

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Dulaglutid (Trulicity®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.01.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<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.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	17

**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 .....	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	16

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: GLP-1 Effekte auf verschiedene Zielgewebe und Organsysteme mit Fokus auf die Beeinflussung des systemischen Glukosestoffwechsels (modifiziert von [27]).....	8
Abbildung 2-2: Struktur von Dulaglutid und des humanen IgG4.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ApoE	Apolipoprotein E
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic Adenosine Monophosphate)
CVOT	Kardiovaskuläre Langzeitstudie (Cardiovascular Outcome Trial)
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
Fab	Antigen-bindendes Fragment (Fragment antigen binding)
Fc	Fragment cristalline (Fragment crystalizable)
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
GLP-1-RA	GLP-1-Rezeptoragonist
IgG	Immunglobulin G
LV	Linksventrikulär
MACE	Schweres kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
mg	Milligramm
mL	Milliliter
PZN	Pharmazentralnummer
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
SGB	Sozialgesetzbuch
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Dulaglutid</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Trulicity®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A10BJ05</b>
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*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	Wirkstärke	Packungsgröße
10921563	EU/1/14/956/002	0,75 mg	4 Fertipens (je 0,5 mL)
14264033	EU/1/14/956/003	0,75 mg	12 Fertipens (je 0,5 mL)
10921534	EU/1/14/956/007	1,5 mg	4 Fertipens (je 0,5 mL)
10921557	EU/1/14/956/008	1,5 mg	12 Fertipens (je 0,5 mL)

mg: Milligramm; mg: Milligramm; mL: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer

### 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.*

Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ist eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung, die auf einer Insulinresistenz (inadäquate Insulinwirkung am Zielort) und einem relativen Insulinmangel beruht. Sie ist durch einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel gekennzeichnet. Neben der peripheren Insulinresistenz und der nachlassenden  $\beta$ -Zellfunktion tragen aber auch der verminderte Inkretineffekt [1-2], die durch orale Glukoseaufnahme nicht adäquat stimulierte Insulinsekretion [3] sowie eine erhöhte Glukagonfreisetzung und Glukoseproduktion in der Leber zu der Hyperglykämie bei. Insbesondere unter dem Aspekt dieser komplexen Pathophysiologie und der natürlichen Progredienz der Erkrankung ist es wichtig, die verschiedenen zugrundeliegenden Pathomechanismen therapeutisch zu adressieren [4-5].

In der Summe führen die genannten Faktoren zu chronischer Hyperglykämie, die unbehandelt mit einem hohen Risiko für mikro- und makrovaskuläre Langzeitfolgen assoziiert ist. Zu diesen schwerwiegenden Komplikationen des T2DM gehören z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie mikrovaskuläre Komplikationen wie die diabetische Nephropathie und Retinopathie [6].

#### **Wirkmechanismus von GLP-1 und GLP-1-Rezeptoragonisten**

Erste Hinweise auf die Relevanz von Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) für die Regulation des Blutzuckers lieferte die Beobachtung, dass unter physiologischen Bedingungen der Insulinspiegel im Serum nach enteraler Glukosegabe stärker ansteigt als nach parenteraler Glukosezufuhr [7]. Dieses als Inkretineffekt bezeichnete Phänomen ist beim Stoffwechselgesunden für bis zu 70% der nahrungsinduzierten Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen verantwortlich [1]. Es wurden zwei Peptide als Inkretine identifiziert, die für diesen Effekt verantwortlich sind: GLP-1 sowie das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP). Beide werden nach Nahrungsaufnahme bei erhöhten Serumglukosespiegeln aus endokrinen

L-Zellen des Dünndarms sezerniert und gelangen über den Blutkreislauf zu ihren verschiedenen Zielorganen [8]. Sowohl endogenes GLP-1 als auch GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) wie zum Beispiel Dulaglutid binden selektiv an den GLP-1-Rezeptor, der zur Familie der G-Protein-gekoppelten 7-Transmembranrezeptoren gehört [9-11]. Die pharmakologischen Wirkmechanismen der GLP-1-RA spiegeln somit die funktionellen Effekte des endogenen Hormons GLP-1 wider.

### ***Pankreatische Effekte von GLP-1 und GLP-1-RA***

Durch die Bindung an GLP-1-Rezeptoren in der Zellmembran der  $\beta$ -Zellen des Pankreas stimulieren GLP-1 oder GLP-1-RA eine Signalkaskade, die zu einem Anstieg der intrazellulären Konzentration des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und der Kalziumionenkonzentration führt, in dessen Folge Insulin sezerniert wird (insulinotrope Wirkung) [12-13]. Zu den GLP-1 vermittelten Effekten im Pankreas gehören neben der glukoseabhängigen Steigerung der Insulinsekretion eine Steigerung der Proteinbiosynthese von Insulin, Glucokinase und des Glukosetransporters [14]. Zudem konnte in Tierversuchen beobachtet werden, dass GLP-1 die Proliferation von  $\beta$ -Zellen stimuliert, welches in Folge zu einer vermehrten  $\beta$ -Zellenmasse und einer erhöhten Insulinfreisetzung führen kann [15-18]. Neben der insulinstimulierenden Wirkung übt GLP-1 eine hemmende Wirkung auf die Glukagonsekretion der  $\alpha$ -Zellen aus, wodurch folglich die Gluconeogenese und die Glykogenolyse in der Leber herabgesetzt wird [19-21]. Dieser Effekt könnte möglicherweise auch indirekt zustande kommen, da die Expression des GLP-1-Rezeptors auf den pankreatischen  $\alpha$ -Zellen nicht eindeutig geklärt ist [22-24].

Durch die insulinotrope Wirkung stellen GLP-1-RA wie Dulaglutid eine effektive Möglichkeit zur medikamentösen Behandlung einer unzureichenden glykämischen Kontrolle von T2DM Patienten dar. Basierend auf ihrer blutzuckerabhängigen Wirkungsweise haben GLP-1-RA im Gegensatz zu Insulin oder anderen insulinotropen oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen oder Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide) nur ein sehr geringes intrinsisches hypoglykämisches Risiko [25-26].



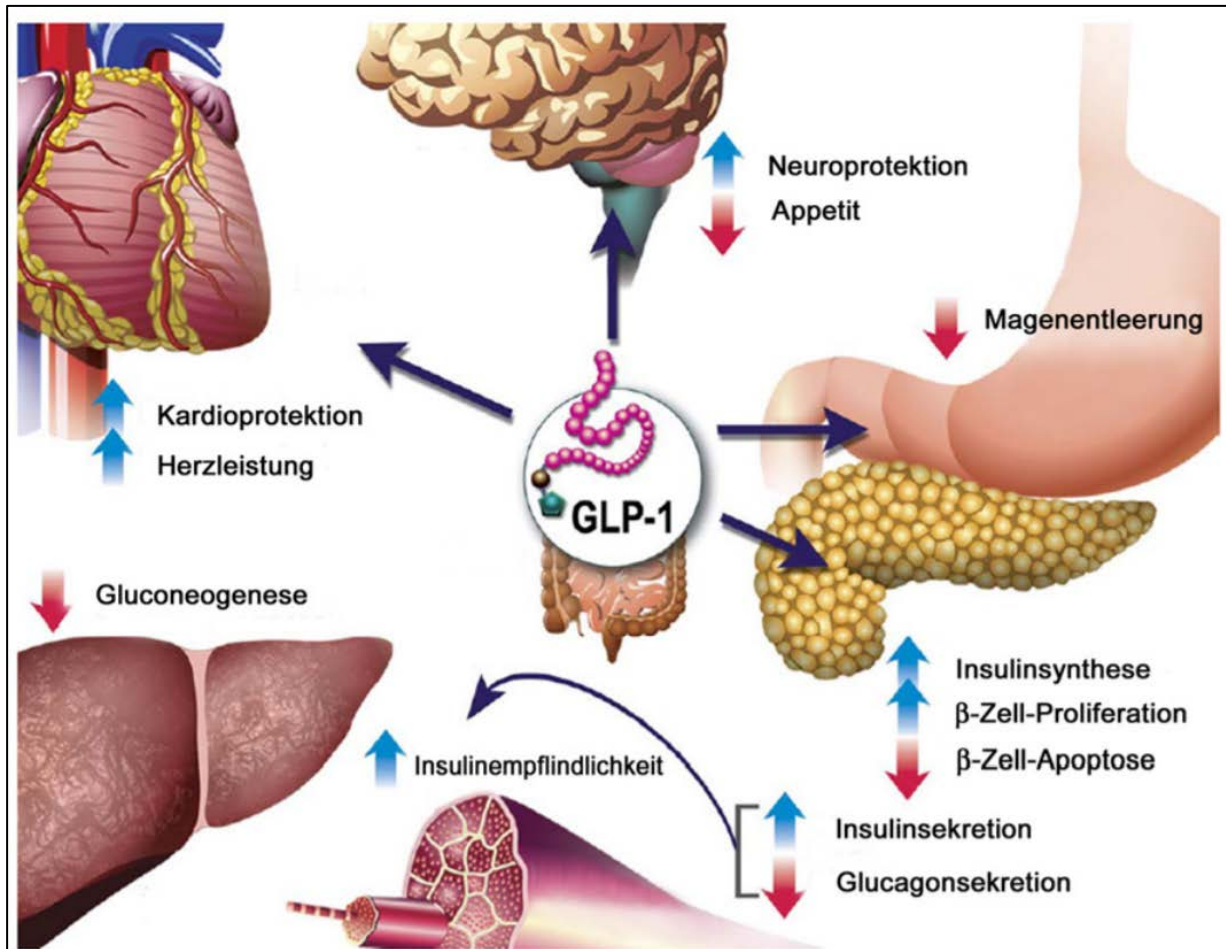


Abbildung 2-1: GLP-1 Effekte auf verschiedene Zielgewebe und Organsysteme mit Fokus auf die Beeinflussung des systemischen Glukosestoffwechsels (modifiziert von [27])

GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1

### ***Extrapankreatische Effekte von GLP-1***

Rezeptoren für GLP-1 konnten außer an den pankreatischen Zellen in verschiedenen Geweben, darunter im zentralen und peripheren Nervensystem sowie in Herz, Nieren, Gehirn, Lunge und im Darm, nachgewiesen werden [19,21] (siehe Abbildung 2-1).

Die beim Menschen bisher beobachtete und beschriebene extrapankreatische Wirkung von GLP-1 bezieht sich vor allem auf eine Hemmung der Magenmotilität mit verzögerter Magenentleerung und auf die Erzeugung eines Sättigungsgefühls. Beide Einzelwirkungen tragen, über eine verzögerte Resorption bzw. reduzierte Nahrungsaufnahme, wahrscheinlich auch zu einer Reduktion der Blutglukosekonzentration und zu der unter GLP-1-Analoga beobachteten Gewichtsreduktion bei [28-29].

### ***Effekte auf das kardiovaskuläre System***

Eine Expression des GLP-1-Rezeptors in kardiovaskulären Geweben ist belegt und eine Vielzahl präklinischer und klinischer Studien zeigen, dass GLP-1-RA einen deutlichen Effekt auf das Herz-Kreislauf-System haben [19,30-31]. Dies schloss die ursprüngliche Beobachtung

ein, dass eine intravenöse Infusion von GLP-1 während einer 30-minütigen kardialen Ischämie und einer 2-stündigen Reperusionsperiode die Infarktgröße bei Ratten deutlich verringerte [31]. In einer sehr ähnlichen Studie konnte gezeigt werden, dass eine GLP-1-RA Infusion oder eine 3-tägige Behandlung mit einem GLP-1-RA zu signifikanten Reduktionen der Infarktgröße bei männlichen Ratten führte, die einer 30-minütigen Ischämie und einem 24-Stunden-Reperusionsprotokoll ausgesetzt waren [32]. Diese GLP-1-vermittelten kardiovaskulär protektiven Effekte konnten auch auf Großtiermodelle übertragen werden. So konnte eine GLP-1-RA Behandlung bei Schweinen, die einer 75-minütigen Ischämie und 72-Stunden-Reperfusion ausgesetzt wurden, die Infarktgröße verringern und die linksventrikuläre (LV)-systolische Funktion verbessern [33].

Die positiven kardiovaskulären Effekte von GLP-1-RA erstrecken sich auch auf Modelle der chronischen Ischämie-induzierten Herzinsuffizienz. So konnte eine einwöchige GLP-1-RA Behandlung die Gesamtmortalität von Nagern verbessern, die an einer chronischen Herzinsuffizienz litten [34]. Auch in einem Hundemodell für chronische Herzinsuffizienz führte die Behandlung mit GLP-1-RA zu einer signifikanten Verbesserung der LV-systolischen Funktion [35]. Darüber hinaus wurde unter Verwendung von zu Herzinsuffizienz neigenden Ratten (SHHF-Ratten), die ebenfalls fettleibig waren, gezeigt, dass die Behandlung mit GLP-1-RA die Apoptose von Herzmuskelzellen reduzierte sowie die LV-systolische Funktion verbesserte und die Gesamtmortalität dieser Tiere verringerte [36]. Des Weiteren führte eine einwöchige GLP-1-RA Behandlung bei Mäusen, die über einen Zeitraum von 20 Wochen einer fettreichen Diät ausgesetzt waren, zu kardioprotektiven Effekten hinsichtlich der LV-systolischen Funktion und einer Abschwächung der Kardiomyopathie [37]. Eine vergleichbare Studie zeigte, dass die Gabe eines GLP-1-RA über einen Zeitraum von 40 Tagen bei chronisch fettleibigen Mäusen zu einer Verringerung der Herzmuskelhypertrophie, des oxidativen mitochondrialen Stresses und der kardialen Steatose führte [38]. Außerdem weisen GLP-1-Rezeptor Knockout-Mäuse eine myokardiale Hypertrophie, diastolische Dysfunktion und Veränderungen der Ruheherzfrequenz auf [39-40].

Auch in verschiedenen klinischen Studien wurden die kardiovaskulären Eigenschaften von GLP-1-Analoga untersucht. So konnte gezeigt werden, dass eine GLP-1-RA Administration 3,5 Stunden nach der Angioplastie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu einer erhöhten LV-Ejektionsfraktion führte [41]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass GLP-1-RA bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung die Endothelfunktion verbessern [42] und die Herzleistung bei Patienten mit Herzinsuffizienz steigern [41]. Zudem können GLP-1-RA chronische Entzündungsprozesse und Plasminogen Aktivator Inhibitor-1-Spiegel senken [43].

Darüber hinaus konnte in zahlreichen Tierstudien auch anti-atherosklerotische Effekte von GLP-1 und GLP-1-RA beobachtet werden [44]. So kann zum Beispiel die Entstehung und Progression von atherosklerotischen Erkrankungen in Apolipoprotein E defizienten (ApoE -/-) Mäusen durch die Behandlung mit GLP-1-RA reduziert werden [45]. Auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit einem GLP-1-RA über einen Zeitraum von 18 Monaten Plasmalipide reduziert sowie die Intima-Media-Dicke der Halsschlagader in Patienten mit T2DM signifikant verringern kann [46].

Ein weiteres Gebiet intensiver Forschung ist die neuroprotektive Wirkung von GLP-1 und GLP-1-RA in verschiedenen Tiermodellen für Schlaganfall mit oder ohne metabolischen Erkrankungen. So konnte in präklinischen Modellen gezeigt werden, dass die Behandlung mit einem GLP-1-RA neuroprotektive Eigenschaften aufwies. Als Modell wurde der 60-minütige Verschluss der mittleren Zerebralarterie mithilfe der intraluminalen Fadenverschluss-Technik bei Ratten angewandt [47]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine GLP-1-RA Behandlung in Mäusen die neurale Inflammation reduziert sowie eine Warfarin-induzierte hämorrhagische Transformation nach zerebraler Ischämie lindert [48].

Obwohl die oben genannten klinischen und präklinischen Studien darauf hindeuten, dass GLP-1-RA kardioprotektive Wirkungen haben könnten, waren es die großen kardiovaskulären Langzeitstudien (CVOT), die eindeutigen Belege lieferten, dass GLP-1-RA das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit T2DM verringern können.

### ***Struktureller Aufbau und Wirkmechanismus von Dulaglutid***

Dulaglutid ist ein rekombinant hergestellter GLP-1-RA. Das Molekül besteht aus zwei identischen, modifizierten, den humanen GLP-1 analogen Sequenzen, die aufgrund der Molekülmodifikation nicht durch Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) degradiert werden, und die über jeweils ein kurzes Linkerpeptid an das Fragment cristalline (Fc)-Fragment eines modifizierten humanen Immunglobulins-G4 (IgG4) gebunden sind (siehe Abbildung 2-2) [10].

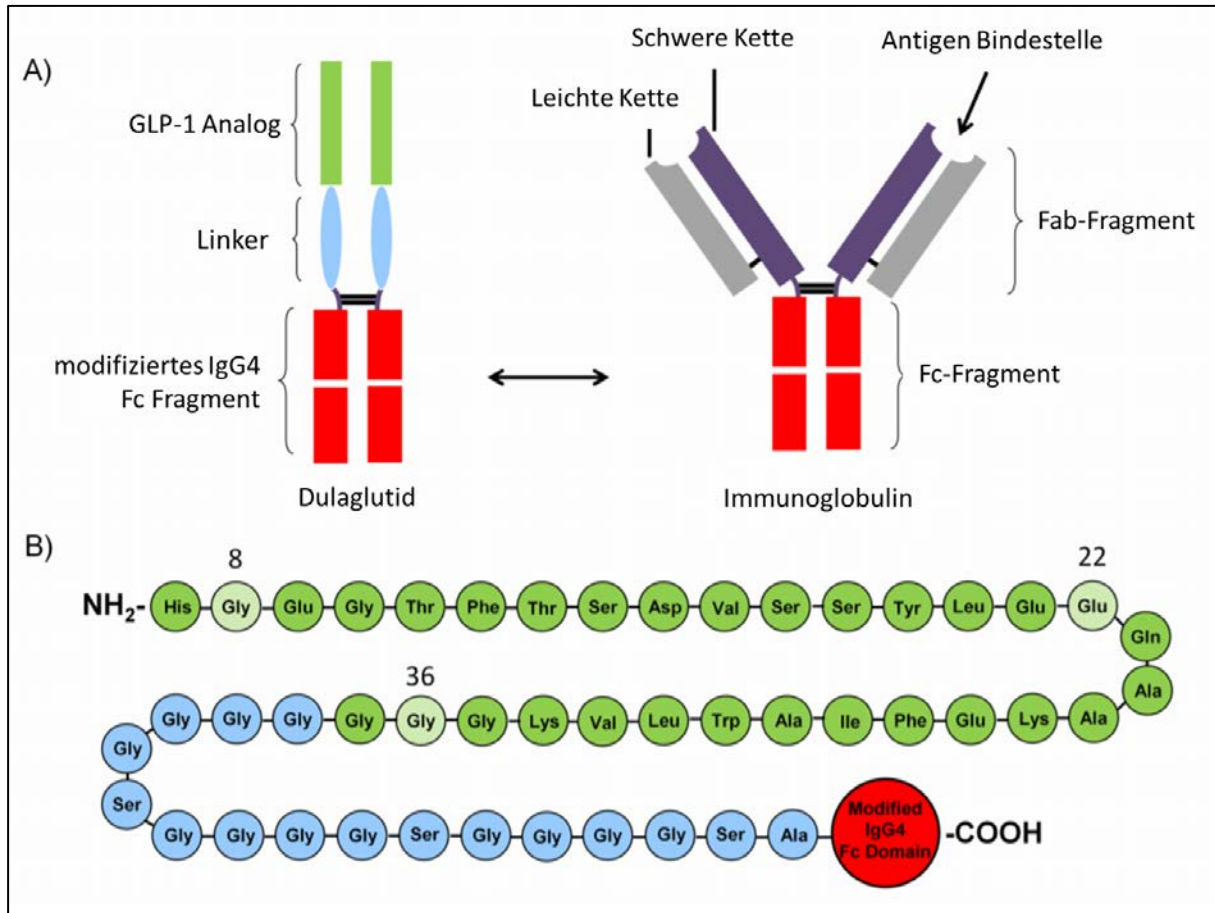


Abbildung 2-2: Struktur von Dulaglutid und des humanen IgG4

Fab: Antigen-bindendes Fragment; Fc: Fragment cristalline; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; IgG: Immunglobulin G

A) Schematischer Aufbau von Dulaglutid. Das Fc-Fragment in Dulaglutid wurde an zwei Aminosäureresten verändert, um die Bindung an zellulären Fc-Rezeptoren zu verringern und die Dimerisierung des Dulaglutid-Moleküls mit endogenem IgG4 zu verhindern. Ein Disulfidlinker (schwarz dargestellt) bewirkt die Homodimerisierung von Dulaglutid.

B) Aminosäuresequenz von GLP-1 (7-37) und dem Peptidlinker von Dulaglutid. Nummerierte Positionen zeigen modifizierte Aminosäuren und deren Position im Vergleich zu humanem GLP-1. Die Farbkennzeichnung in B entspricht dem Farbschema in A (modifiziert nach Kuritzky et al., 2014 [49]).

Durch die Modifikationen weist das Fusionsmolekül folgende Charakteristika auf [10]:

- verlängerte Plasmahalbwertszeit (ca. fünf Tage)
- minimale renale Clearance
- lösliche Formulierung
- geringes immunogenes Potenzial

Die beiden modifizierten GLP-1 analogen Aminosäureketten von Dulaglutid sind zu ca. 90% homolog zum nativen, humanen GLP-1 (7-37). Zum Schutz vor einem schnellen Abbau durch Spaltung aufgrund des Angriffs von DPP-4 wurde die Aminosäure an Position 8 der nativen humanen GLP-1 Sequenz verändert (A8→G) (Abbildung 2-2). Durch den Austausch zweier Aminosäuren in Position 22 und 36 wurde einerseits die Löslichkeit verbessert (G22→E) und andererseits ein potenzielles T-Zellepitop entfernt (R36→G). Des Weiteren wurde durch Fusion mit der modifizierten IgG4 Fc-Domäne das Molekül vergrößert. Durch die Resistenz gegen den DPP-4 Angriff, eine aufgrund der Molekülgröße verlangsamte Resorption und eine nur minimale renale Clearance hat Dulaglutid eine insgesamt deutlich verlängerte Halbwertszeit von ca. fünf Tagen, was eine einmal wöchentliche Injektion ermöglicht. Zur Reduktion potenzieller immunologischer Zytotoxizität erfolgte auch die strukturelle Modifikation der IgG4 Fc-Domäne [10,25].

*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.*

### **GLP-1-Rezeptoragonisten**

Die Klasse der GLP-1-RA unterscheidet sich von anderen Antidiabetika dahingehend, dass die Mitglieder dieser Substanzgruppe wesentliche antihyperglykämische Effekte des nativen GLP-1 glukoseabhängig imitieren und daher in der Therapie des T2DM an verschiedenen Stellen des komplexen Pathomechanismus angreifen. Andere therapeutische Klassen wirken zum Teil nur bezogen auf einzelne Aspekte des Pathomechanismus, entweder, indem sie die Insulinsensitivität verbessern, wie z. B. Metformin oder Thiazolidindione,  $\beta$ -zytotrop die Insulinsekretion unabhängig vom Blutglukosespiegel steigern, wie die Sulfonylharnstoffe bzw. die Glinide oder selektiv die intestinale Resorption von Monosacchariden vermindern. Dulaglutid ist einer von insgesamt sechs zugelassenen Wirkstoffen (Albiglutid [50], Dulaglutid [25], Exenatid [51], Liraglutid [52], Lixisenatid [53], Semaglutid [54]) der Wirkstoffgruppe der GLP-1-RA. Lixisenatid, Albiglutid und Semaglutid werden in Deutschland jedoch z. Z. nicht vertrieben (Stand November 2019). Der Wirkmechanismus aller GLP-1-RA entspricht dem zuvor dargestellten Inkretin-basierten Wirkmechanismus. Die Wirkstoffklasse zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass die glukosesenkende Wirkung nur dann eintritt, wenn hohe Blutglukosespiegel vorliegen. Unterschiede zwischen den einzelnen

GLP-1-Analoga bestehen hinsichtlich der Strukturhomologie zu nativem humanem GLP-1 und einer eventuellen Fusion mit anderen Molekülen. Beide Arten der Modifikation beeinflussen die pharmakologische Halbwertszeit sowie die Löslichkeit des Moleküls. Dulaglutid unterscheidet sich von anderen GLP-1-RA, wie beispielsweise Exenatid zur zweimal täglichen [51] und Liraglutid zur einmal täglichen Anwendung [52], durch die verlängerte substanzeigene Halbwertszeit von fast fünf Tagen, so dass bei einmal wöchentlicher Anwendung über das gesamte Dosierungsintervall hinweg ausreichende Wirkspiegel erreicht werden [25].

### ***Kardiovaskuläre Risikoreduktion unter GLP-1-RA***

In mehreren CVOT konnte in den letzten Jahren eine Reduktion kardiovaskulärer Folgekomplikationen des T2DM unter Therapie mit GLP-1-RA gezeigt werden [55-57]. Zu den untersuchten Endpunkten gehören dabei insbesondere schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und die Gesamtmortalität [58].

Das Studienkollektiv, das für die REWIND-Studie (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) rekrutiert wurde [56,59], weist insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Es besteht aus Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung, subklinischen Gefäßerkrankungen sowie mehreren Risikofaktoren, und ist damit breiter aufgestellt als bisherige CVOT der Wirkstoffklasse der GLP-1-RA. Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind aufgrund der eingeschlossenen Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die von Experten geforderte Berücksichtigung von Populationen mit unterschiedlich hohen kardiovaskulären Risikograden in CVOT [58] wird durch die REWIND-Studie erfüllt. Die REWIND-Studie schloss 9.901 Patienten aus 24 Ländern über maximal acht Jahre (mediane Behandlungszeit von 5,2 Jahren) ein [59] und ist somit bis dato die größte und die längste CVOT bei T2DM mit GLP-1-RA an einem breiten praxisrelevanten Patientenkollektiv (siehe hierzu auch Module 3, Abschnitt 3.2.1).

Die Ergebnisse der REWIND-Studie [56,60], welche die Überlegenheit von Dulaglutid gegenüber bestehender Standardtherapie bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3) sowie weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte von Dulaglutid untersuchte, sind Teil dieser Nutzenbewertung und werden in Modul 4E ausführlich präsentiert und diskutiert.

### ***Zusammenfassung des Wirkmechanismus***

Dulaglutid zeigt mehrere antihyperglykämische Effekte des nativen GLP-1. Bei erhöhter Blutglukosekonzentration erhöht es über intrazelluläres cAMP in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas die Insulinsekretion. Dulaglutid unterdrückt die Glukagonsekretion, die besonders bei Patienten mit T2DM inadäquat erhöht ist, und eine unangemessene Glukoneogenese in der Leber. Darüber hinaus verzögert Dulaglutid die Magenentleerung. In einer pharmakodynamischen Studie mit Dulaglutid wurde bei Patienten mit T2DM sowohl eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion auf ein Niveau oberhalb des Bereiches gesunder Probanden nach Placebo-Gabe als auch eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion nachgewiesen [61-62]. Bei Patienten mit T2DM verbessert Dulaglutid die glykämische Kontrolle mittels anhaltender Senkung der Nüchtern-, prä- und postprandialen

Blutglukosekonzentrationen. Diese Wirkung beginnt mit der ersten Dulaglutid-Gabe und hält über das einwöchige Dosisintervall an. Im Einklang mit den pharmakokinetischen Eigenschaften besitzt Dulaglutid ein pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche, subkutane Injektion der Fertiglösung ermöglicht [25].

Mit den GLP-1-RA steht eine Klasse von antihyperglykämischen Wirkstoffen zur Verfügung, deren Wirkmechanismus den vielschichtigen physiologischen Regulationsprozessen der Glukosehomöostase näher kommt als der aller anderen Antidiabetika. Die glukosesenkende Wirkung tritt nur ein, wenn die tatsächlichen Plasmaglukosewerte erhöht sind. Bei normalem oder niedrigem Glukosespiegel wird weder die Insulinsekretion stimuliert noch die Glukagonsekretion supprimiert. GLP-1-RA haben aufgrund ihres Wirkmechanismus daher nur ein geringes intrinsisches Risiko für Hypoglykämien. Die unter GLP-1-RA verzögerte Magenentleerung und die Entstehung eines Sättigungsgefühls unterstützen die direkte hormonelle Wirkung auf die Plasmaglukose und begünstigen darüber hinaus die in vielen Fällen gewünschte Reduktion des Körpergewichts.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:			
<u>als Monotherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.</li> </ul> Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Monotherapie*	nein	21.11.2014	A
<u>Kombinationstherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus</li> </ul>			
- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie*	nein	21.11.2014	B
- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Dreifachtherapie*	nein	21.11.2014	C
- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Kombination mit Insulin*	nein	21.11.2014	D
Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko*	nein	-	E
Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			
* Formulierung bzw. Aufteilung der Anwendungsgebiete für die vorliegende Nutzenbewertung.			

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

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entsprechen dem Wortlaut der Fachinformation von Dulaglutid (Trulicity®) [25] bzw. der Aufteilung nach Anwendungsgebieten entsprechend den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses [63].



### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

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

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

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

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für die aufgeführten administrativen Angaben und Anwendungsgebiete sowie die Darstellung des Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wurde vorrangig die Fachinformation von Dulaglutid (Trulicity®) als Quelle herangezogen [25]. Für einen Gesamtüberblick der Therapieoptionen des T2DM sowie deren Wirkmechanismen wurden die zitierte Primär- und Sekundärliteratur und die jeweiligen Fachinformationen herangezogen.

### 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. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):492-498.
2. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes.* 2007;56(8):1951-1959.
3. Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JJ, Holst JJ, Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3309-3317.
4. Kellerer MH. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring H-UG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, K. H.; Mehnert, H., (Hrsg). *Diabetologie in Klinik und Praxis.* 2011.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014. Adresse: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001gl\\_S3\\_Typ-2-Diabetes-Therapie\\_2014-11-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf). Aufgerufen am: 08.11.2019.
6. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 8th Edition.* 2017. Adresse: <https://diabetesatlas.org/component/attachments.html?id=254&task=download>. Aufgerufen am: 08.11.2019.
7. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1967;46(12):1954-1962.
8. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-2157.

9. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-742.
10. Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B, Tschang SH, Tian Y, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(4):287-296.
11. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *British journal of pharmacology*. 2012;166(1):27-41.
12. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(10):3434-3438.
13. Gribble FM, Reimann F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(4):226-237.
14. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:672.
15. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-1705.
16. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999;48(12):2270-2276.
17. Edvell A, Lindstrom P. Initiation of increased pancreatic islet growth in young normoglycemic mice (Umea +/-). *Endocrinology*. 1999;140(2):778-783.
18. Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, Castaigne JP, Robitaille MF, Jette L, et al. Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes*. 2003;52(3):751-759.
19. Drucker DJ. The Ascending GLP-1 Road From Clinical Safety to Reduction of Cardiovascular Complications. *Diabetes*. 2018;67(9):1710-1719.
20. Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes*. 2013;62(10):3316-3323.
21. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell metabolism*. 2013;17(6):819-837.
22. Nakashima K, Kaneto H, Shimoda M, Kimura T, Kaku K. Pancreatic alpha cells in diabetic rats express active GLP-1 receptor: Endosomal co-localization of GLP-1/GLP-1R complex functioning through intra-islet paracrine mechanism. *Sci Rep*. 2018;8(1):3725.
23. Kieffer TJ, Heller RS, Unson CG, Weir GC, Habener JF. Distribution of glucagon receptors on hormone-specific endocrine cells of rat pancreatic islets. *Endocrinology*. 1996;137(11):5119-5125.
24. Tornehave D, Kristensen P, Romer J, Knudsen LB, Heller RS. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2008;56(9):841-851.
25. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
26. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten (Stand: Juli 2018). 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
27. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism*. 2006;3(3):153-165.

28. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998;101(3):515-520.
29. Meier JJ, Gethmann A, Gotze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia.* 2006;49(3):452-458.
30. Almutairi M, Al Batran R, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides.* 2019;111:26-32.
31. Al Batran R, Almutairi M, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor mediated control of cardiac energy metabolism. *Peptides.* 2018;100:94-100.
32. Bao W, Aravindhana K, Alsaied H, Chendrimada T, Szapacs M, Citerone DR, et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS One.* 2011;6(8):e23570.
33. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(6):501-510.
34. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009;58(4):975-983.
35. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;110(8):955-961.
36. Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circulation Heart failure.* 2008;1(3):153-160.
37. Noyan-Ashraf MH, Shikatani EA, Schuiki I, Mukovozov I, Wu J, Li RK, et al. A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity. *Circulation.* 2013;127(1):74-85.
38. Monji A, Mitsui T, Bando YK, Aoyama M, Shigeta T, Murohara T. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology.* 2013;305(3):H295-304.
39. Gros R, You X, Baggio LL, Kabir MG, Sadi AM, Mungrue IN, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology.* 2003;144(6):2242-2252.
40. Addison D, Aguilar D. Diabetes and cardiovascular disease: the potential benefit of incretin-based therapies. *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13(2):115-122.
41. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004;109(8):962-965.
42. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(6):E1209-1215.

43. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(7):849-854.
44. Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, Saraiva JFK. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):157.
45. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(-/-) mouse model. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(4):353-360.
46. Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):162.
47. Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(4):1285-1290.
48. Chen F, Wang W, Ding H, Yang Q, Dong Q, Cui M. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 ameliorates warfarin-associated hemorrhagic transformation after cerebral ischemia. *Journal of neuroinflammation*. 2016;13(1):204.
49. Kuritzky L, Umpierrez G, Ekoe JM, Mancillas-Adame L, Lando LF. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2014;126(6):60-72.
50. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Eperzan. EPAR Produktinformation (Stand: Februar 2019). 2019. Adresse: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eperzan-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eperzan-epar-product-information_de.pdf). Aufgerufen am: 14.11.2019.
51. AstraZeneca AB. Fachinformation Byetta® (Stand: Februar 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.11.2019.
52. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: Oktober 2019). 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
53. Sanofi-Aventis groupe. Lyxumia. EPAR Produktinformation (Stand: Juli 2019). 2019. Adresse: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_de.pdf). Aufgerufen am: 14.11.2019.
54. Novo Nordisk A/S. Ozempic. EPAR Produktinformation (Stand: Februar 2019). 2019. Adresse: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_de.pdf). Aufgerufen am: 14.11.2019.
55. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
56. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130.
57. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.

58. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018;41(1):14-31.
59. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):42-49.
60. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131-138.
61. Barrington P, Chien JY, Showalter HD, Schneck K, Cui S, Tibaldi F, et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(5):426-433.
62. Barrington P, Chien JY, Tibaldi F, Showalter HD, Schneck K, Ellis B. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(5):434-438.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-278. Dulaglutid zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. 29. Mai 2019.