

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aminosäuresequenz von Tresiba [®] (4).....	7
Abbildung 2: Hypothese der Depotbildung von Tresiba [®] (adaptiert nach (3)).....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent insulintropic peptide oder gastric inhibitory polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HbA _{1c}	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OAD	Orale Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter 2

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Insulin degludec
Handelsname:	Tresiba®
ATC-Code:	A10AE06
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 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
05717607 (Klinikpackung: 10272314)	EU/1/12/807/004	100 Einheiten/ml	5 Fertigpens zu je 3 ml
05717636	EU/1/12/807/007	100 Einheiten/ml	5 Patronen zu je 3 ml
05717642	EU/1/12/807/008	100 Einheiten/ml	10 Patronen zu je 3 ml
05917619 (Klinikpackung: 10272320)	EU/1/12/807/013	200 Einheiten/ml	3 Fertigpens zu je 3 ml
EU: Europäische Union			

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.

Tresiba[®] ist ein neues Basalinsulin mit langer Wirkdauer, das mit Hilfe rekombinanter Desoxyribonukleinsäure (DNA) gentechnisch in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) hergestellt wird. Es wird 1x täglich tageszeitunabhängig subkutan angewendet, jedoch vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

Tresiba[®] enthält den Wirkstoff Insulin degludec, der spezifisch an den Humaninsulinrezeptor bindet und zur selben pharmakologischen Wirkung führt wie Humaninsulin. Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber (1, 2).

Insulin degludec wurde im Vergleich zu Humaninsulin modifiziert. In der Position B30 wurde die Aminosäure Threonin entfernt und an Position B29 (Lysin) mithilfe von Glutaminsäure als Linker eine C16-Fettsäurekette hinzugefügt (3), siehe auch Abbildung 1.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Während eines Zeitraums von 24 Stunden war unter der 1x täglichen Gabe von Tresiba[®] die Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba[®], im Gegensatz zu Insulin glargin, gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt. Der Steady State wird nach zwei bis drei Tagen der Anwendung erreicht. Im Steady State zeigte Tresiba[®] über einen Zeitraum von 24 Stunden eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten für die Blutzucker senkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin (1, 2).

Der Abbau von Insulin degludec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Die gebildeten Metaboliten sind inaktiv (1, 2, 5).

Die Wirkung von Tresiba[®] wurde mit festem und mit flexiblem Injektionszeitpunkt getestet bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, bei Insulin-naiven Patienten (Ersttherapie mit Insulin bei Diabetes mellitus Typ 2) und bei Patienten, die bereits Insulin anwendeten (Intensivierung der Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2). Tresiba[®] führte sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika zu einer Senkung des glykierten Hämoglobin (HbA_{1c})-Wertes. Die Nichtunterlegenheit bei der Senkung des HbA_{1c} vom Studienbeginn bis zum Studienende wurde in allen Studien gegenüber allen Vergleichsmedikationen (Insulin detemir und Insulin glargin) bestätigt. Während Tresiba[®] bei der Verbesserung des HbA_{1c} anderen Insulinarzneimitteln nicht unterlegen war, war Tresiba[®] Sitagliptin bei der Senkung des HbA_{1c} statistisch signifikant überlegen (1, 2).

Im klinischen Studienprogramm wurden bestätigte Hypoglykämien als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von <3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte (1, 2).

In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Tresiba[®] im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2) und bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden überlegen. Die Reduktion von Hypoglykämien wurde bei Tresiba[®] mit einem niedrigeren durchschnittlichen Nüchternplasmaglucose-Wert erreicht als bei Insulin glargin (1, 2).

Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes wurde eine geringere Anzahl von therapiebedingten bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden mit Tresiba[®] im Vergleich zu Insulin glargin beobachtet, in der Erhaltungsphase (ab der 16. Woche) war der Unterschied für nächtliche Hypoglykämien auch signifikant. Für Patienten mit Typ 2 Diabetes waren in der Meta-Analyse sowohl die Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden als auch die Anzahl von bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden unter Tresiba[®] geringer als unter Insulin glargin. Die Unterschiede waren statistisch signifikant (1, 2).

Hypoglykämien wurden auch unter Verwendung eines strikteren Plasmaglucosewertes von <3,9 mmol/l erfasst. Die Analyse dieser Hypoglykämien bestätigte im Wesentlichen die

Ergebnisse für den Cut off bei 3,1 mmol/l, allerdings zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tresiba[®] nur für bestätigte nächtliche hypoglykämische Episoden bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes unter Basis-Bolus Therapie (4).

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Tresiba[®] und den Vergleichsgruppen in der Gewichtszunahme dokumentiert. Die beobachtete Gewichtszunahme war angesichts der Senkung des HbA_{1c}-Wertes zu erwarten (4).

Die Mehrheit der beobachteten unerwünschten Ereignisse waren von leichter bis moderater Intensität und nicht therapiebezogen. Hypoglykämie wurde als häufigstes therapiebezogenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet (5).

Das Auftreten von kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen wurde während der Bewertungsverfahren von Tresiba[®] von der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) und der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) diskutiert. Die FDA forderte weitere Daten zu kardiovaskulären Risiken an, da der Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) bestand. Die vorgelegten Daten einer Post-hoc-Analyse zeigten, dass das MACE-Risiko unter Insulin degludec statistisch nicht erhöht war. Die EMA folgte dieser Auswertung. Die FDA wertete die Analyse unterschiedlich aus und betrachtete die Ergebnisse kontrovers (4, 6).

Insgesamt war das beobachtete Nebenwirkungsprofil von Tresiba[®] als Monotherapie und in Kombination mit anderen Antidiabetika im Einklang mit dem Sicherheitsprofil anderer Insulinanaloga (4). Basierend auf einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis erteilte die EMA die Zulassung für Tresiba[®] am 21.01.2013 (7).

Zusammenfassung

Tresiba[®] enthält den Wirkstoff Insulin degludec, der spezifisch an den Humaninsulinrezeptor bindet und zur selben pharmakologischen Wirkung führt wie Humaninsulin. Aufgrund einer Multihexamer-Bildung hat Insulin degludec eine langsame, gleichbleibende Resorption, die ein flaches und stabiles Glucose senkendes Wirkprofil über die Dauer von 24 Stunden bietet, die Wirkdauer von Tresiba[®] liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich. Im Steady State zeigte Tresiba[®] über einen Zeitraum von 24 Stunden eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten für die Blutzucker senkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin. Die Behandlung mit Tresiba[®] führte zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes, diese Blutzuckerspiegelsenkung war der von Insulin glargin und Insulin detemir nicht unterlegen. In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Tresiba[®] im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2) und bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden überlegen.

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.

Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 kommen Insuline zum Einsatz (8). Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) kommen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes neben Insuline und Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten verschiedene orale Antidiabetika (OAD) in Betracht (Metformin, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Glitazone, Natrium-Glucose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe, Glinide (Sulfonylharnstoff-Analoga) und Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitoren). Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen prinzipiell Kriterien wie Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte; Eignung von Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z.B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung; individuelle Wirkung und Verträglichkeit; Patientenpräferenzen und Patientensicherheit zu berücksichtigen (9).

Der Typ 1 Diabetes ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es besteht ein Insulinmangel mit einem Insulinmangelsyndrom, das gekennzeichnet ist durch die klassischen Zeichen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust (8). Als Typ 2 Diabetes wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist (9).

Insulin

Durch Insulin wird ein Insulinmangel korrigiert. Die wesentlichsten Zielorgane des Insulins sind Leber, Muskulatur, Fettgewebe und Niere sowie das Gehirn (Appetitregulation). An den Zielzellen der peripheren Organe wirkt Insulin über den Insulinrezeptor und eine nachgeschaltete Signalkaskade. Das zelluläre Wirkspektrum des Insulins reicht von der Förderung der Glucoseaufnahme, Glycogensynthese, DNA-Synthese, Aminosäureaufnahme, Proteinsynthese, Fettsäurensynthese und des transmembranösen Ionentransports bis hin zur Hemmung der Gluconeogenese, Lipolyse und Apoptose. In der Summe resultiert eine starke anabole Wirkung (10).

Insulin ist das älteste und effektivste Medikament zur Glucosesenkung. Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit OAD das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen OAD bestehen. Eine Insulintherapie birgt jedoch das Risiko von Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme (9).

Heute werden fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloga angewandt. Sie lassen sich in Gruppen einordnen, die sich hinsichtlich ihrer Wirkungskinetik unterscheiden. Zur Gruppe der Humaninsuline gehören die kurz wirkenden Humaninsuline und die Verzögerungsinsuline (Neutrales Protamin Hagedorn (NPH)-Insuline). Zur Gruppe der Insulinanaloga zählen die kurz wirkenden Insulinanaloga (Insulin lispro, Insulin aspart und Insulin glulisin) sowie die lang wirkenden Insulinanaloga (Insulin glargin und Insulin detemir). Des Weiteren stehen Mischinsuline zur Verfügung (9).

In Deutschland sind Lantus[®] (Insulin glargin) seit 09.06.2000 und Levemir[®] (Insulin detemir) seit 01.06.2004 als lang wirkende Insulinanaloga zugelassen (11, 12). Lang wirkende Insulinanaloga zeichnen sich durch eine längere Wirkdauer als NPH-Insuline aus.

Tresiba[®] ist ein Basalinsulin zur 1x täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, gehört zu den lang wirkenden Insulinanaloga und hat die gleiche pharmakologische Wirkung wie Humaninsulin. Der Verzögerungsmechanismus von Tresiba[®] beruht auf der Bildung von stabilen und löslichen Multihexameren im subkutanen Gewebe. Aufgrund dieser Multihexamere kommt es zu einer längeren und gleichbleibenden Glucose senkenden Wirkung als bei Insulin glargin. Die Blutzuckerspiegelsenkung durch Tresiba[®] ist der von Insulin glargin und Insulin detemir nicht unterlegen. Darüber hinaus war Tresiba[®] in einer prospektiv geplanten Meta-Analyse mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2) und bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden überlegen (1, 2, 4).

GLP-1 Rezeptor-Agonisten

GLP-1 Rezeptor-Agonisten senken aufgrund ihrer ähnlichen Struktur zum humanen GLP-1 die Plasmaglucose, indem sie als GLP-1, die glucoseabhängige Insulinsekretion und Insulinbildung fördern und die Glucagonfreisetzung hemmen. Zusätzlich wird die Magenentleerung verzögert und im Hypothalamus eine Stimulation des Sättigungsgefühls bewirkt (9).

Die Plasmaglucose senkende Wirkung und die Verminderung des HbA_{1c} ist für die GLP-1 Rezeptor-Agonisten in klinischen Studien gezeigt worden. Eine Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten kann mit einem Gewichtsverlust einhergehen. Bei einer Behandlung mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten häufig auftretende unerwünschte Ereignisse sind u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. GLP-1 Rezeptor-Agonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko (9).

In Deutschland zugelassene GLP-1 Rezeptor-Agonisten sind Liraglutid, Exenatid, Exenatid LAR und Lixisenatid. Sie sind zur Verwendung in Kombination mit anderen Antidiabetika zugelassen (13-16). Für Exenatid wurde ein Therapiehinweis veröffentlicht, der aus wirtschaftlichen Gründen die Verordnung einschränkt (17).

Tresiba[®] unterscheidet sich in seiner Wirkweise deutlich von GLP-1 Rezeptor-Agonisten, es korrigiert den Insulinmangel. Häufig unter GLP-1 Rezeptor-Agonisten auftretende unerwünschte Ereignisse wie gastrointestinale Nebenwirkungen werden bei Tresiba[®] seltener beobachtet.

Orale Antidiabetika

Metformin

Metformin wird bei übergewichtigen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Versagen lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Plasmaglucosesenkung und zur Senkung des kardiovaskulären Risikos als Therapie der ersten Wahl empfohlen (9).

Metformin ist ein Biguanid mit Blutzucker senkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Metformin stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher in der Monotherapie nicht zu Hypoglykämien (18).

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen: Der Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glycogenolyse, der Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung sowie der Verzögerung der intestinalen Glucoseabsorption (18).

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glycogensynthese durch seine Wirkung auf die Glycogensynthese und erhöht die Transportkapazität aller bis jetzt bekannter membranständiger Transportproteine für Glucose. Zusätzlich zu seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel zeigt Metformin eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel und führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein niedriger Dichte (LDL)-Cholesterins und der Triglyzeride (18).

Tresiba[®] korrigiert einen Insulinmangel, während Metformin die Insulinresistenz vermindert.

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Die Wirkung der Alpha-Glucosidase-Inhibitoren Acarbose und Miglitol beruht auf der Inhibition der Kohlenhydrat spaltenden Enzyme des Magen-Darm-Traktes (9). Dies führt zu einer dosisabhängigen Verzögerung der Verdauung der Kohlenhydrate. Dadurch wird insbesondere die aus Kohlenhydraten stammende Glucose langsamer frei und anschließend langsamer ins Blut aufgenommen (19). Auf diese Weise vermindert Acarbose den Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten. Aufgrund der verzögerten Kohlenhydratresorption wird ebenso eine kompensatorische postprandiale Hyperinsulinämie vermieden. Aufgrund des Wirkmechanismus tritt bei Behandlung mit Acarbose sehr häufig Flatulenz auf (19).

Tresiba[®] korrigiert einen Insulinmangel und wirkt nicht wie Alpha-Glucosidase-Hemmer über die Verzögerung der Verdauung von Kohlenhydraten im Darm.

Glitazone

Glitazone (Thiazolidindione) wirken als Liganden des Kernrezeptors „Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma“ und aktivieren so die Transkription von Genen, die am Glucose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sie erhöhen die Insulinempfindlichkeit („Insulinsensitizer“) in Muskel, Fettgewebe und Leber (9).

Pioglitazon reduziert die Glucoseproduktion in der Leber und steigert die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz (20).

Rosiglitazon darf aufgrund seines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses seit dem 01.01.2010 nicht mehr vertrieben werden (21). Bedingt durch die möglichen Risiken in Form von Myokardinfarkten und häufig auftretenden Frakturen sind Glitazone in Deutschland seit 2011 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig (22, 23).

Glitazone haben im Vergleich zu Tresiba[®] einen anderen therapeutischen Ansatz. Während Tresiba[®] einen Insulinmangel korrigiert, vermindern Glitazone die Insulinresistenz.

SGLT-2 Inhibitoren

Dapagliflozin (Forxiga[®]) war der erste in Deutschland verfügbare Vertreter der SGLT-2 Inhibitoren und wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glucosereabsorption (9). Seit 2014 ist das Kombinationspräparat Xigduo[®] (Dapagliflozin und Metformin) in Deutschland verfügbar (24).

SGLT-2 wird selektiv primär in der Niere exprimiert und ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Trotz vorhandener Hyperglykämie bei Diabetes mellitus Typ 2 wird die filtrierte Glucose weiterhin reabsorbiert. Dapagliflozin, verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucosespiegel, indem es die renale Glucose-Reabsorption senkt und so die Ausscheidung der Glucose mit dem Urin bewirkt. Es hemmt nicht die endogene Gluconeogenese als Reaktion auf eine Hypoglykämie und wirkt unabhängig von Insulinsekretion und -wirkung (24).

Tresiba[®] korrigiert einen Insulinmangel und führt nicht zu einer verstärkten Glucoseausscheidung.

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepid, Gliquidon) stimulieren die Insulinsekretion („betazytotrope Wirkung“) durch Blockade der Adenosintriphosphat (ATP)-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellen (9).

Bei sehr hohen Blutzuckerkonzentrationen, unter denen die Sekretionsstimulierung der Glucose maximal ist, ist nicht mehr mit einer starken zusätzlichen Insulinfreisetzung durch

Glibenclamid zu rechnen. Eine Hemmung der Glucagon-Freisetzung aus den Alphazellen des Pankreas und extrapancreatische Wirkungen sind beschrieben (Vermehrung der Insulinrezeptoren, Zunahme der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe). Häufig bei Glibenclamid auftretende unerwünschte Ereignisse sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme (25).

Glinide (Repaglinid und Nateglinid) sind nicht von den Sulfonylharnstoffen abgeleitete betazytrophe Substanzen. Sie bewirken ebenso einen Verschluss der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazelle. Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung, der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer (9).

Tresiba[®] gleicht einen Insulinmangel aus, während Sulfonylharnstoffe und Glinide glucoseunabhängig die Freisetzung von Insulin in den Betazellen stimulieren.

DPP-IV-Inhibitoren

Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sind DPP-IV-Inhibitoren (Gliptine). Die Blutzucker senkende Wirkung der Gliptine erfolgt durch Hemmung des enzymatischen Abbaus der Inkretinhormone GLP-1 und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), deren Funktion u. a. darin besteht, Synthese und Abgabe von Insulin zu stimulieren und die Ausschüttung von Glucagon zu hemmen (9).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu einer Reduzierung des HbA_{1c} und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu ähnlichen Veränderungen des Ausgangsgewichts wie unter Placebo. Die Inzidenz von Hypoglykämien bei den Patienten unter Sitagliptin war ebenfalls der unter Placebo ähnlich (26).

Häufig bei DPP-IV-Inhibitoren auftretende unerwünschte Ereignisse sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Infektionen (26, 27).

Tresiba[®] unterscheidet sich in seiner Wirkweise deutlich von DPP-IV-Inhibitoren, es gleicht einen Insulinmangel aus. Tresiba[®] war Sitagliptin im Direktvergleich bei der Senkung des HbA_{1c}-Wertes statistisch signifikant überlegen.

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Die derzeit vorhandenen Antidiabetika führen zu einer Blutzuckerabsenkung, indem sie:

- einen Insulinmangel ausgleichen (Insulin),
- die Glucoseproduktion in der Leber unterdrücken (Metformin, Insulin),
- die Insulinsensitivität und/oder die periphere Glucoseaufnahme verbessern (Metformin, Glitazone und Insulin),

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- die Insulinsekretion erhöhen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, GLP-1-Analoga, DPP-IV-Inhibitoren)
- die Verdauung und Aufnahme von Kohlenhydraten im Darm verzögern (Alpha-Glucosidase-Hemmer),
- den Abbau von körpereigenem GLP-1 und GIP durch die Inaktivierung von DPP-IV Enzymen (DPP-IV-Inhibitoren) verringern und damit deren Wirkung verlängern,
- den renalen SGLT-2 hemmen und somit zu einer verstärkten Glucoseausscheidung führen (SGLT-2 Inhibitoren),
- oder direkt die GLP-1 Rezeptoren stimulieren (durch die Gabe von GLP-1 Rezeptor-Agonisten).

Von allen Blutzucker senkenden Medikamenten hat Insulin den stärksten Effekt. Tresiba[®] zeichnet sich im Vergleich zu anderen am Markt erhältlichen lang wirkenden Insulinen durch ein flacheres und stabileres Wirkprofil aus und hat eine Wirkdauer von mehr als 42 Stunden im therapeutischen Dosierungsbereich. Darüber hinaus war Tresiba[®] in einer prospektiv geplanten Meta-Analyse mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2) und bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden überlegen.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 ^a
Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.			
Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba [®] sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden	nein	21.01.2013	A ¹ , B ² , C ³
Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba [®] mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.	nein	21.01.2013	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ¹ Monotherapie, ² Kombination mit OAD, ³ Kombination mit Bolusinsulin			

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

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der Fachinformation von Tresiba[®] (1, 2).

Die Zulassung von Tresiba[®] in Europa erfolgte im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tresiba[®] wurde am 21.01.2013 erteilt (7).

Der von der EMA veröffentlichte European Public Assessment Report (EPAR) mit detaillierten Angaben zur Zulassung (4) sowie weitere Informationen zur Zulassung sind über die Internetseite der EMA verfügbar (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

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.

Die administrativen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der zugehörigen Fachinformation, den Einträgen der Lauer-Taxe[®] und dem Internetauftritt der EMA entnommen.

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Tresiba[®] wurden die Fachinformationen, die von der EMA veröffentlichte EPAR und Publikationen herangezogen.

Für die Beschreibung der Wirkmechanismen der anderen Arzneimittel wurden hauptsächlich die aktuellen deutschen Leitlinien sowie Fachinformationen zitiert. Eine gesonderte systematische Recherche wurde hierzu nicht durchgeführt.

Informationen zur Erstattungsfähigkeit und Verordnungsausschlüssen verschiedener Antidiabetika sind auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) verfügbar (www.g-ba.de).

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der Fachinformation zu Tresiba[®] bzw. wurden in der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA festgehalten.

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. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba[®] (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2013.
2. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba[®] (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.
3. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin Pharmaceutical research. 2012 Aug;29(8):2104-14.
4. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for Tresiba. Procedure No. EMEA/H/C/002498 2012 20.01.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf.
5. Keating GM. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus Drugs. 2013 May;73(6):575-93.
6. Rendell M. Insulin degludec: a long-acting modern insulin analogue with a predictable pharmacokinetic/pharmacodynamic profile Drugs of today (Barc). 2013 Jun;49(6):387-97.
7. European Medicines Agency (EMA). Tresiba: EPAR - All Authorised presentations 2013 07.01.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002498/WC500138986.pdf.
8. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Gözl S, Martin S. Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0 September/2011 2011 20.01.2014. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage, Version 2, zuletzt geändert: September/2013 2013 20.01.2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.
10. Bretzel R. Behandlung mit Insulin. In: Häring H, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K, Mehnert H, editors. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 192-211.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus[®] (Insulin glargin) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Juli 2013) 2013 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Lantus").
12. Novo Nordisk. Fachinformation Levemir[®] (Insulin detemir) - 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone, 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: Dezember 2011) 2011 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Levemir").

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Novo Nordisk. Fachinformation Victoza[®] (Liraglutid) - 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: März 2013)2013 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Victoza").
14. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Fachinformation Bydureon[®] - 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension (Stand: Januar 2014)2014 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Bydureon").
15. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Fachinformation Byetta[®] - 5 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen/10 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen (Stand: Dezember 2013)2013 14.02.2013. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Byetta").
16. Sanofi-Aventis groupe. Fachinformation Lyxumia[®] (Lixisenatid) - 20 Mikrogramm Injektionslösung (Stand: September 2013)2013 14.02.2013. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Lixisenatid").
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide 2008 25.11.2013. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf.
18. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage - 500 mg/850 mg/1000 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2010)2010 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Glucophage").
19. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Glucobay[®] - 50 mg (Tabletten)/100 mg (Tabletten) (Stand: Juli 2013)2013 14.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Glucobay").
20. Takeda Pharma GmbH. Fachinformation Actos[®] - 45 mg Tabletten (Stand: Dezember 2011)2011 04.02.2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Actos").
21. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rosiglitazonhaltige Antidiabetika: Anordnung der Vertriebeinstellung in Deutschland wegen kardiovaskulärer Risiken 2010 21.01.2014. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV_STP/stp-rosiglitazon-neu.html.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung. G-BA schließt Glinide und Glitazone zur Diabetes-Therapie von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV aus 2010 04.11.2013. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/34-215-342/18-2010-06-17-NB-Glinide%20und%20Glitazone.pdf>.
23. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 17. Juni 2010 2010; (BAnz 2010; Nr. 175: 3855). Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf.
24. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Fachinformation Xigduo[®] - 5 mg/850 mg Filmtabletten / 5 mg/1000 mg Filmtabletten/ (Stand: Januar 2014) 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff nur für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Xigduo").
25. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Euglucon[®] N (Glibenclamid) - 3,5 mg Tabletten (Stand: Oktober 2012)2012 14.02.2014. Available from:

<http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Glibenclamid").

26. MSD. Fachinformation Januvia® (Sitagliptin) 25/50/100 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2013)2013 13.12.2013. Available from: <http://www.fachinfo.de>.

27. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Fachinformation Onglyza® (Saxagliptin) - 2,5 mg Filmtabletten/5 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2013)2013. Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Onglyza").