

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dulaglutid (Trulicity®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.03.2023

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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Struktur von Dulaglutid und des humanen IgG4.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic Adenosine Monophosphate)
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EU	Europäische Union
Fab	Antigen-bindendes Fragment (Fragment antigen binding)
Fc	Fragment cristalline (Fragment crystallizable)
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
GLP-1-RA	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)-Rezeptoragonist
HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin
IgG4	Immunglobulin-G4
mg	Milligramm
mL	Milliliter
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
QTcF-Intervall	Fridericia's corrected QT interval
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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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:	Dulaglutid
Handelsname:	Trulicity®
ATC-Code:	A10BJ05
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
10921563	EU/1/14/956/002	0,75 mg	4 Fertigpens (je 0,5 mL)
14264033	EU/1/14/956/003	0,75 mg	12 Fertigpens (je 0,5 mL)
10921534	EU/1/14/956/007	1,5 mg	4 Fertigpens (je 0,5 mL)
10921557	EU/1/14/956/008	1,5 mg	12 Fertigpens (je 0,5 mL)
16840340	EU/1/14/956/012	3,0 mg	4 Fertigpens (je 0,5 mL)
16840363	EU/1/14/956/013	3,0 mg	12 Fertigpens (je 0,5 mL)
16840392	EU/1/14/956/015	4,5 mg	4 Fertigpens (je 0,5 mL)
16840400	EU/1/14/956/016	4,5 mg	12 Fertigpens (je 0,5 mL)

EU: Europäische Union; 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.

Dulaglutid ist ein Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA). Der Wirkstoff ist seit November 2014 in der EU zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus (T2DM) unterstützend zu Diät und Bewegung. Am 06. März 2023 erfolgte die Zulassungserweiterung von Dulaglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Dulaglutid wird rekombinant hergestellt. Es besteht aus zwei identischen, biochemisch modifizierten, Glukagon-like-Peptid-1 (GLP-1) Sequenzen, die eine ca. 90% Homologie zum nativen, humanen GLP-1 aufweisen. Die GLP-1-Analoga sind jeweils über ein kurzes Linkerpeptid an die Fragment cristalline (Fc)-Fragmente eines modifizierten humanen Immunglobulins-G4 (IgG4) gebunden (siehe Abbildung 2-1). Aufgrund der Modifikationen wird Dulaglutid nicht durch die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) degradiert (1). Dies resultiert u.a. in einer verlängerten Halbwertszeit und einer geringen renalen Clearance.

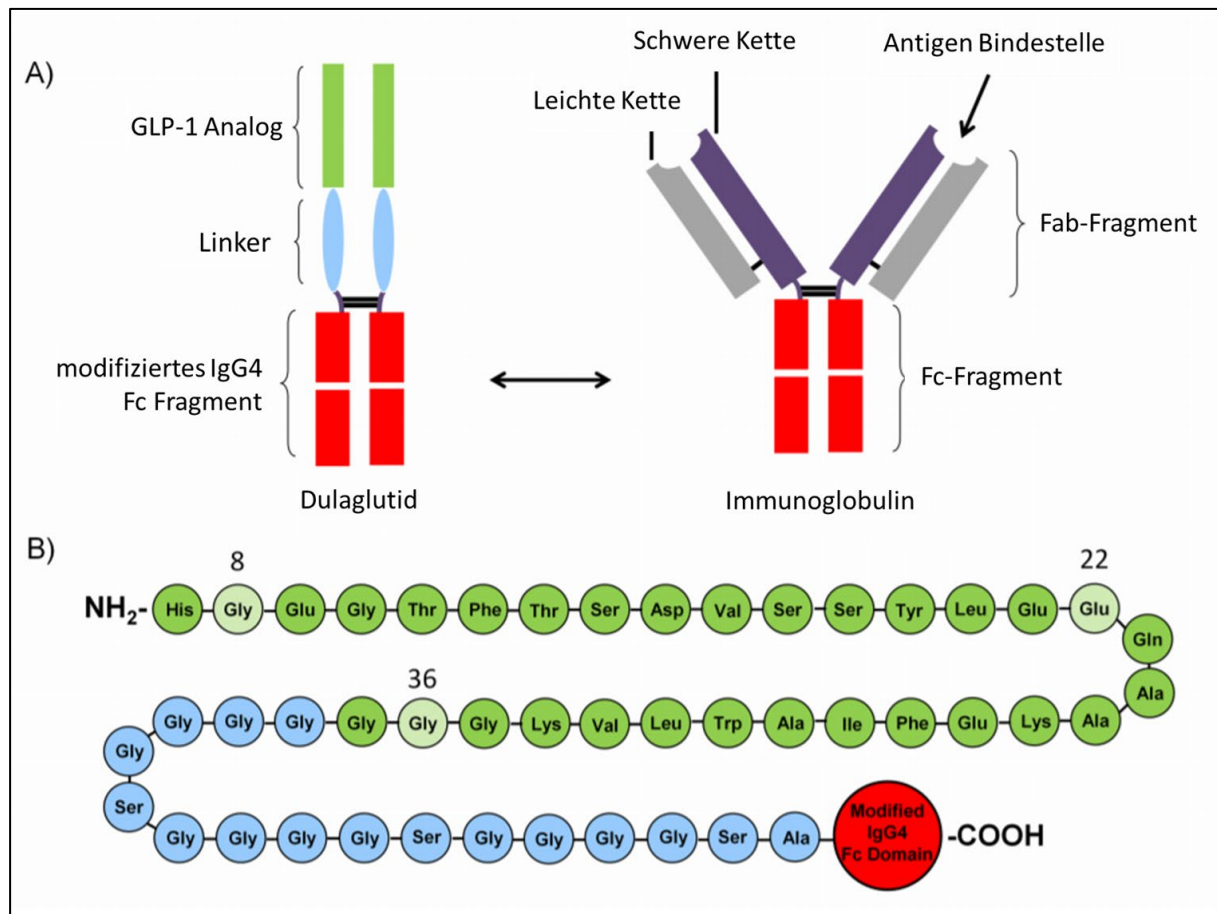


Abbildung 2-1: Struktur von Dulaglutid und des humanen IgG4

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 des Peptidlinkers 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.

Fab: Antigen-bindendes Fragment; Fc: Fragment cristalline; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; IgG4: Immunglobulin-G4.

Quelle: modifiziert nach (2).

Dulaglutid bindet selektiv an GLP-1-Rezeptoren, die zur Familie der G-Protein-gekoppelten 7-Transmembranrezeptoren gehören. Über die Rezeptorbindung vermittelt Dulaglutid mehrere antihyperglykämische Effekte. Bei erhöhter Blutglukosekonzentration erhöht Dulaglutid in den β -Zellen des Pankreas mittels zyklischer Adenosinmonophosphat (cAMP)-abhängiger Signalwege die Insulinsekretion. Dulaglutid unterdrückt des Weiteren die Glukagonsekretion und eine pathologische Glukoneogenese in der Leber. Darüber hinaus verzögert Dulaglutid die Magenentleerung.

Die Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen wurden im Rahmen der pivotalen Phase III-Studie AWARD-PEDS untersucht. Die pharmakokinetische, populationsbasierte Analyse ergab vergleichbare PK-Parameter zwischen Erwachsenen und Kindern sowie Jugendlichen. In der AWARD-PEDS Studie zeigten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg sowohl in Woche 26 als auch in Woche 52 deutliche dosisabhängige Verbesserungen des Nüchternblutzuckers und des glykosylierten Hämoglobin (HbA_{1c})-Wertes. Die Dosis-Wirkungs-Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten Herzfrequenz, Fridericia's corrected QT interval (QTcF-Intervall), PR-Intervall, Amylase und Lipase stimmten außerdem mit den zuvor bei erwachsenen T2DM-Patienten beobachteten Daten überein (3). Im Einklang mit den pharmakokinetischen Eigenschaften besitzt Dulaglutid ein pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche, subkutane Injektion der Fertiglösung ermöglicht.

Insgesamt kommt der Wirkmechanismus von GLP-1-RA den vielschichtigen physiologischen Regulationsprozessen der Glukosehomöostase näher als andere 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. Unter den GLP-1-RA Liraglutid und Exenatid konnte bereits eine Gewichtsreduktion bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM und Adipositas gezeigt werden (4).

Zu Details der Pathophysiologie des T2DM und der Rolle von GLP-1, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1.

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 Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>„Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist. • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.“</p>	Nein	06.03.2023	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Das vorliegende Dossier bezieht sich nur auf die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 10 Jahren.</p>			

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

Die in der Tabelle 2-3 genannten Informationen entsprechen dem Wortlaut der Fachinformation von Dulaglutid (Trulicity[®]) (5).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>„Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist. • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.“</p>	21.11.2014
<p>Wortlaut aus der Fachinformation für das am 21.11.2014 zugelassene Anwendungsgebiet (vor der Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche am 06.03.2023).</p>	

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.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen dem Wortlaut der Fachinformation von Dulaglutid (Trulicity®) (5).

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 (5).

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. 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):287-96.
2. 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.
3. Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company. 2.7.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies Trulicity® (Dulaglutide) Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents Aged 10 to Less than 18 Years. 2022.
4. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2021;236:137-47.e13.
5. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: März). 2023.