

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Albiglutide (Eperzan®)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	28
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	29
2.4 Referenzliste für Modul 2	29

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	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
Cyclo-AMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
Exenatid LAR	Exenatid long-acting release
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
DPP-8	Dipeptidylpeptidase 8
DPP-9	Dipeptidylpeptidase 9
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate),
GLP-1	Glucagon like Peptid-1
GLUT	Glucosetransporter
HbA _{1C}	Glycosyliertes Hämoglobin
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide
Glim	Glimepirid
Met	Metformin
NPG	Nüchternplasmaglukose
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator activated Receptor- γ
PZN	Pharmazentralnummer
s.c.	sub cutan
SGLT-1	Sodium-glucose linked transporter 1
SGLT-2	Sodium-glucose linked transporter 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:	Albiglutid
Handelsname:	Eperzan®
ATC-Code:	A10BX13

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
10530928	EU/1/13/908/001	Eperzan 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	4 Einzeldosis-Pens und 4 Pen-Nadeln
10530934	EU/1/13/908/002	Eperzan 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	4 Einzeldosis-Pens und 4 Pen-Nadeln

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.

Albiglutid gehört zur Klasse der GLP-1-Rezeptor-Agonisten. In der Fachinformation heißt es:

Albiglutid ist ein Agonist des GLP-1-Rezeptors und steigert die glukoseabhängige Insulinsekretion. Albiglutid verlangsamt außerdem die Magenentleerung. (¹Fachinformation Eperzan 2014)

Albiglutid ist ein lang wirksamer GLP-1-Rezeptor Agonist, der durch genetische Fusion eines DPP-4 resistenten GLP-1 Dimers mit humanem Albumin entsteht (²Matthews et al. 2008).

Die GLP-1 Sequenz wurde so verändert, dass Resistenz gegenüber Proteolyse durch DPP-4 entstand; außerdem wurde durch die Fusion an humanes Albumin die Halbwertszeit gesteigert, so dass basierend auf beiden Mechanismen eine einmal wöchentliche Dosierung möglich ist (³European Medicines Agency (EMA) 2014).

Inkretin-basierte Therapien, wie GLP-1-Analoga, steigern glukoseabhängig die Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen. Gleichzeitig wird ebenfalls Glukose-abhängig die Glucagonsekretion gesenkt. Außerdem verringert GLP-1 den Appetit, verlängert die Magenentleerungszeit, senkt die Dünndarmmotilität und senkt die Rate der Glukose-Absorption. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist der physiologische postprandiale Anstieg von GLP-1 reduziert oder er fehlt ganz. Aus diesem Grund erscheint ein Ersatz oder eine Supplementierung von GLP-1 bei diesen Patienten sinnvoll. (³European Medicines Agency (EMA) 2014).

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.

Andere GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga) (Exenatid, Exenatid LAR, Liraglutid und Lixisenatid)

Die anderen GLP-1-Rezeptor Agonisten der Substanzklasse weisen einen vergleichbaren Wirkmechanismus wie in Abschnitt 2.1.2 (Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels) beschrieben auf. Dabei ist Exenatid zweimal täglich, Exenatid LAR einmal wöchentlich, Liraglutid einmal täglich und Lixisenatid einmal täglich anzuwenden (⁴Bundesärztekammer (BÄK) 2014).

Es gibt Unterschiede im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Die Zulassung für Liraglutid umfasst die Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika in dualer und Dreifach-Therapie (*Victoza wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren*) (⁵European Medicines Agency (EMA) 2014).

Die Zulassung für Lixisenatid umfasst die Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika und/oder Basalinsulin (*Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken*). (⁶European Medicines Agency (EMA) 2013)

Die Zulassung von Exenatid umfasst die Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika in dualer und Dreifach-Therapie und in Kombination mit Basalinsulin (*BYETTA ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidindionen, Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat, Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat, bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.*). (⁷European Medicines Agency (EMA) 2013)

Exenatid ER ist zugelassen in der Kombination mit oralen Antidiabetika in dualer und Dreifach-Therapie (*BYDUREON ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Thiazolidindionen, Metformin und Sulfonylharnstoff, Metformin und Thiazolidindionen, bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.*). (⁸European Medicines Agency (EMA) 2014)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Vertreter der Klasse der GLP-1-Rezeptor Agonisten ähnliche Zulassungen haben. Albiglutid ist allerdings der einzige GLP-1-Rezeptor Agonist mit einer Zulassung in der Monotherapie (siehe Abschnitt 2.2.1).

Die folgenden Substanzen und Substanzklassen haben andere Wirkmechanismen und werden häufig als Kombinationspartner von GLP-1- Rezeptor-Agonisten eingesetzt.

Metformin

Die Fachinformation (Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften) von Metformin wird zitiert:

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- (1) Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse*
- (2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung*
- (3) Hemmung der intestinalen Glukoseabsorption*

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase.

Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUT).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittelfristigen Studien und Langzeitstudien nachgewiesen. Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride. (Fachinformation Metformin-ratiopharm 2014)

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon)

Die Fachinformation (Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften) von einem Vertreter der Klasse wird zitiert (Glimepirid):

Glimepirid ist ein oral wirksamer, blutzuckersenkender Wirkstoff, der zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe gehört. Es wird bei nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus eingesetzt.

Glimepirid wirkt hauptsächlich über die Stimulation der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas.

Wie bei anderen Sulfonylharnstoffen basiert dieser Effekt auf einem gesteigerten Ansprechen der Betazellen des Pankreas auf den physiologischen Glucosestimulus. Zusätzlich scheint Glimepirid ausgeprägte extrapankreatische Wirkungen zu haben, die auch für andere Sulfonylharnstoffe postuliert werden.

Insulinfreisetzung

Sulfonylharnstoffe regulieren die Insulinsekretion durch Schließen der ATP-abhängigen Kaliumkanäle in der Betazellmembran. Das Schließen der Kaliumkanäle führt zu einer Depolarisation der Betazelle und damit – durch Öffnen der Kalziumkanäle – zu einem vermehrten Einstrom von Kalzium in die Zelle.

Dies führt zu einer Insulinfreisetzung durch Exozytose.

Glimepirid bindet mit einer hohen Austauschrate an ein Betazell-Membranprotein, das mit dem ATP-empfindlichen Kaliumkanal in Verbindung steht, sich jedoch von der üblichen Sulfonylharnstoff-Bindungsstelle unterscheidet.

Extrapankreatische Aktivität

Extrapankreatische Wirkungen sind z. B. eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes und eine Verringerung der hepatischen Insulinaufnahme. Die Aufnahme von Glucose aus dem Blut in peripheres Muskel- und Fettgewebe erfolgt über spezielle Transportproteine in der Zellmembran. Der Transport von Glucose in diese Gewebe ist der limitierende Faktor im Glucoseverbrauch. Glimepirid erhöht sehr rasch die Zahl der aktiven Glucosetransportmoleküle in den Plasmamembranen der Muskel- und Fettzellen, wodurch es zu einer Stimulierung der Glucoseaufnahme kommt.

Glimepirid erhöht die Aktivität der Glykosyl-Phosphatidylinositol-spezifischen Phospholipase C, die mit der substanzinduzierten Lipo- und Glykogenese in isolierten Fett und Muskelzellen in Zusammenhang stehen dürfte.

Glimepirid hemmt die hepatische Glucoseproduktion durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Fructose-2,6-Biphosphat, welches wiederum die Glukoneogenese hemmt.

Allgemeines

Bei gesunden Probanden liegt die kleinste wirksame orale Dosis bei etwa 0,6mg. Die Wirkung von Glimepirid ist dosisabhängig und reproduzierbar. Die physiologische Reaktion auf akute körperliche Betätigung, eine Verminderung der Insulinsekretion, bleibt unter Glimepirid erhalten.

Es wurde hinsichtlich der Wirkung kein signifikanter Unterschied festgestellt, gleichgültig ob das Arzneimittel 30Minuten oder unmittelbar vor einer Mahlzeit eingenommen wurde. Bei diabetischen Patienten kann eine gute Stoffwechseleinstellung über 24 Stunden mit einer täglichen Einmalgabe erreicht werden.

Obwohl der Hydroxy-Metabolit von Glimepirid bei gesunden Probanden eine geringe, aber signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels bewirkte, trägt dies nur in geringem Maß zur Gesamtwirkung des Arzneimittels bei. (¹⁰Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 2013)

Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol)

Die Fachinformation (Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften) von einem Vertreter der Klasse wird zitiert (Acarbose):

Acarbose entfaltet bei allen untersuchten Spezies ihre Wirkung im Intestinaltrakt. Die Wirkung von Acarbose beruht auf der Hemmung solcher intestinaler Enzyme (α -Glucosidasen), die am Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden beteiligt sind. Dies führt dosisabhängig zu einer Verzögerung der Verdauung der erwähnten Kohlenhydrate. Dadurch wird insbesondere die aus Kohlenhydraten stammende Glucose langsamer frei und langsamer ins Blut aufgenommen. Auf diese Weise vermindert Acarbose den Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten. Dies entlastet die Betazellen, eine kompensatorische postprandiale Hyperinsulinämie wird vermieden.

Der Einnahmezeitpunkt entscheidet bei Acarbose über das Ausmaß der Wirksamkeit: der maximale Effekt wird bei Einnahme mit dem ersten Bissen der Hauptmahlzeit erreicht; eine Einnahme ca. 30 Minuten vor Beginn der Mahlzeit reduziert die Wirkung der Acarbose bereits deutlich. Die Einnahme 15 Minuten nach Beginn der Mahlzeit beeinträchtigt dagegen die Wirkung der Acarbose kaum.

Auch bei Langzeitanwendung lässt die Wirkung von Acarbose nicht nach: die Enzyme im Dünndarm verlieren nicht an Aktivität, die Hemmbarkeit durch Acarbose bleibt bestehen.

Die Acarbose-Behandlung führt nicht zu einer Steigerung des Körpergewichts. Bei Patienten mit manifestem Diabetes wurde eine verbesserte Insulinsensitivität beobachtet. Unter der Behandlung mit Acarbose nehmen die Werte der Nüchternblutglukose und des glykosylierten Hämoglobin (HbA1c) deutlich ab. (¹¹Fachinformation Glucobay 2013)

DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)(Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin)

Die Fachinformation (Abschnitt 5.1. Wirkmechanismus) von einem Vertreter der Klasse wird zitiert (Sitagliptin):

Januvia gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, welche die Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern wahrscheinlich dadurch verbessern, indem sie die Spiegel der aktiven Inkretinhormone anheben. Inkretinhormone, wie das Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und das Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt, und ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Die Inkretine sind Teil eines endogenen Systems, das bei der physiologischen Regulation der Glukosehomöostase eine Rolle spielt. Wenn die Blutglukosekonzentrationen normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und –freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas über intrazelluläre Signalwege unter Beteiligung von cyclo-AMP. In Tiermodellen zu Typ-2-Diabetes zeigte die Behandlung mit GLP-1 oder mit DPP-4-Inhibitoren eine Verbesserung der Sensibilität der Beta-Zellen gegenüber Glukose und regte die Insulinsynthese und –freisetzung an. Bei höheren Insulinspiegeln wird die Glukoseaufnahme in das Gewebe verstärkt. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas. Verringerte Glucagonkonzentrationen führen zusammen mit erhöhten Insulinspiegeln zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglukosespiegel. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP sind glukoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglukosespiegeln weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glucagonfreisetzung durch GLP-1 beobachtet werden. Sowohl für GLP-1 als auch GIP gilt, dass bei Glukoseanstieg über den Normalwert die Insulinfreisetzung verstärkt angeregt wird. GLP-1 beeinträchtigt zudem die normale Glucagonreaktion auf Hypoglykämien nicht. Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine rasch zu inaktiven Produkten abbaut. Sitagliptin verhindert den durch DPP-4 bedingten Abbau der Inkretine und erhöht somit die Plasmakonzentrationen der aktiven Formen von GLP-1 und GIP. Indem Sitagliptin die Spiegel aktiver Inkretine erhöht, steigert es die Insulinfreisetzung und senkt die Glucagonspiegel jeweils glukoseabhängig. Bei Typ-2-Diabetikern mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der

Insulin- und Glucagonspiegel zu einer Reduzierung des Hämoglobin A1c (HbA1c) und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Der glukoseabhängige Wirkmechanismus von Sitagliptin unterscheidet sich von dem der Sulfonylharnstoffe, welche auch bei niedrigen Glukosespiegeln die Insulinfreisetzung erhöhen, was bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Personen zu Hypoglykämien führen kann. Sitagliptin ist ein potenter und hoch selektiver Inhibitor des DPP-4-Enzyms und hemmt in therapeutischen Konzentrationen nicht die eng verwandten Enzyme DPP-8 oder DPP-9. (¹²Fachinformation Januvia 2013)

SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)(Dapagliflozin, Canagliflozin)

Die Fachinformation (Abschnitt 5.1. Wirkmechanismus) von einem Vertreter der Klasse wird zitiert (Dapagliflozin):

Dapagliflozin ist ein hoch potenter (K_i: 0,55 nM), selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2).

SGLT-2 wird selektiv in der Niere exprimiert. In über 70 weiteren Geweben einschließlich Leber, Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Brust, Blase und Gehirn ist eine Expression nicht festgestellt worden. SGLT-2 ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Trotz vorhandener Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes wird die filtrierte Glucose weiterhin reabsorbiert. Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucose-spiegel, indem es die renale Glucose-Reabsorption senkt und zur Glucose-Ausscheidung mit dem Harn führt.

Diese Glucose-Ausscheidung (glucosurischer Effekt) wird nach der ersten Dosis beobachtet, hält über das 24-stündige Dosisintervall an und wird für die Dauer der Behandlung aufrechterhalten. Die Glucosemenge, die durch diesen Mechanismus über die Niere eliminiert wird, hängt von der Blut-Glucosekonzentration und der GFR ab. Dapagliflozin behindert nicht die normale endogene Glucoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie. Dapagliflozin wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. In klinischen Studien mit Forxiga wurde eine Verbesserung in Bezug auf das homeostasis model assessment für die Betazell-Funktion (HOMA beta-cell) beobachtet.

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn (Glucosurie), die durch Dapagliflozin induziert wird, ist mit Kalorienverlust und Gewichtsabnahme verbunden. Die Inhibition des Glucose- und Natrium-Cotransports durch Dapagliflozin ist auch mit einer leichten Diurese und einer vorübergehenden Natriurese verbunden.

Dapagliflozin hemmt andere Glucose-Transporter nicht, die für den Glucose-Transport in periphere Gewebe wichtig sind. Es ist > 1400-mal selektiver für SGLT-2 als für SGLT-1, den Haupttransporter im Darm, der für die Glucoseresorption verantwortlich ist. (¹³Fachinformation Forxiga 2013)

Glinide (Repaglinid, Nateglinid)

Die Fachinformation (Abschnitt 5.1. Wirkmechanismus) von einem Vertreter der Klasse wird zitiert (Repaglinid):

Repaglinid ist ein kurz wirksames orales Sekretagogum. Repaglinid senkt akut den Blutzuckerspiegel durch die Stimulierung der Insulinfreisetzung aus der Bauchspeicheldrüse. Dieser Effekt setzt funktionierende Betazellen in den Langerhans-Inseln voraus. Repaglinid schließt die ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellenmembran über ein Zielprotein, das sich von dem anderer Sekretagoga unterscheidet. Dies führt zu einer Depolarisation der Betazellen und damit zu einer Öffnung der Kalziumkanäle. Der hieraus resultierende erhöhte Kalziumeinstrom induziert die Insulinsekretion aus der Betazelle. (¹⁴European Medicines Agency (EMA) 2012)

Glitazone (Thiazolidendione)(Pioglitazon, Rosiglitazon)

Die Fachinformation (Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften) von einem Vertreter der Klasse wird zitiert (Pioglitazon):

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- γ (PPAR- γ)) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.

Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher. (¹⁵European Medicines Agency (EMA) 2012)

Insuline

Die primäre Wirkung von Insulin, einschließlich Insulin glargin, ist die Regulation des Glukosestoffwechsels. Insulin und seine Analoga senken den Blutzuckerspiegel durch eine Stimulierung der peripheren Glukoseaufnahme, insbesondere durch die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe, sowie durch eine Hemmung der Glukoneogenese in der Leber. Insulin hemmt die Lipolyse in den Fettzellen, hemmt die Proteolyse und fördert die Proteinsynthese. (¹⁶Fachinformation Lantus® SoloStar 2013)

Zur Gruppe der Humaninsuline gehören die so genannten Normalinsuline und die Verzögerungsinsuline (NPH-Insuline, Neutrales Protamin Hagedorn). Zur Gruppe der Insulin-Analoga zählen die kurzwirksamen Insulinanaloga Insulin lispro, Insulin aspart und Insulin glulisin sowie die langwirksamen Insulinanaloga Insulin glargin und Insulin detemir. Weiterhin stehen Mischinsuline zur Verfügung. (⁴Bundesärztekammer (BÄK) 2014)

Die Fachinformation (Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften) von einem Vertreter der Klasse der Basalinsuline wird zitiert (Insulin Glargin):

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Insulin glargin ist ein Humaninsulinanalogon mit einer geringen Löslichkeit im neutralen pH-Bereich. Im sauren pH-Bereich der Lantus-Injektionslösung (pH 4) ist es vollständig löslich. Nach der Injektion in das Subkutangewebe wird die saure Lösung neutralisiert, was zur Bildung von Mikropräzipitaten führt, aus denen kontinuierlich geringe Mengen von Insulin glargin freigesetzt werden. Dies hat ein gleichmäßiges, berechenbares Konzentrations-Zeit-Profil ohne Spitzen und eine lang anhaltende Wirkdauer zur Folge.

Insulin glargin wird in die zwei aktiven Metaboliten M1 und M2 (...) verstoffwechselt.

Insulinrezeptorbindung: In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Insulin glargin und seine Metaboliten M1 und M2 eine ähnliche Affinität zum Humaninsulinrezeptor haben wie Humaninsulin.

IGF-1-Rezeptorbindung: Die Affinität von Insulin glargin zum Human-IGF-1-Rezeptor ist etwa 5- bis 8-fach größer als die von Humaninsulin (aber etwa 70- bis 80-fach geringer als die von IGF-1), wohingegen M1 und M2 mit etwas geringerer Affinität an den IGF-1-Rezeptor binden als Humaninsulin. (¹⁷European Medicines Agency (EMA) 2014)

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><i>Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:</i></p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p><i>Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.</i></p>	nein	21. März 2014	A

<p><u>Kombinationstherapie</u></p> <p><i>In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).</i></p>			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Abschnitt 4.4 der Fachinformation:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen mit Eperzan bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und Eperzan soll bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Eperzan soll nicht zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit Eperzan über Fälle von akuter Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten müssen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis muss die Behandlung mit Eperzan ausgesetzt werden; falls sich die Pankreatitis bestätigt, soll die Behandlung mit Eperzan nicht wiederaufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypoglykämien

Bei Anwendung von Eperzan in Kombination mit Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffen) oder Insulin ist das Hypoglykämierisiko erhöht. Daher muss gegebenenfalls die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins reduziert werden, um das Hypoglykämierisiko zu verringern (siehe Abschnitte 4.2, 4.8).

Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Eperzan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (einschließlich schwerer Gastroparese) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, die Eperzan erhielten, litten häufiger an Durchfall, Übelkeit und Erbrechen als Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Derartige gastrointestinale Ereignisse können eine Dehydratation und Verschlechterung der Nierenfunktion nach sich ziehen.

Beendigung der Behandlung

Nach Beendigung der Behandlung kann die Wirkung von Eperzan anhalten, da die Albiglutid-Plasmakonzentration nur langsam über ungefähr 3 bis 4 Wochen abnimmt. Dies ist bei der Wahl und Dosierung anderer Arzneimittel entsprechend zu berücksichtigen, da Nebenwirkungen, und zumindest teilweise, die Wirkung fortbestehen können, bis die Albiglutid-Konzentration abnimmt.

Patientengruppen, bei denen das Arzneimittel nicht untersucht wurde

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III-IV.

Eperzan wurde nicht in Kombination mit prandialem Insulin, Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-)Inhibitoren oder Natrium/Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2-)Inhibitoren untersucht.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Albiglutid in Kombination mit Thiazolidindionen allein, Sulfonylharnstoffen + Thiazolidindionen bzw. Metformin + Sulfonylharnstoffen + Thiazolidindionen vor.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,5-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Abschnitt 5.1 der Fachinformation:**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX13

Wirkmechanismus

Albiglutid ist ein Agonist des GLP-1-Rezeptors und steigert die glukoseabhängige Insulinsekretion. Albiglutid verlangsamt außerdem die Magenentleerung.

Pharmakodynamische WirkungenBlutzuckerkontrolle

Eperzan senkt den Nüchternblutzuckerspiegel und verringert postprandiale Blutzuckerexkursionen. Der größte Teil der beobachteten Senkung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nüchternblutzuckerspiegels ist nach einer Einzeldosis zu beobachten. Dies steht im Einklang mit dem pharmakokinetischen Profil von Albiglutid.

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die 2 Gaben Albiglutid 32 mg (Tag 1 und Tag 8) erhielten, wurde an Tag 9 eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Reduktion (24 %) der $AUC_{(0,5-4,5\text{ h})}$ des postprandialen Blutzuckerspiegels nach einem Standardfrühstück beobachtet.

Eine Einzeldosis Albiglutid 50 mg hatte keinen Einfluss auf die gegenregulierende Hormonantwort von Glucagon, Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol oder Wachstumshormon auf eine Hypoglykämie.

Magenmotilität

Nach Gabe einer 100-mg-Einzeldosis an gesunde Probanden verlangsamte Albiglutid die Magenentleerung im Vergleich zu Placebo sowohl in Bezug auf feste Stoffe als auch auf Flüssigkeiten. Bezogen auf feste Stoffe verlängerte sich die $t_{1/2}$ der Magenentleerung von 1,14 h auf 2,23 h ($p = 0,0112$). Bezogen auf Flüssigkeiten verlängerte sich die $t_{1/2}$ der Magenentleerung von 0,28 h auf 0,69 h ($p = 0,0018$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In 8 aktiv- oder placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studien erhielten insgesamt 2.365 Patienten mit Typ 2 Diabetes Eperzan und 2.530 Patienten erhielten andere Studienmedikationen. In den Studien wurde die einmal wöchentliche Anwendung von Eperzan 30 mg und 50 mg untersucht, wobei in 5 der 8 Studien eine optionale Aufdosierung von 30 mg (einmal wöchentlich) auf 50 mg (einmal wöchentlich) Eperzan erlaubt war. Bezogen auf alle 8 klinischen Studien waren bei Berücksichtigung aller Behandlungsgruppen insgesamt 19 % der Patienten ($n = 937$) 65 Jahre oder älter und 2 % ($n = 112$) 75 Jahre oder älter; 52 % der Patienten waren männlich und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug 33 kg/m^2 . Siebenundsechzig Prozent der Patienten waren kaukasischer, 15 % afroamerikanischer/afrikanischer, 11 % asiatischer und 26 % hispanischer/Latino-Abstammung.

In demographischen Untergruppen (Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Dauer des Diabetes) wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Wirkung auf den Blutzuckerspiegel oder das Körpergewicht beobachtet.

Monotherapie

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie ($n = 296$) bei Patienten untersucht, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Patienten wurden zu Eperzan 30 mg einmal wöchentlich, Eperzan 30 mg einmal wöchentlich mit Aufdosierung auf 50 mg einmal wöchentlich in Woche 12 oder Placebo randomisiert (1:1:1). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert. Die Behandlung mit Eperzan 30 mg und 50 mg s.c. einmal wöchentlich resultierte in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 verglichen mit Placebo. Die Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert war unter

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30 mg (0,9 %) und 50 mg Eperzan (1,1 %) einmal wöchentlich auch nach 6 Monaten statistisch signifikant (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie nach 52 Wochen zu zwei Eperzan-Dosen (30 oder 50 mg s.c. wöchentlich) als Monotherapie

	Eperzan 30 mg wöchentlich	Eperzan 50 mg wöchentlich	Placebo
ITT^a (n)	n = 100	n = 97	n = 99
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,05	8,21	8,02
Änderung in Woche 52 ^b	-0,70	-0,9	+0,2
Differenz zu Placebo ^b (95 %-KI)	-0,8 (-1,1; -0,6) ^c	-1,0 (-1,3; -0,8) ^c	
Patienten (%), die einen HbA _{1c} < 7 % erreichten	49	40	21
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	96	97	96
Änderung in Woche 52 ^b	-0,4	-0,9	-0,7
Differenz zu Placebo ^b (95 %-KI)	0,3 (-0,9; 1,5)	-0,2 (-1,4; 1,0)	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Kombinationstherapie

Add-on-Therapie zu Metformin

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie (n = 999) untersucht. In der Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. einmal wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg einmal wöchentlich nach mindestens 4 Wochen) mit Sitagliptin 100 mg pro Tag, Glimepirid 2 mg pro Tag (mit optionaler Aufdosierung auf 4 mg pro Tag) oder Placebo verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag. Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} nach 2 Jahren gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Placebo. Tabelle 3 enthält die Ergebnisse aus Woche 104. Eperzan zeigte eine Senkung des Blutzuckerspiegels und war Placebo, Sitagliptin bzw. Glimepirid im Hinblick auf die Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert statistisch überlegen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Ergebnisse einer placebokontrollierten Vergleichsstudie nach 104 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) vs.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Sitagliptin 100 mg pro Tag und Glimpirid 2 bis 4 mg pro Tag als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich + Metformin ≥ 1.500 pro Tag	Placebo + Metformin ≥ 1.500 pro Tag	Sitagliptin 100 mg pro Tag + Metformin ≥ 1.500 pro Tag	Glimpirid 2 bis 4 mg pro Tag + Metformin ≥ 1.500 pro Tag
ITT^a (n)	297	100	300	302
HbA_{1c} (%)				
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,1	8,1	8,1
Änderung in Woche 10 ^b	-0,6	+0,3	-0,3	-0,4
Differenz zu Placebo + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,9 (-1,2; -0,7) ^c			
Differenz zu Sitagliptin + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,4 (-0,5; -0,2) ^c			
Differenz zu Glimpirid + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,3 (-0,5; -0,1) ^c			
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	39	16	32	31
Körpergewicht (kg)				
Ausgangswert (Mittelwert)	90	92	90	92
Änderung in Woche 10 ^b	-1,2	-1,0	-0,9	+1,2
Differenz zu Placebo + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,2 (-1,1; 0,7)			
Differenz zu Sitagliptin + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,4 (-1,0; 0,3)			
Differenz zu Glimpirid + Metformin ^b , (95 %-KI)	-2,4 (-3,0; -1,7) ^c			

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Add-on-Therapie zu Pioglitazon

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie ($n = 299$) untersucht. In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich bei Patienten, die durch Pioglitazon ≥ 30 mg pro Tag (mit oder ohne Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag) nicht ausreichend eingestellt waren, mit Placebo verglichen.

Nach 52 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in statistisch signifikanten Reduktionen des HbA_{1c} ($-0,8\%$ unter Eperzan vs. $-0,1\%$ unter Placebo; $p < 0,05$) und des NPG ($-1,3$ mmol/l unter Eperzan vs. $+0,4$ mmol/l unter Placebo; $p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Placebo. Die Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie nach 52 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Pioglitazon ≥ 30 mg pro Woche \pm Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg wöchentlich + Pioglitazon ≥ 30 mg pro Tag (+/- Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag)	Placebo + Pioglitazon ≥ 30 mg pro Tag (+/- Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag)
ITT^a (n)	n = 150	n = 149
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,1
Änderung in Woche 52 ^b	-0,8	
Differenz zu Placebo + Pioglitazon ^b (95 %-KI)	-0,8 (-1,0; -0,6) ^c	-0,05
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	44	15
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	98	100
Änderung in Woche 52 ^b	0,3	+0,5
Differenz zu Placebo + Pioglitazon ^b (95 %-KI)	-0,2 (-1,2; 0,8)	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Add-on-Therapie zu Metformin plus einem Sulfonylharnstoff

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie (n = 657) untersucht. In der Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich nach mindestens 4 Wochen) mit Placebo oder Pioglitazon 30 mg pro Tag (mit optionaler Aufdosierung auf 45 mg/Tag) verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag plus Glimperid 4 mg pro Tag. Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo. Nach 52 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Placebo. Die Behandlung mit Eperzan erreichte für den HbA_{1c} nicht das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit (Grenzwert von 0,3 %) gegenüber Pioglitazon. Die Änderung des Körpergewichts unter Eperzan unterschied sich nicht signifikant von der Änderung unter Placebo, war aber signifikant geringer im Vergleich zu Pioglitazon (siehe Tabelle 5).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 5. Ergebnisse einer placebokontrollierten Vergleichsstudie nach 52 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg einmal wöchentlich) vs. Pioglitazon 30 mg pro Tag (mit optionaler Aufdosierung auf 45 mg/Tag) als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Metformin + einen Sulfonylharnstoff (Glimepirid 4 mg pro Tag) nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich + Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag + Glimepirid 4 mg pro Tag	Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag + Glimepirid 4 mg pro Tag	Pioglitazon + Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag + Glimepirid 4 mg pro Tag
ITT^a (n)	269	115	273
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,2	8,3	8,3
Änderung in Woche 52 ^b	-0,6	+0,33	-0,80
Differenz zu Placebo + Met + Glim ^b (95 %-KI)	-0,9 (-1,1; -0,7) ^c		
Differenz zu Pioglitazon + Met + Glim ^b (95 %-KI)	0,3 (0,1; 0,4)		
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	30	9	35
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	91	90	91
Änderung in Woche 52 ^b	-0,4	-0,4	+4,4
Differenz zu Placebo + Met + Glim ^b (95 %-KI)	-0,03 (-0,9; 0,8)		
Differenz zu Pioglitazon + Met + Glim ^b (95 %-KI)	-4,9 (-5,5; -4,2) ^c		

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Add-on-Therapie zu Insulin glargin

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 52-wöchigen, randomisierten, offenen Multicenterstudie, die auf Nichtunterlegenheit ausgelegt war, untersucht (n = 563). In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. einmal wöchentlich (mit Aufdosierung auf 50 mg, wenn nach 8 Wochen keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht war) mit prandialem Insulin lispro

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(angewendet täglich zu den Mahlzeiten, beginnend mit einer Standarddosis und Dosisanpassungen entsprechend der Wirkung) verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Insulin glargin (beginnend mit 10 Einheiten und aufdosiert auf ≥ 20 Einheiten pro Tag). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert. Nach 26 Wochen betrug die mittlere Tagesdosis an Insulin glargin bei den mit Eperzan behandelten Patienten 53 I.E. und bei den mit Insulin lispro behandelten Patienten 51 I.E. Die mittlere Tagesdosis an Insulin lispro betrug nach 26 Wochen 31 I.E. und 69 % der mit Eperzan behandelten Patienten erhielten 50 mg wöchentlich. Nach 26 Wochen betrug die Zwischen-Gruppen Differenz beim HbA_{1c} zwischen Eperzan und Insulin lispro 0,2 % und erfüllte das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit (Grenzwert von 0,3 %). Die Behandlung mit Eperzan resultierte in einer mittleren Reduktion des Körpergewichts (-0,7 kg), während es unter Insulin lispro zu einer mittleren Gewichtszunahme kam (+0,8 kg); die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Ergebnisse einer Vergleichsstudie nach 26 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) und prandialem Insulin lispro als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Insulin glargin allein nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan + Insulin glargin (≥ 20 Einheiten pro Tag)	Insulin lispro + Insulin glargin (≥ 20 Einheiten pro Tag)
ITT^a (n)	n = 282	n = 281
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,47	8,43
Änderung in Woche 26 ^b	-0,8	-0,6
Differenz zu Insulin lispro ^b (95 %-KI)	-0,2 (-0,3; 0,0)	
p-Wert (Nichtunterlegenheit)	< 0,0001	
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	30 %	25 %
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	93	92
Änderung in Woche 26 ^b	-0,7	+0,8
Differenz zu Insulin lispro ^b (95 %-KI)	-1,5 (-2,1; -1,0) ^c	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Bei den Patienten, die die Studie abschlossen (52 Wochen), betrug die adjustierte mittlere Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert unter Eperzan (n = 121) -1,0 % und unter Insulin lispro (n = 141) -0,9 %. Die adjustierte mittlere Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 52 Wochen unter Eperzan (n = 122) -1,0 kg und unter Insulin lispro (n = 141) +1,7 kg. Diese Daten schließen die Daten aus der Anwendung von Antidiabetika aus, die für den Fall erlaubt waren, dass nach der Beurteilung der Wirksamkeit die Grenzwerte des Blutzuckerspiegels überschritten wurden.

Aktiv kontrollierte Studie vs. Insulin glargin als Add-on-Therapie zu Metformin ± Sulfonylharnstoff

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten (2:1), offenen Nichtunterlegenheitsstudie mit Insulin glargin als Kontrolle untersucht (n = 735). In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) mit Insulin glargin (beginnend mit 10 Einheiten und wöchentlicher Aufdosierung gemäß Produktinformation) verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag (mit oder ohne Sulfonylharnstoff). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert. Die Gesamt-Tagesdosis an Insulin glargin lag bei Studienbeginn zwischen 2 und 40 Einheiten (mediane Tagesdosis von 10 Einheiten) und in Woche 52 zwischen 3 und 230 Einheiten (mediane Tagesdosis von 30 Einheiten). Die mediane Tagesdosis an Insulin glargin vor Anwendung einer Bedarfstherapie wegen Hyperglykämie betrug bei Studienbeginn 10 Einheiten (Spanne: 2 bis 40 Einheiten) und nach 52 Wochen 30 Einheiten (Spanne: 3 bis 230 Einheiten). Bei 77 % der mit Eperzan behandelten Patienten erfolgte eine Aufdosierung auf 50 mg s.c. wöchentlich. Die Zwischen-Gruppen Differenz für Eperzan und Insulin glargin in Bezug auf die Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 52 Wochen 0,1 % (-0,04; 0,27) und erfüllte das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit (Grenzwert von 0,3 %). Unter Eperzan wurde eine statistisch signifikante Abnahme des Körpergewichts und unter Insulin glargin eine Zunahme des Körpergewichts beobachtet; die Differenz in Bezug auf die Änderung des Körpergewichts war statistisch signifikant (siehe Tabelle 7).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 7. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Vergleichsstudie nach 52 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) und Insulin glargin (wöchentliche Aufdosierung gemäß Produktinformation) als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Metformin ± Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich ± Metformin (mit oder ohne Sulfonylharnstoff)	Insulin glargin ± Metformin (mit oder ohne Sulfonylharnstoff)
ITT^a (n)	496	239
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,28	8,36
Änderung in Woche 52 ^b	-0,7	-0,8
Differenz zu Insulin glargin ^b (95 %-KI)	0,1 (-0,04; 0,3) ^c	
p-Wert (Nichtunterlegenheit)	< 0,0086	
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	32	33
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	95	92
Änderung in Woche 52 ^b	-1,1	1,6
Differenz zu Insulin glargin ^b (95 %-KI)	-2,6 (-3,2; -2,0) ^c	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Bei Patienten, die über mindestens 104 Wochen behandelt wurden, betrug die adjustierte mittlere Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert unter Eperzan (n = 182) -0,97 % und unter Insulin glargin (n = 102) -1,04 %. Die adjustierte mittlere Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangsgewicht betrug nach 104 Wochen unter Eperzan (n = 184) -2,6 kg und unter Insulin glargin (n = 104) +1,4 kg. Diese Daten schließen die Daten aus der Anwendung von Antidiabetika aus, die für den Fall erlaubt waren, dass nach der Beurteilung der Wirksamkeit die Grenzwerte des Blutzuckerspiegels überschritten wurden.

Aktiv kontrollierte Studie vs. Liraglutid in Kombination mit Metformin, einem Thiazolidindion oder einem Sulfonylharnstoff (als Monotherapie oder Zweifachtherapie)

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 32-wöchigen, randomisierten, offenen Nichtunterlegenheitsstudie mit Liraglutid als Vergleichssubstanz untersucht (n = 805). In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich in Woche 6) bei Patienten, die durch eine Monotherapie oder Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (Metformin, Thiazolidindion oder Sulfonylharnstoffen) nicht ausreichend eingestellt waren, mit Liraglutid 1,8 mg pro Tag (mit Aufdosierung von 0,6 mg in Woche 1 und 1,2 mg in Woche 1 bis Woche 2) verglichen. Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 32 gegenüber dem Ausgangswert. Die Behandlung mit Eperzan erfüllte das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit gegenüber Liraglutid für den HbA_{1c} nicht (Grenzwert von 0,3 %) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie nach 32 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) vs. Liraglutid 1,8 mg pro Tag^a

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich	Liraglutid 1,8 mg pro Tag
„Intent-to-treat“-Population (n)	402	403
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,2 %	8,2 %
Änderung in Woche 32 ^b	-0,8	-1,0
Differenz zu Liraglutid ^b (95 %-KI)	0,2 (0,1; 0,3)	
p-Wert (Nichtunterlegenheit)	p = 0,0846	
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	42 %	52 %
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	92	93
Änderung in Woche 32 ^b	-0,6	-2,2
Differenz zu Liraglutid ^b (95 %-KI)	1,55 (1,05; 2,06) ^c	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Aktiv kontrollierte Studie vs. Sitagliptin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und unterschiedlich stark ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 52-wöchigen randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie bei 486 Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion untersucht, deren Blutzucker durch das aktuelle

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlungsschema aus Diät und Bewegung oder einer anderen antidiabetischen Therapie nicht ausreichend kontrolliert war. Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (falls erforderlich mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) wurde mit Sitagliptin verglichen. Die Dosierung von Sitagliptin erfolgte in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance, die gemäß Cockcroft-Gault-Formel geschätzt wurde (100 mg pro Tag bei leichter, 50 mg pro Tag bei mittelschwerer und 25 mg pro Tag bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert.

Nach 26 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Sitagliptin. Die Modell-adjustierte mittlere Abnahme des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert betrug unter Eperzan -0,80 (n = 125), -0,83 (n = 98) bzw. -1,08 (n = 19) bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73m²), mittelschwerer (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73m²) bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73m²) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9. Ergebnisse einer Studie nach 26 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (falls erforderlich mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) vs. Sitagliptin (Dosierung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion) bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich	Sitagliptin
„Intent-to-treat“-Population (n)	246 (125 leicht, 98 mittelschwer, 19 schwer) ^a	240 (122 leicht, 99 mittelschwer, 15 schwer) ^a
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,2
Änderung in Woche 26 ^b	-0,8	-0,5
Differenz zu Sitagliptin ^b (95 %-KI)	-0,3 (-0,5; -0,2) ^c	
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	43 %	31 %
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	84	83
Änderung in Woche 26 ^b	-0,8	-0,19
Differenz zu Sitagliptin ^b (95 %-KI)	-0,6 (-1,1; -0,1) ^c	

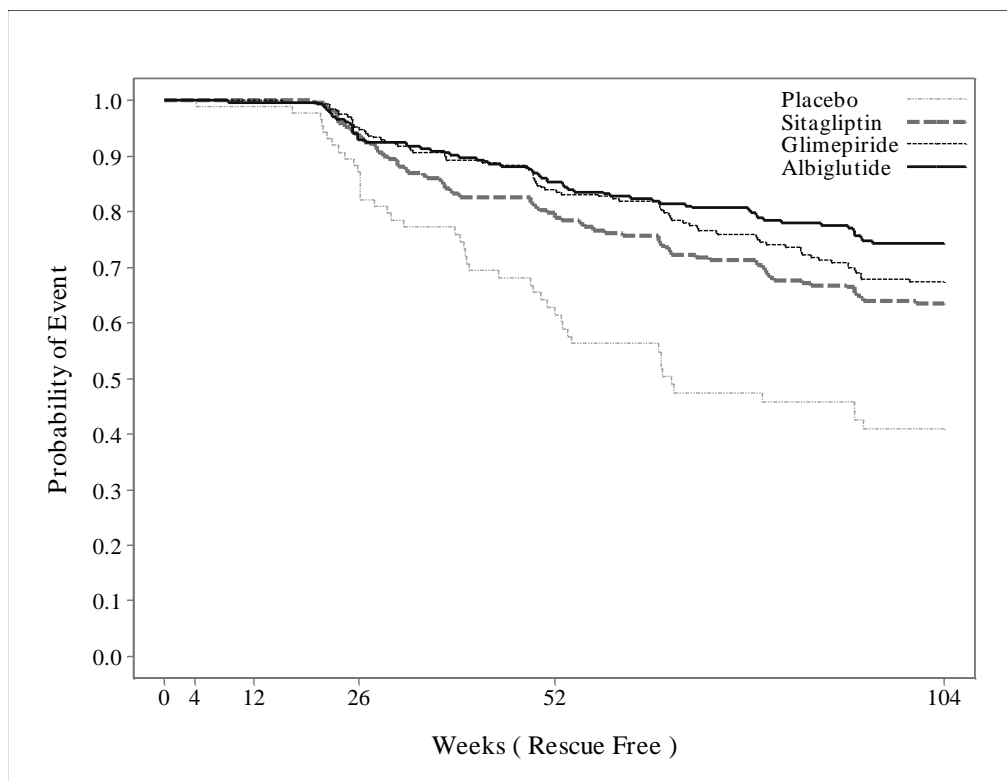
^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward (ITT-LOCF)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

^b Adjustierter Mittelwert^c $p < 0,05$ für den BehandlungsunterschiedDauerhaftigkeit der Blutzuckerkontrolle

Abbildung 1 zeigt die Dauerhaftigkeit der durch Eperzan erzielten Blutzuckerkontrolle über die Zeit im Vergleich zu anderen Klassen von Antidiabetika für Typ 2 Diabetes und Placebo als Zusatztherapie zu Metformin.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauerhaftigkeit der erzielten Blutzuckerkontrolle (bestimmt anhand der Zeit bis zu einer Bedarfstherapie) unter Eperzan im Vergleich zu zwei aktiven Vergleichssubstanzen (Sitagliptin und Glimepirid) und Placebo



x-Achse: Wochen (ohne Bedarfstherapie), y-Achse: Wahrscheinlichkeit für Ereignis

Nüchternplasmaglukose

Die Behandlung mit Eperzan als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika resultierte in einer Reduktion der Nüchternplasmaglukose gegenüber dem Ausgangswert von 1,3 bis 2,4 mmol/l verglichen mit Placebo. Der größte Teil der Reduktion wurde in den ersten beiden Behandlungswochen beobachtet.

Kardiovaskuläre Beurteilung: In einer Metaanalyse zu 9 klinischen Studien (8 große Wirksamkeitsstudien und 1 Phase-II-Studie zur Dosisfindung) mit einer Dauer von bis zu 3 Jahren wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Eperzan ($n = 2.524$) im Vergleich zu allen in diesen Studien eingesetzten Vergleichssubstanzen untersucht ($n = 2.583$). Der Endpunkt MACE+ (Major Adverse Cardiac Events plus) umfasste zusätzlich zu den MACE-Endpunkten (akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Todesfall) stationäre Behandlungen wegen instabiler Angina pectoris. Die Hazard Ratio für Eperzan vs.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vergleichssubstanzen betrug für MACE+ 1,0 (95 %-KI: 0,68; 1,49). Die Inzidenzrate für ein erstes MACE+-Ereignis betrug unter Eperzan 1,2 Ereignisse je 100 Personenjahre und unter der Gesamtheit der Vergleichssubstanzen 1,1 Ereignisse je 100 Personenjahre.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eperzan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Typ 2 Diabetes gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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

Fachinformation Albiglutid (Eperzan). 2014. GSK GmbH & Co. KG

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 in Deutschland empfohlene Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 wurde die „Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, zuletzt geändert: September 2013“ herangezogen, und zwar „Algorithmus A. 5: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes“. Die Fachinformationen von jeweils einem Repräsentanten der aufgelisteten Klassen wurden herangezogen, um den Wirkmechanismus der Klasse zu beschreiben. Außerdem wurden die Fachinformation und der EPAR von Albiglutid herangezogen. Desweiteren wurden für die Anwendungsgebiete der GLP1-Rezeptor Agonisten die Fachinformationen aller Vertreter der Klasse von der EMA Homepage geladen (⁴Bundesärztekammer (BÄK) 2014).

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.

Referenzliste

1. Fachinformation Eperzan 2014, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 21-7-2014)
2. Matthews, J. E., Stewart, M. W., De Boever, E. H., Dobbins, R. L., Hodge, R. J., Walker, S. E., Holland, M. C., Bush, M. A. 2008, "Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 93, no. 12, pp. 4810-4817.
3. European Medicines Agency (EMA) 2014, *European Public Assessment Report (EPAR) Eperzan (Albiglutide)*, European Medicines Agency (EMA). (eingesehen am 23-4-2014)
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung KBV Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2014, "Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014."
http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie (eingesehen am 26-6-2014)
5. European Medicines Agency (EMA) 26-6-2014, "Victoza: Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf (eingesehen am 26-6-2014)
6. European Medicines Agency (EMA) 28-11-2013, "Lyxumia: Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf (eingesehen am 26-6-2014)
7. European Medicines Agency (EMA) 25-11-2013, "Byetta: Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf (eingesehen am 26-6-2014)
8. European Medicines Agency (EMA) 3-1-2014, "Bydureon: Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf (eingesehen am 26-6-2014)
9. Fachinformation Metformin-ratiopharm 2014, ratiopharm GmbH. (eingesehen am 26-6-2014)
10. Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 2013, ratiopharm GmbH. (eingesehen am 26-6-2014)
11. Fachinformation Glucobay 2013, Bayer Vital GmbH. (eingesehen am 26-6-2014)
12. Fachinformation Januvia 2013, Merk Sharp & Dohme Ltd.. (eingesehen am 26-6-2014)
13. Fachinformation Forxiga 2013, Bristol-Myers Squibb; Astra Zeneca EEIG. (eingesehen am 26-6-2014)
14. European Medicines Agency (EMA) 14-8-2012, "Repaglinid Teva: Anhang 1 - Zusammenfassung des Arzneimittels"
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001067/WC500053312.pdf (eingesehen am 27-6-2014)
15. European Medicines Agency (EMA) 10-4-2012, "Pioglitazon Teva: Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002297/WC500125172.pdf (eingesehen am 27-6-2014)
16. Fachinformation Lantus® SoloStar 2013, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. (eingesehen am 27-6-2014)
17. European Medicines Agency (EMA) 6-2-2014, "Lantus: Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf (eingesehen am 26-6-2014)