, KI: Kontraindikation, UV: Unverträglichkeit, CSII: Kontinuierliche subkutane Insulininfusion

## 1. Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe, wie u. a. Glibenclamid (Euglucon<sup>®</sup>), Gliclazid (Diamicon<sup>®</sup>) oder Glimepirid (Amaryl<sup>®</sup>), hemmen ATP-regulierte Kaliumkanäle in der Plasmamembran der β-Zellen, spannungsgesteuerte Calciumkanäle werden geöffnet und damit Insulin aus den Speichervesikeln in den Blutkreislauf freigesetzt. Der β-zytrophe Effekt tritt dosisabhängig

sowohl bei Hyper- als auch bei Normo- und Hypoglykämie ein. Diese glukoseunabhängige Insulinsekretion ist mit Gewichtszunahme und einem hohen Hypoglykämierisiko assoziiert. Eine Meta-Analyse zur Gewichtsveränderung im Vergleich zu Metformin fiel deutlich zu Ungunsten der Sulfonylharnstoffe aus. Bei einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen lag der Unterschied zwischen Metformin und Sulfonylharnstoffen signifikant bei rund 4 kg (35). Dabei lag die Gewichtszunahme unter einem Sulfonylharnstoff bei bis zu 3 kg in weniger als einem Jahr (36-38). Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich durch eine weitere Gewichtszunahme das Risiko für Komplikationen (z. B. Herzerkrankungen) und ihre Lebensqualität und allgemeines Wohlbefinden kann durch eine zusätzliche Gewichtserhöhung erheblich eingeschränkt werden (39). Die DDG-Leitlinie empfiehlt generell eine Vermeidung einer ausgeprägten Gewichtszunahme (34).

Hypoglykämien sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder Benommenheit, Verwirrung und Sprachproblemen und können letztlich zum Bewusstseinsverlust, Koma oder gar zum Tod führen (40-42). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für Demenz (43) und Krampfanfälle (41). Das Körpergewicht steigt trotz reduzierter Nahrungsaufnahme (20). Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (44). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet (45). Eine daraus folgende eingeschränkte Mobilität stellt einen einschneidenden Verlust an Lebensqualität dar. Hypoglykämien beinhalten ein erhebliches Risiko. Sie haben darüber hinaus aber auch für Arbeitgeber und Patienten ökonomische Konsequenzen (46) bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit in Berufszweigen wie Feuerwehr, Polizei, Personen- und Güterbeförderung (47). Bei älteren Patienten können Hypoglykämien zum Verlust ihrer Unabhängigkeit führen.

Zwar stellen nur 1,4 – 3,3 % der Hypoglykämien schwere Fälle dar (definiert durch den Bedarf an Hilfe) (34;40), aber auch die leichteren Fälle führen zu erheblichen Funktionsverlusten und Komplikationen (48). Außerdem verursachen insbesondere schwere Hypoglykämien hohe Kosten für das Gesundheitssystem. In einem Fünftel der Fälle ist eine Hospitalisierung nötig, die Behandlungskosten für eine schwere Hypoglykämie werden im Schnitt mit ungefähr 500 EUR beziffert, steigen bei Notwendigkeit der Hospitalisierung aber auf über 3.000 EUR (49). Nicht zu vernachlässigen ist das Risiko für Spätkomplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen (im Folgenden dargestellt) und damit einem weiteren Kostenfaktor in Zusammenhang mit Hypoglykämien. Wie in größeren klinischen Studien zu sehen war, sind Hypoglykämien auch häufig der limitierende Faktor, wenn es um das Erreichen der glykämischen Kontrolle geht (50-52). In Deutschland, Spanien und Großbritannien machen schwere Hypoglykämien beispielsweise den größten Anteil der Kosten für Diabetes aus (49;53;54). Die Praxisleitlinie der DDG zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 formuliert als allgemeines Therapieziel die Vermeidung von Hypoglykämien (55). Speziell bei älteren Menschen empfiehlt die für diese Patientengruppe ausgerichtete DDG-Leitlinie sogar eine strikte Vermeidung von Hypoglykämien (56).

Die Häufigkeitsangaben zu Hypoglykämien unter Sulfonylharnstofftherapie variieren zwischen 1 – 41 % je nach Substanz, Therapieregime und Studie. Für Glimepirid liegen die Hypoglykämieraten beispielsweise bei 11 – 13 % (57). Das Risiko, eine Hypoglykämie unter Sulfonylharnstoffen zu entwickeln, war deutlich höher im Vergleich zu einer Therapie mit Metformin (Odds ratio: 2,79; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [2,23; 3,50]) (58). In der Kombination mit anderen oralen Antidiabetika (OAD) kann sich das Hypoglykämierisiko durch Sulfonylharnstoffe noch weiter erhöhen (57). In den Empfehlungen der Amerikanischen Endokrinologischen Gesellschaft werden Sulfonylharnstoffe aufgrund des Hypoglykämierisikos, der Gewichtszunahme, und des raschen Versagens der Therapie in der Kombinationstherapie mit Metformin erst nach dem Einsatz von Pioglitazon- oder Inkretin-basierter Therapien empfohlen (59). Auch das neueste gemeinsame Positionspapier der Europäischen (EASD) und Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) weist ausdrücklich auf das erhöhte Risiko für Hypoglykämien und die Gewichtszunahme insbesondere bei älteren Diabetikern und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen hin (60). In der Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapieplanung bei Typ-2 Diabetes“ werden insbesondere die langwirkenden Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid oder Glimepirid mit schweren und rezidivierenden Hypoglykämien in Verbindung gebracht (61).

Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (62). Schwere Hypoglykämien wurden im „Veterans Affairs Diabetes Trial“ als stärkster Risikofaktor für kardiovaskuläre Todesfälle identifiziert (63). Die ACCORD-Studie wurde aufgrund einer unerwartet hohen Zahl an kardiovaskulären Todesfällen abgebrochen. Viele dieser Ereignisse standen in Verbindung mit einer schweren Hypoglykämie (52). Eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter Sulfonylharnstoffen wurde in retrospektiven Datenbankauswertungen und Kohortenstudien bestätigt (64;65). Wie bereits dargestellt, kann nach der derzeit vorliegenden Datenlage eine Mortalitätszunahme und insbesondere eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität unter Sulfonylharnstoffen und der Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin nicht ausgeschlossen werden (66-78). Auch in der Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie wird das möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter einer Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin angesprochen (61). Auch wenn einige Untersuchungen Hinweise auf marginale Unterschiede im Risikoprofil zwischen spezifischen Sulfonylharnstoffen darstellen konnten, lassen die derzeit vorliegenden Daten doch auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko der gesamten Substanzklasse schließen (74).

Das ist besonders kritisch zu betrachten, da hypoglykämische Ereignisse möglicherweise mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung stehen. Einer Auswertung aus dem IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer (79-82) zufolge zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und dem Auftreten von Spätkomplikationen. In dieser Studie wurden Patienten mit mindestens 2-jähriger Therapie unter Sulfonylharnstoffen oder DPP-4-Inhibitoren betrachtet und verglichen. Bewertet wurde die Assoziation zwischen Hypoglykämien und makrovaskulären Komplikationen sowie zwischen Sulfonylharnstoff-/DPP-4-Behandlung und makrovaskulären Komplikationen. Der Bewertungszeitpunkt war



jeweils 24 Monate nach Therapiebeginn (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3). Makrovaskuläre Komplikationen waren mit einem Risikofaktor von etwa 1,5 signifikant mit Hypoglykämien assoziiert. Das Risiko für einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke verdoppelte sich signifikant (82). Das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen unter Sulfonylharnstoffen war bis zu doppelt so hoch wie unter DPP-4-Inhibitoren. Signifikant mehr DPP-4-Inhibitor-Patienten waren zum Ende dieses Zeitraumes frei von makrovaskulären Komplikationen verglichen mit Sulfonylharnstoff-Patienten. Das gilt bei Betrachtung der Gesamtrate an makrovaskulären Komplikationen ebenso wie bei Betrachtung bestimmter Ereignisse wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Herzinsuffizienz (82). Zudem zeigte sich in einer Kohortenstudie an älteren Patienten (n = 16.667; Altersdurchschnitt 65 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und dem Risiko an Demenz zu erkranken (43).

Grundsätzlich scheint die Mortalität unter Sulfonylharnstoff-Therapie erhöht zu sein. Die Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie nennt Daten, die zeigen, dass eine intensiviertere Therapie mit Sulfonylharnstoffen eine erhöhte Gesamtsterblichkeit gegenüber einer Therapie mit Metformin aufweist. Die Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff führt ebenfalls zu einer erhöhten Mortalität (61). Diese Hinweise auf mögliche Sicherheitsprobleme mit Sulfonylharnstoffen ergeben sich unter anderem aus der UKPD-Studie. Während unter einer Monotherapie mit Metformin eine Reduktion der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität zu beobachten war, zeigte sich unter der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und Metformin ein signifikanter Anstieg der diabetesassoziierten sowie der Gesamtmortalität (83). Zahlreiche Kohortenstudien liefern ebenfalls Hinweise auf beträchtliche Risiken unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen (66-74). Unklar ist, inwieweit möglicherweise Unterschiede im Mortalitätsrisiko zwischen einzelnen Sulfonylharnstoffen bestehen. Während in einer Untersuchung von Evans et al. keine Unterschiede in der Mortalität zwischen verschiedenen Sulfonylharnstoffen zu beobachten waren (84), zeigte eine Untersuchung von Schramm et al. eine erhöhte Mortalitätsrate unter der Therapie von Glimепирид verglichen mit Gliclazid (73). In einer gerade publizierten retrospektiven Analyse klinischer Daten von 23.915 Patienten der Cleveland Klinik wurden die Mortalitätsraten unter einer Therapie mit Glimепирид, Glibenclamid und Glipizid mit der von Metformin verglichen (74). Auch in dieser Studie wurden unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen eine erhöhte Mortalitätsrate (Glimепирид Hazard ratio (HR): 1,68; 95 %-KI [1,37; 2,06]; Glibenclamid HR: 1,59; 95 %-KI [1,35; 1,88]; Glipizid HR: 1,64; 95 %-KI [1,39; 1,94]) im Vergleich zu Metformin-therapierten Patienten dargestellt. Auch wenn in der Subgruppe der Patienten mit einem anamnestisch bekannten Myokardinfarkt Glimепирид eine etwas geringere Mortalität im Vergleich zu den anderen Sulfonylharnstoffen aufwies, war doch auch in dieser Hochrisikogruppe die Mortalität aller Sulfonylharnstoffe im Vergleich zu Metformin erhöht.

Derzeit liegen 4 randomisierte klinische Studien mit Sulfonylharnstoffen vor, in denen zumindest innerhalb von Subanalysen sekundärer Sicherheitsendpunkte über kardiovaskuläre Langzeiteffekte berichtet wird. In drei dieser Studien konnte keine erhöhte Mortalität unter

einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen festgestellt werden (85-87). In zwei dieser Studien (85;87) wird jedoch mit Rosiglitazon verglichen, das selber zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führt (88). Die dritte Studie wurde bei einem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv durchgeführt (86). Die vierte Studie verglich Glimperid mit einem DPP-4-Inhibitor über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren in einem durchschnittlichen Diabetes-Typ II-Kollektiv. In dieser Studie wurde bei vergleichbarer Stoffwechselkontrolle ein um 50 % erhöhtes relatives kardiovaskuläres Risiko in der mit Glimperid behandelten Gruppe im Vergleich zur mit einem DPP-4-Hemmer behandelten Gruppe beobachtet (78).

Somit deuten die derzeit verfügbaren Daten mehrheitlich auf eine erhöhte kardiovaskuläre und Gesamtmortalität unter allen Sulfonylharnstoffen hin.

Für die kardiovaskuläre Sterblichkeit könnte auch prinzipiell der eigentliche Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe verantwortlich sein, die spannungsabhängige Öffnung der Calciumkanäle, was bei vorbestehender ischämischer Erkrankung schwerwiegende Folgen nach sich ziehen kann (62). Außerdem werden unter einer Hypoglykämie Endothelschädigungen und Dysfunktionen sowie Störungen der Plättchenaggregation hervorgerufen, was ebenfalls kardiovaskuläre Komplikationen fördern kann (89).

Es gibt daneben Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe die krebsbedingte Mortalität erhöhen (75;90). Auch eine Zerstörung der pankreatischen  $\beta$ -Zellen wurde unter Sulfonylharnstoffen beobachtet. Ebenso gibt es Anhaltspunkte, dass ihre Funktionsfähigkeit über die Zeit weiter abnimmt (91;92). Erklärt wird das über eine gesteigerte Insensitivität der  $\beta$ -Zellen gegenüber Glukose unter Sulfonylharnstoffgabe (93;94).

## 2. Glinide

Repaglinid (NovoNorm<sup>®</sup>) und Nateglinid (Starlix<sup>®</sup>) sind hinsichtlich der Molekülstrukturen und des molekularen Wirkmechanismus eng mit den Sulfonylharnstoffen verwandt. Repaglinid und Nateglinid unterscheiden sich vor allem in ihrer kurzen Wirkungsdauer und schnellen Elimination von den in Deutschland verfügbaren Sulfonylharnstoffen (95;96). Ihre Applikation unmittelbar vor Hauptmahlzeiten soll dem pathophysiologisch begründeten Ziel dienen, vor allem die prandialen Blutglukoseanstiege zu senken, gleichzeitig aber die Häufigkeit postprandialer Hypoglykämien zu reduzieren (97). Generell sind die Glinide aufgrund ihres glukoseunabhängigen Effektes aber ebenso wie z.B. Sulfonylharnstoffe mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien verknüpft (96;98).

## 3. Alpha-Glukosidasehemmer

Die in Deutschland zugelassenen Alpha-Glukosidaseinhibitoren Acarbose (z. B. Glucobay<sup>®</sup>) und Miglitol (Diastabol<sup>®</sup>) sind Enzymhemmer, die die Aufspaltung von Di- und

Oligosacchariden in Monosaccharide im Darm verhindern. Da nur Monosaccharide aus dem Darm aufgenommen werden und ins Blut gelangen, verbleibt unter Therapie mit Alpha-Glukosidaseinhibitoren ein Anteil der mit der Nahrung aufgenommenen Mehrfachzucker im Darm. Der postprandiale Blutzuckeranstieg und die Menge des aufgenommenen Zuckers werden hierdurch reduziert. Dieser Wirkmechanismus verursacht vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen, so dass Alpha-Glukosidaseinhibitoren in Europa nur eine untergeordnete Rolle spielen (29;99).

#### 4. PPAR- $\gamma$ -Liganden (Glitazone, Thiazolidindione)

Pioglitazon (Actos<sup>®</sup>), aktuell das einzige in Deutschland zugelassene aber von der Erstattung durch die Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgeschlossene Glitazon (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)-Beschluss 17. Juni 2010) (100), ist ein selektiver Agonist des PPAR- $\gamma$ -Rezeptors (peroxisomal proliferator activated receptor gamma). Ein weiterer Vertreter ist Rosiglitazon, das aufgrund einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate nicht mehr in Europa zugelassen ist. Durch Aktivierung des Zellkern-Rezeptors wird die Insulinresistenz des Fettgewebes, der Skelettmuskulatur und der Leber verringert. Dadurch werden die Glukose-Freisetzung aus der Leber und die Lipolyse reduziert und die Glukose-Verwertung verbessert. Glitazone können zur Bildung peripherer Ödeme führen (101). Diese sind im weiteren Verlauf möglicherweise ursächlich für das Entstehen einer Herzinsuffizienz unter Glitazon-Behandlung (102-104).

#### 5. DPP-4-Inhibitoren

Der Wirkmechanismus der DPP-4-Inhibitoren wurde bereits ausführlich am Beispiel von Vildagliptin dargelegt. In Deutschland sind aktuell vier Gliptine für die Therapie des Diabetes-Typ-2 zugelassen: Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup>, Xiliarx<sup>®</sup>), Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>), Saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup>) und Linagliptin (Trajenta<sup>®</sup>). Auch wenn die Substanzklasse grundsätzlich sehr homogen ist, gibt es dennoch bedeutsame Unterschiede:

So zeichnet sich Vildagliptin im Vergleich zu einigen anderen Vertretern der Substanzklasse durch eine lang anhaltende kovalente Bindung an DPP-4 aus, was insbesondere nach zweimal täglicher Gabe eine stabile und starke Hemmung des Enzyms bewirkt (3;5;105). Die Verstoffwechslung von Vildagliptin erfolgt im Gegensatz zu der einiger anderer DPP-4-Inhibitoren nur zu einem nicht nachweisbaren Anteil über die Enzyme des CYP450 Systems, wodurch die Substanz ein geringes Wechselwirkungspotenzial aufweist (6;7). Dies ist unter anderem bei älteren, oftmals multimorbiden Patienten von Vorteil, da häufig mehrere Arzneimittel angewendet werden.

Alle DPP-4-Inhibitoren senken den HbA1c-Wert ohne einhergehende Gewichtszunahme oder Erhöhung des Hypoglykämierisikos (106) und weisen prinzipiell ein gutes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit auf (107). Dabei scheinen DPP-4-Inhibitoren auch einen positiven Einfluss auf den Lipidstoffwechsel zu haben. Insbesondere Vildagliptin zeigt eine klare

Senkung der Cholesterol-, Low Density Lipoprotein- und Triglycerid-Werte (108;109). Der Gesamttriglycerid-Wert wurden nach 4-wöchiger Vildagliptin-Behandlung um 22 % gesenkt (110). Die Kontrolle des Lipidstoffwechsels ist ein wichtiger Faktor für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (111). DPP-4-Inhibitoren erhöhen im Gegensatz zu anderen Substanzklassen wie Sulfonylharnstoffen das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse nicht (78;82). Für Vildagliptin lässt sich aus einer gepoolten Analyse von Safety-Daten auf Basis adjudizierter Ereignisse aus 25 Studien mit einer Studiendauer bis zu 2 Jahren kein erhöhtes Risiko für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse erkennen (112). Die Methodik entspricht den Vorgaben der Food and Drug Administration (FDA) zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit eines OADs (113): „Sponsors should establish an independent cardiovascular endpoints committee to prospectively adjudicate, in a blinded fashion, cardiovascular events during all phase 2 and phase 3 trials. These events should include cardiovascular mortality, myocardial infarction, and stroke, and can include hospitalization for acute coronary syndrome, urgent revascularization procedures, and possibly other endpoints. If the premarketing application contains clinical data that show that the upper bound of the two-sided 95 percent confidence interval for the estimated increased risk (i.e., risk ratio) is between 1.3 and 1.8, and the overall risk-benefit analysis supports approval, a postmarketing trial generally will be necessary to definitively show that the upper bound of the two-sided 95 percent confidence interval for the estimated risk ratio is less than 1.3. This can be achieved by conducting a single trial that is adequately powered or by combining the results from a premarketing safety trial with a similarly designed postmarketing safety trial. This clinical trial will be a required postmarketing safety trial. If the premarketing application contains clinical data that show that the upper bound of the two-sided 95 percent confidence interval for the estimated increased risk (i.e., risk ratio) is less than 1.3 and the overall risk-benefit analysis supports approval, a postmarketing cardiovascular trial generally may not be necessary.”

Gegenüber allen Komparatoren lag dabei das relative Risiko (RR) unter 1. Dies gilt für die Gesamtpopulation bei einmal täglicher Gabe (RR: 0,88; 95 % KI [0,37; 2,11]) und bei zweimal täglicher Gabe (RR: 0,84; 95 % KI [0,62; 1,14]) ebenso wie für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (RR: 0,78; 95 % KI [0,51; 1,19]). Die obere Grenze des 95 %-KI der zweimal täglichen Gabe lag mit 1,14 unterhalb der von der FDA geforderten maximalen Grenze von 1,3. Auch bei älteren Patienten konnte kein signifikant erhöhtes Risiko unter Vildagliptin festgestellt werden (RR: 1,04; 95 % KI [0,62; 1,73]) (112). Die Inzidenzen für akute Koronarsynndrome oder ein tödliches kardio-zerebrovaskuläres Ereignis waren unter Vildagliptin niedriger als unter Vergleichstherapie (112). Eine aktuelle Meta-Analyse konnte ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine reduzierte Gesamtmortalität unter DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Therapien zeigen. Für Vildagliptin lag die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei rund 40 % (RR: 0,61; 95 % KI [0,43; 0,86];  $p = 0,005$ ) (114).

## 6. Inkretin-Mimetika (GLP-1-Rezeptoragonisten)

Inkretin-Mimetika, wie Exenatid (Byetta®; Bydureon®) und Liraglutid (Victoza®) binden an den GLP-1-Rezeptor. Ihre Wirkung entspricht deshalb weitgehend derjenigen der Gliptine. Inkretin-Mimetika werden subkutan appliziert. Sie verzögern die Magenentleerung und reduzieren dadurch die Geschwindigkeit mit der über die Nahrung aufgenommene Glukose in die Blutbahn gelangt (115). Inkretin-Mimetika können zu Gewichtsabnahme führen (115). Hypoglykämien traten in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Sulfonylharnstoff mit erhöhter Inzidenz auf, ansonsten lag das Hypoglykämierisiko auf Placeboniveau (115). Aufgrund des sehr ähnlichen Wirkprinzips und damit auch der Wirkung sind DPP-4-Inhibitoren und Inkretin-Mimetika als vergleichbare Arzneimittel einzustufen.

## 7. Insulin

Insulin wird nach dem Therapieschema der DDG-Leitlinie erst eingesetzt, wenn orale Therapien den HbA1c-Wert nicht mehr ausreichend senken. Zur Verfügung stehen kurz-, mittellang- und langwirksame Humaninsuline und Insulinanaloga sowie Mischinsuline. Die Insulintherapie erfolgt zielwertorientiert, das heißt die Insulindosis wird auf den HbA1c-Zielwert eingestellt. Dabei kann die Therapie nach unterschiedlichen Therapieschemata erfolgen (z. B. basalinsulinunterstützte orale Therapie, konventionelle Insulintherapie, intensivierete konventionelle Insulintherapie). Die Hypoglykämie ist im Allgemeinen die am häufigsten auftretende Nebenwirkung (116). Außerdem ist die Insulingabe mit dem Risiko der Gewichtszunahme verknüpft (34).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Eucreas®/Icandra®/Zomarist® ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert:	Erstzulassung: Eucreas 14.11.2007 Icandra 01.12.2008 Zomarist 01.12.2008	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>– Eucreas<sup>®</sup>/Icandra<sup>®</sup>/Zomarist<sup>®</sup> ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.</p> <p>– Eucreas<sup>®</sup>/Icandra<sup>®</sup>/Zomarist<sup>®</sup> ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifach-Kombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.</p> <p>– Eucreas<sup>®</sup>/Icandra<sup>®</sup>/Zomarist<sup>®</sup> ist als Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p>	<p>Zulassungserweiterung Dreifachkombinationen: Eucreas 25.10.2012 Icandra 29.10.2012 Zomarist 29.10.2012</p>	
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

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

Fachinformation Eucreas<sup>®</sup> (7).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassung- erteilung (118)	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
EU (alle Länder im zentralen Zulassungsverfahren der EMA)	s. Tabelle 2-3	Eucreas Icandra <sup>b</sup> Zomarist <sup>c</sup> 14.11.2007	A
Ägypten	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin/ Ersatz freie Kombination/ Dreifachkombination/ Kombination mit Insulin/ Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	GalvusMet 25.05.2011	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung (118)	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>d</sup>
Albanien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin/ Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 28.10.2010	A
Argentinien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Dreifachkombination /Kombination mit Insulin /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 12.05.2008 Zomarist Met 10.06.2008	A
Armenien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 06.10.2011	A
Aruba	T2DM: Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvusmet 16.12.2010	A
Australien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvumet 08.12.2010	A
Bahrain	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 27.01.2009	A
Bangladesch	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Dreifachkombination /Kombination mit Insulin /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 27.11.2011 <sup>e</sup>	A
Brasilien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 26.01.2009	A
Chile	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Dreifachkombination /Kombination mit Insulin s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 31.07.2008 Jalra M 01.07.2010	A
Costa Rica	T2DM: s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 05.09.2012 <sup>e</sup>	A
Curacao	T2DM: Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 28.12.2010	A



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung (118)	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Dominikanische Republik	T2DM: Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 21.09.2009	A
Ecuador	T2DM: Dreifachkombination /Kombination mit Insulin /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 13.05.2010	A
Elfenbeinküste	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 20.09.2012 <sup>e</sup>	A
El Salvador	T2DM: Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 10.06.2009 Jalra M 27.10.2010	A
Gabon	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 30.11.2010	A
Georgien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 12.10.2010	A
Ghana	T2DM: Kombination mit Insulin /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	GalvusMet 30.04.2011	A
Guatemala	T2DM: Dreifachkombination /Kombination mit Insulin /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 16.01.2008 Jalra M 04.11.2009	A
Honduras	T2DM: Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 30.06.2010 Jalra M 16.09.2010	A
Hongkong	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvumet 30.12.2009	A
Indien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 21.07.2008	A
Indonesien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Anfangskombination	Galvus Met 09.07.2009	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung (118)	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
	s. CDS <sup>d</sup>		
Israel	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvusmet 26.07.2010	A
Jemen	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 28.02.2010	A
Jordanien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 10.05.2011	A
Kamerun	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 20.09.2012 <sup>e</sup>	A
Katar	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 01.03.2011	A
Kenia	T2DM: Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvusmet 25.08.2010	A
Kolumbien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	GalvusMet 15.12.2008 Jalra M 17.12.2009	A
Korea	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 31.03.2008	A
Kroatien	s. EU	Galvus Met 04.06.2009	A
Kuwait	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvusmet 11.01.2010	A
Libanon	T2DM: T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination  s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 24.08.2009	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung (118)	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>d</sup>
Liechtenstein	s. EU	Eucreas Icandra Zomarist 31.12.2007	A
Macau	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 27.09.2010	A
Malaysia	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 29.01.2009	A
Mauritius	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 23.12.2011 <sup>e</sup>	A
Mexiko	T2DM: Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 04.08.2008 Jalra M 18.09.2009	A
Moldawien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Dreifachkombination / Anfangs- kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 17.09.2012 <sup>e</sup>	A
Namibia	T2DM: Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 26.04.2012 <sup>e</sup>	A
Neuseeland	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 14.05.2009	A
Nicaragua	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 14.04.2010 Jalra M 21.02.2011	A
Nigeria	T2DM: /Kombination mit Insulin /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvusmet 05.05.2011	A
Oman	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvusmet 08.06.2010	A
Pakistan	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination/ Anfangskombination	Galvusmet 18.08.2010	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung (118)	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
	s. CDS <sup>d</sup>		
Panama	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 13.07.2010 Jalra M 08.08.2011	A
Peru	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 14.05.2010	A
Philippinen	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Dreifachkombination /Kombination mit Insulin /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 17.08.2009	A
Russland	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 10.03.2009	A
Saudi Arabien	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvusmet 15.06.2010	A
Schweiz	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvumet 06.11.2009	A
Senegal	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 20.12.2012 <sup>e</sup>	A
Singapur	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 08.08.2009	A
Sudan	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination /Anfangskombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 05.04.2011	A
Taiwan	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 07.09.2011	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung (118)	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Thailand	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 05.06.2009	A
Türkei	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination / Dreifachkombination/ Kombination mit Insulin s. CDS <sup>d</sup>	GalvusMet 20.01.2011	A
Ukraine	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 09.07.2012 <sup>e</sup>	A
Uruguay	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvumet 01.02.2010	A
Venezuela	T2DM: Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvus Met 22.04.2009	A
Vereinigte Arabische Emirate	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Galvusmet 30.06.2008	A
Weißrussland	T2DM: Nicht ausreichend kontrolliert mit Metformin oder Vildagliptin /Ersatz freie Kombination s. CDS <sup>d</sup>	Eucreas 10.01.2011	A
<p>Vildagliptin/Metformin wurde im zentralen EMA-Zulassungsverfahren unter den Handelsnamen Eucreas<sup>®</sup>, Icandra<sup>®</sup> und Zomarist<sup>®</sup> zugelassen (international finden sich weitere Handelsnamen: Galvus Met<sup>®</sup>, GalvusMet<sup>®</sup>, Galvusmet<sup>®</sup>, Galvumet<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup> M, Zomarist Met<sup>®</sup>).</p> <p>International ist Vildagliptin/Metformin in den oben gelisteten Ländern zugelassen. Falls das Zulassungsdatum für einzelne Handelsnamen abweicht, sind diese jeweils angegeben. Es wird jeweils das Datum der ersten zugelassenen Dosierung angegeben. Teilweise folgten weitere Zulassungen zu späteren Zeitpunkten.</p> <p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p> <p>b: Icandra<sup>®</sup> wird in Deutschland von UCB Pharma vertrieben.</p> <p>c: Zomarist<sup>®</sup> wird nicht in Deutschland vertrieben.</p> <p>d: Company Core Data Sheet (117)</p> <p>e: gemäß Detail-Übersicht zum internationalen Zulassungsstatus (118)</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Auflistung des internationalen Zulassungsstatus für Eucreas<sup>®</sup>/Icandra<sup>®</sup>/Zomarist<sup>®</sup> wurde dem Annex 2 des aktuellen Periodic Safety Update Report (wie der Zulassungsbehörde übermittelt) entnommen (119) und entspricht den Vorgaben des VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (120). Die Periodic Safety Update Reports sind in Modul 5 im Ordner „Dokumente der Zulassungsbehörden“ zu finden. Die für ein Land spezifisch zugelassenen Indikationen orientieren sich jeweils an der Formulierung im Core Data Sheet (117). Das Core Data Sheet für Eucreas<sup>®</sup> stellt u. a. eine Zusammenfassung aller weltweit zugelassenen Indikationen dar. Für die europäische Zulassung ist exemplarisch die deutsche Fachinformation beigefügt und im Anwendungsgebiet dargestellt (7). Nach dem Berichtszeitraum des Periodic Safety Update Reports (30.11.2011) erteilte Zulassungen sowie weitere Angaben zum internationalen Zulassungsstatus stammen aus einer firmeninternen Datenbank. Ein entsprechender Auszug der Informationen ist in Modul 5 abgelegt (118). Die Anwendungsgebiete in den weiteren Ländern unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von den dargestellten.

### **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.*

Zur Beschreibung der Wirkungsweise von Vildagliptin in Abschnitt 2.1 wurden Daten aus firmeneigenen Studien bzw. aus den dazugehörigen Publikationen herangezogen. Berücksichtigt wurden außerdem Review-Artikel und Primärliteratur aus der firmeneigenen Datenbank. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Review-Arbeiten identifiziert wurde, sowie auf Kongressbeiträge, die in den relevanten Publikationen (Review und Primärliteratur) identifiziert wurden.

Für die Beschreibung der Wirkmechanismen der Therapieoptionen und zur Beurteilung der Unterschiede zu Vildagliptin wurden die aktuell gültigen evidenzbasierten Leitlinien der DDG herangezogen (34). Daneben wurden unsystematische Recherchen in der MEDLINE-Datenbank durchgeführt.

Als Quelle für Abschnitt 2.2 wurden der aktuelle Periodic Safety Update Report Annex 1 (119) zu Vildagliptin/Metformin sowie die gültige deutsche Fachinformation (7) und das Company Core Data Sheet verwendet (117).

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- (1) Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Huecking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85(10):3575-81.
- (2) Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995;136(8):3585-96.
- (3) He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Pharmacokinetics* 2007;46(7):577-88.
- (4) Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, Villhauer EB, Dunning BE, Foley JE. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2011;13(9):775-83.
- (5) He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L, et al. Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]Vildagliptin, a Novel Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, in Humans. *Drug Metabolism and Disposition* 2009;37(3):536-44.
- (6) Novartis. Fachinformation Galvus - Oktober 2012. 2012.
- (7) Novartis. Fachinformation Eucreas - Oktober 2012. 2012.
- (8) 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. *Journal of Clinical Pharmacology* 2007;47(5):633-41.
- (9) Mari A, Sallas WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE, et al. Vildagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor, Improves Model-Assessed  $\beta$ -Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(8):4888-94.
- (10) Azuma K, Radikova Z, Mancino J, Toledo FGS, Thomas E, Kangani C, et al. Measurements of Islet Function and Glucose Metabolism with the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(2):459-64.
- (11) Mari A, Scherbaum WA, Nilsson PM, Lalanne G, Schweizer A, Dunning BE, et al. Characterization of the Influence of Vildagliptin on Model-Assessed  $\beta$ -Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes and Mild Hyperglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(1):103-9.
- (12) Ahrén B, Foley JE. The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism. *International Journal of Clinical Practice Supplement* 2008;(159):8-14.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (13) Balas B, Baig MR, Watson C, Dunning BE, Ligueros-Saylan M, Wang Y, et al. The Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Vildagliptin Suppresses Endogenous Glucose Production and Enhances Islet Function after Single-Dose Administration in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(4):1249-55.
- (14) El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, Schweizer A, Foley J, Holmes D, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Nov;92(11):4165-71.
- (15) Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012 Jun;34(6):1247-58.
- (16) Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, Dunning BE, Nilsson PM, Persson M, et al. Vildagliptin Enhances Islet Responsiveness to Both Hyper- and Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94(4):1236-43.
- (17) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:49-57.
- (18) van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011 Sep;34(9):2072-7.
- (19) Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. *Diabetes Care* 2007;30(4):890-5.
- (20) Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: Mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:541-8.
- (21) Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, Budziarek P, Strauss A, Boehnke J, et al. Dipeptidyl-Peptidase-IV Inhibition Augments Postprandial Lipid Mobilization and Oxidation in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94(3):846-52.
- (22) Ahrén B, Pacini G, Tura A, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related insulin processing contributes to the enhancement of B-cell function by the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme* 2007;39(11):826-9.
- (23) Vella A, Bock G, Giesler PD, Burton DB, Serra DB, Saylan ML, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56(5):1475-80.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (24) Cherian D, Parkman HP. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2012 Mar;24(3):217-22, e103.
- (25) Cassilly DW, Wang YR, FriedenberG FK, Nelson DB, Maurer AH, Parkman HP. Symptoms of gastroparesis: use of the gastroparesis cardinal symptom index in symptomatic patients referred for gastric emptying scintigraphy. *Digestion* 2008;78(2-3):144-51.
- (26) Jaffe JK, Paladugu S, Gaughan JP, Parkman HP. Characteristics of nausea and its effects on quality of life in diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 2011 Apr;45(4):317-21.
- (27) Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. *European Journal of Pharmacology* 2011;650(2-3):703-7.
- (28) Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, Bianchi L, Bonaventura A, et al. Vildagliptin added to metformin on beta-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2012 Jun;14(6):475-84.
- (29) Merck. Fachinformation Glucophage - Oktober 2010. 2010.
- (30) Viollet B, Guigas B, Sanz GN, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012 Mar;122(6):253-70.
- (31) Hinke SA, Kuehn-Wache K, Hoffmann T, Pederson RA, McIntosh CHS, Demuth HU. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002;291(5):1302-8.
- (32) Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Yamazaki K, Kira K, Saeki T, et al. Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002;298(5):779-84.
- (33) Bosi E. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab* 2009 May;11 Suppl 2:3-8.:3-8.
- (34) Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie* 2009;4:32-64.
- (35) Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes - Full Report. 2007 Jul. Report No.: AHRQ Publication No.07-EHC010-EF.
- (36) Hermann LS, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Schersten B. Comparative efficacy of metformin and glibenclamide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1991 May;17(1 Pt 2):201-8.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (37) Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994 Oct;17(10):1100-9.
- (38) Campbell IW, Menzies DG, Chalmers J, McBain AM, Brown IR. One year comparative trial of metformin and glipizide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1994 Jul;20(4):394-400.
- (39) Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60 Suppl 21:5-9.
- (40) Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003 Jun;26(6):1902-12.
- (41) Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin* 2010 Jun;26(6):1333-42.
- (42) McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012 Sep;35(9):1897-901.
- (43) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
- (44) McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes Obes Metab* 2010 May;12(5):431-6.
- (45) Songer TJ, Dorsey RR. High risk characteristics for motor vehicle crashes in persons with diabetes by age. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med* 2006;50:335-351.:335-51.
- (46) Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2011;14(5):665-71.
- (47) Doerfler, H., Haslbeck M. Diabetes mellitus. In: Doerfler H, Eisenmenger W, Lippert, H.-D., Wandl U, editors. *Medizinische Gutachten*. Springer; 2008.
- (48) Cox D, Gonder-Frederick L, McCall A, Kovatchev B, Clarke W. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice Supplement* 2002;(129):20-6.
- (49) Hammer M, Lammert M, Mejias SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ* 2009;12(4):281-90.

- (50) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2000;321(7258):405-12.
- (51) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(24):2560-72.
- (52) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff J, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358(24):2545-59.
- (53) Lammert M, Hammer M, Frier BM. Management of severe hypoglycaemia: cultural similarities, differences and resource consumption in three European countries. *Journal of Medical Economics* 2009;12(4):269-80.
- (54) Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Joensson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care* 2005;6(3):197-202.
- (55) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2011;6(Supplement 2):S131-S136.
- (56) Zeyfang A, Bahmann A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter - DDG Praxisleitlinie. *Diabetologie* 2010;5(Suppl 2):S166-S171.
- (57) Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2007;147(6):386-99.
- (58) Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008 Nov;31(11):2086-91.
- (59) Goldman-Levine JD. Beyond metformin: initiating combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2011 Dec;31(12 Suppl):44S-53S.
- (60) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012 Jun;55(6):1577-96.
- (61) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf). Stand: 2012 August 29; URL:

[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf) (abgerufen am 19. Nov 2012).

- (62) Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2006;55(5 Suppl 1):S20-S27.
- (63) Abaira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2009;11(2):150-6.
- (64) Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006 Jan 17;174(2):185-6.
- (65) Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006 Jan 17;174(2):169-74.
- (66) Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 Mar;67(3):289-99.
- (67) Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlot M, Schramm TK, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:54.
- (68) Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010 Dec;53(12):2546-53.
- (69) Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
- (70) Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Schiffrin A, Suissa S. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 Apr;19(4):335-42.
- (71) Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006 May;49(5):930-6.
- (72) Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008 Aug;31(8):1672-8.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (73) Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011 Aug;32(15):1900-8.
- (74) Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 Apr 6.
- (75) Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1990-1.
- (76) Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010 Aug;53(8):1631-7.
- (77) Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012 Apr;107(4):620-6.
- (78) Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von EM, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Jun 27.
- (79) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Incidence of hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany: a retrospective database analysis. 2012.
- (80) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Persistence of treatment with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and France: a retrospective database analysis. 2012.
- (81) Kostev K, Gruenberger J, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G. Incidence of cardiovascular events in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and the UK: a retrospective database analysis. 2012.
- (82) Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JM, Dworak M, Bader G, et al. Treatment persistence, hypoglycemia, and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas: A primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x.
- (83) UKPDS Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (84) Evans JM, Ogston SA, Reimann F, Gribble FM, Morris AD, Pearson ER. No differences in mortality between users of pancreatic-specific and non-pancreatic-specific sulphonylureas: a cohort analysis. *Diabetes Obes Metab* 2008 Apr;10(4):350-2.
- (85) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006 Dec 7;355(23):2427-43.
- (86) Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008 Jan;29(2):166-76.
- (87) Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, van Es GA, et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation* 2010 Mar 16;121(10):1176-87.
- (88) Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
- (89) Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010 Jun;33(6):1389-94.
- (90) Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulphonylurea derivatives: results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care* 2012 Jan;35(1):119-24.
- (91) Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 2003;96(4):281-8.
- (92) UKPDS Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16 - overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995 Nov;44:1249-58.
- (93) Donath MY, Ehses JA, Maedler K, Schumann DM, Ellingsgaard H, Eppler E, et al. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005 Dec;54 Suppl 2:S108-13.:S108-S113.
- (94) Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulphonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jan;90(1):501-6.
- (95) Mark M. Sulfonylharnstoffe und Glinide: Vom Chemotherapeutikum zum Antidiabetikum. *Pharmazie in unserer Zeit* 2002;31(3):252-62.
- (96) Landgraf RA. Meglitinide Analogues in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs & Aging* 2000;17(5).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (97) Rosak C. The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2002 Jan;16(1):123-32.
- (98) Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18;(2):CD004654.
- (99) Sanofi Aventis. Fachinformation Diastabol - Oktober 2010. 2010.
- (100) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittelrichtlinie 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. <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/zur-richtlinie/3/#16/>. Stand: 2011 Oktober 1; URL: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/zur-richtlinie/3/#16/> (abgerufen am 19. Jun 2012).
- (101) Schindler C, Schellong S. Drug-induced oedema. *Phlebologie* 2009 Jan;38(1):33-41.
- (102) Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD006060.
- (103) Hussein Z, Wentworth JM, Nankervis AJ, Proietto J, Colman PG. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes: real-life experience from a tertiary hospital. *Med J Aust* 2004 Nov 15;181(10):536-9.
- (104) Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003 Jul 2;290(1):81-5.
- (105) Ahrén B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. *Diabetes Obes Metab* 2011 Mar;13(3):193-203.
- (106) Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2010 May;20(4):224-35.
- (107) Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011 Nov;27 Suppl 3:57-64.:57-64.
- (108) Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012 Jan;29(1):14-25.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (109) Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011;71(11):1441-67.
- (110) Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49(9):2049-57.
- (111) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.:S11-S63.
- (112) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010 Jun;12(6):485-94.
- (113) FDA. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic therapies to treat type 2 Diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>. Stand: 2008 December; URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf> (abgerufen am 22. Oct 2012).
- (114) Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Feb;15(2):112-20.
- (115) Lilly. Fachinformation Byetta - Juni 2012. 2012.
- (116) Novo Nordisk. Fachinformation Protaphane - April 2011. 2011.
- (117) Novartis. Eucreas PSUR-Annex I - Core Data Sheet. 24-2-2012.
- (118) Novartis. Internationaler Zulassungsstatus - Eucreas. 2013.
- (119) Novartis. Worldwide approval/launch status for Eucreas (vildagliptin/metformin) - PSUR Annex 2. 19-1-2012.
- (120) European Commission. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf). Stand: 2008 September; (abgerufen am 19. Jun 2012).