

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Dulaglutid (Trulicity®)*

Lilly Deutschland GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zu-  
gelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.01.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 - allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	22
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	22

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	20
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	21

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Stoffwechselveränderungen bei T2DM.....	8
Abbildung 2-2: Schematischer Aufbau von Dulaglutid.....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	American Diabetes Association
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	cyclic Adenosine Monophosphate (zyklisches Adenosinmonophosphat)
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (glukoseabhängiges insulinotropes Peptid)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1 (Glukagon-like-Peptid-1)
GLUT	membranständigen Transportproteinen für Glukose
HbA <sub>1c</sub>	glykosyliertes Hämoglobin
IgG	Immunglobulin G
LAR	Long Acting Release
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PPAR $\gamma$	Peroxisomal Proliferator Activated Receptor $\gamma$ (Peroxisomen Proliferator-Aktivierter Rezeptor $\gamma$ )
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT 2	Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (Natrium-Glukose-Cotransporter 2)
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
z. B.	zum Beispiel

## 2 Modul 2 - allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Dulaglutid
<b>Handelsname:</b>	Trulicity®
<b>ATC-Code:</b>	Dulaglutid ist bisher keiner ATC-Klassifikation zugeordnet.

*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 Fertipens (je 0,5 mL)
10921534	EU/1/14/956/007	1,5 mg	4 Fertipens (je 0,5 mL)
10921557	EU/1/14/956/008	1,5 mg	12 Fertipens (je 0,5 mL)

### 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.*

Die Erkrankung des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem die Insulinresistenz und/oder eine reduzierte Insulinsekretion im Mittelpunkt stehen. Neben der peripheren Insulinresistenz und der nachlassenden  $\beta$ -Zellfunktion tragen aber auch der verminderte Inkretineffekt (3, 4) und die durch orale Glukoseaufnahme nicht adäquat stimulierte Insulinsekretion (5) sowie eine erhöhte Glukagonfreisetzung und Glukoseproduktion in der Leber zu der Hyperglykämie bei. Insbesondere unter dem Aspekt dieser komplexen Pathophysiologie und der natürlichen Progredienz der Erkrankung ist es wichtig, die verschiedenen zugrundeliegenden Pathomechanismen therapeutisch zu adressieren (6, 7).

#### **Inkretinhormone - *Glucagon-Like-Peptide-1* (GLP-1)**

##### Wirkmechanismus: Physiologische GLP-1 Wirkung

Dulaglutid (Trulicity®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:

##### *Monotherapie*

Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

##### *Kombinationstherapie*

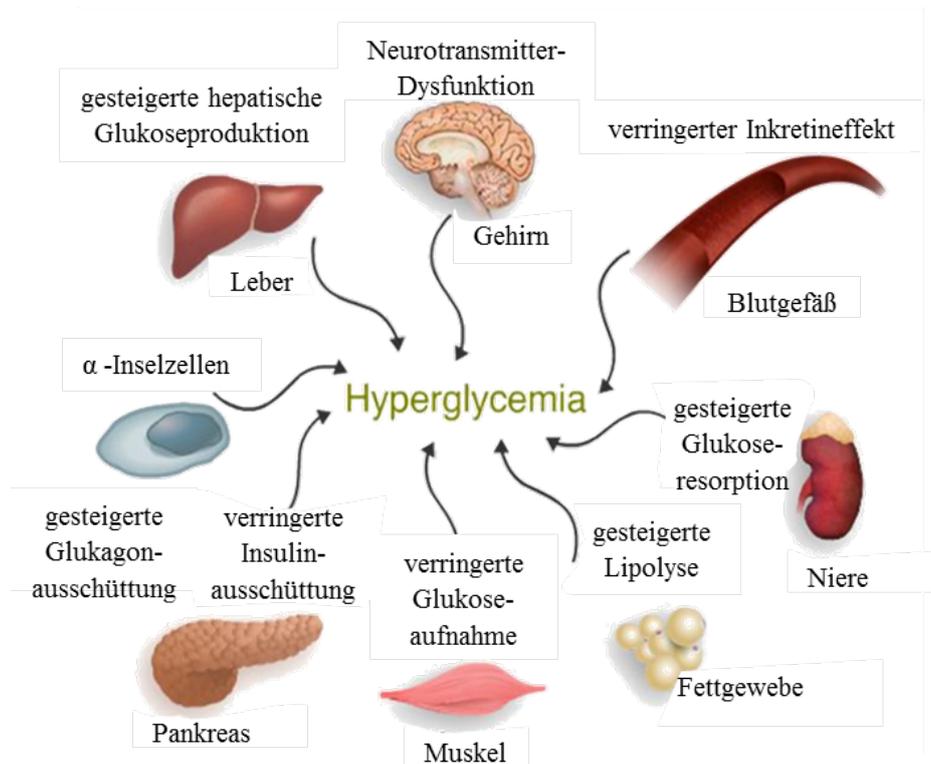
In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Die ersten Hinweise auf die therapeutische Relevanz von GLP-1 lieferte die Beobachtung, dass unter physiologischen Bedingungen der Insulinspiegel im Serum nach enteraler Glukosegabe stärker ansteigt als nach parenteraler Glukosezufuhr (8). Dieses als Inkretineffekt bezeichnete Phänomen ist beim Stoffwechselgesunden für bis zu 70 % der nahrungsinduzierten Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen verantwortlich (3). Es wurden zwei Peptide als Inkretine identifiziert, die für diesen Effekt verantwortlich sind: das Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) und das Glukoseabhängige insulinotrope Peptid (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*; GIP). Beide werden nach Nahrungsaufnahme bei erhöhten Serumglukosespiegeln von spezifischen Zellen des Darmgewebes in den Blutkreislauf sezerniert (9). Sie bewirken an den  $\beta$ -Zellen des Pankreas die Aktivierung des GLP-1 Rezeptors und konsekutiv einen Anstieg der intrazellulären Konzentration des zyklischen Adenosinmonophosphat (*cyclic Adenosine Monophosphate*; cAMP) und Kalziumionenkonzentration, in dessen Folge Insulin sezerniert wird (10). Im Tierversuch wurde außerdem beobachtet, dass GLP-1 die Proliferation von  $\beta$ -Zellen stimuliert (11).

*Extrapankreatische Effekte von GLP-1*

Rezeptoren für GLP-1 konnten außer an den pankreatischen  $\beta$ -Zellen in verschiedenen Geweben, darunter im zentralen und peripheren Nervensystem sowie in Herz, Nieren, Lunge und im Darm, nachgewiesen werden (Abbildung 2-1) (2, 11). Neben der insulinstimulierenden Wirkung übt GLP-1 eine hemmende Wirkung auf die Glukagonsekretion der  $\alpha$ -Zellen aus. Dieser Effekt kommt wahrscheinlich indirekt zustande. An den pankreatischen  $\alpha$ -Zellen konnten GLP-1 Rezeptoren bisher nicht nachgewiesen werden.

Die beim Menschen bisher beobachtete und beschriebene extrapancreatische Wirkung von GLP-1 bezieht sich vor allem auf eine Hemmung der Magenmotilität mit verzögerter Magenentleerung und auf die Erzeugung eines Sättigungsgefühls. Beide Einzelwirkungen tragen, über eine verzögerte Resorption bzw. reduzierte Nahrungsaufnahme, wahrscheinlich auch zu einer Reduktion der Blutglukosekonzentration und zu der unter GLP-1 Analoga beobachteten Gewichtsreduktion bei (12, 13).



Quelle: modifiziert nach De Fronzo et al. 2009 (2).

Abbildung 2-1: Stoffwechselveränderungen bei T2DM

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Da natives GLP-1 *in vivo* durch Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) rasch zu inaktiven Metaboliten abgebaut wird, beträgt die Plasmahalbwertszeit nur ca. 1 - 2 min (14, 15).

Zu den therapeutischen Möglichkeiten den pathologisch abgeschwächten Inkretineffekt bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus zu verbessern, gehören neben einer in der klinischen Versorgung nicht praktikablen, eher experimentellen kontinuierlichen GLP-1 Zufuhr der Einsatz von DPP-4-Inhibitoren (Gliptinen), da sie die Halbwertszeit von nativem GLP-1 verlängern. Zudem werden GLP-1 Analoga mit einer gegenüber dem nativem GLP-1 signifikant verlängerten Plasmahalbwertszeit und damit Wirkdauer eingesetzt (15).

Dulaglutid ist ein langwirksamer GLP-1 Rezeptoragonist. Dulaglutid verfügt über eine ausreichend lange Halbwertszeit zur einmal wöchentlichen Anwendung.

Struktureller Aufbau und Wirkmechanismus von Dulaglutid

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

Durch die Modifikationen weist das Fusionsmolekül folgende Charakteristika auf (16):

- verlängerte Plasmahalbwertszeit (~ 5 Tage)
- minimale renale Clearance
- lösliche Formulierung
- geringes immunogenes Potenzial

Die beiden modifizierten GLP-1 analogen Aminosäureketten von Dulaglutid sind zu ca. 90 % homolog zum nativen, humanen GLP-1 (7-37). Zum Schutz vor einem schnellen Abbau durch Spaltung aufgrund des Angriffs von DPP-4 wurde die Aminosäure an Position 8 der nativen humanen GLP-1 Sequenz verändert (A8→G). Durch den Austausch zweier Aminosäuren in Position 22 und 36 wurde einerseits die Löslichkeit verbessert (G22→E) und andererseits ein potenzielles T-Zellepitop entfernt (R36→G). Des Weiteren wurde durch Fusion mit der modifizierten IgG4 Fc-Domäne das Molekül vergrößert. Durch die Resistenz gegen den DPP-4 Angriff, eine aufgrund der Molekülgröße verlangsamte Resorption und eine nur minimale renale Clearance hat Dulaglutid eine insgesamt deutlich verlängerte Halbwertszeit von ca. 5 Tagen, was eine einmal wöchentliche Injektion ermöglicht. Zur Reduktion potenzieller immunologischer Zytotoxizität erfolgte auch die strukturelle Modifikation der IgG4 Fc-Domäne (16, 17).

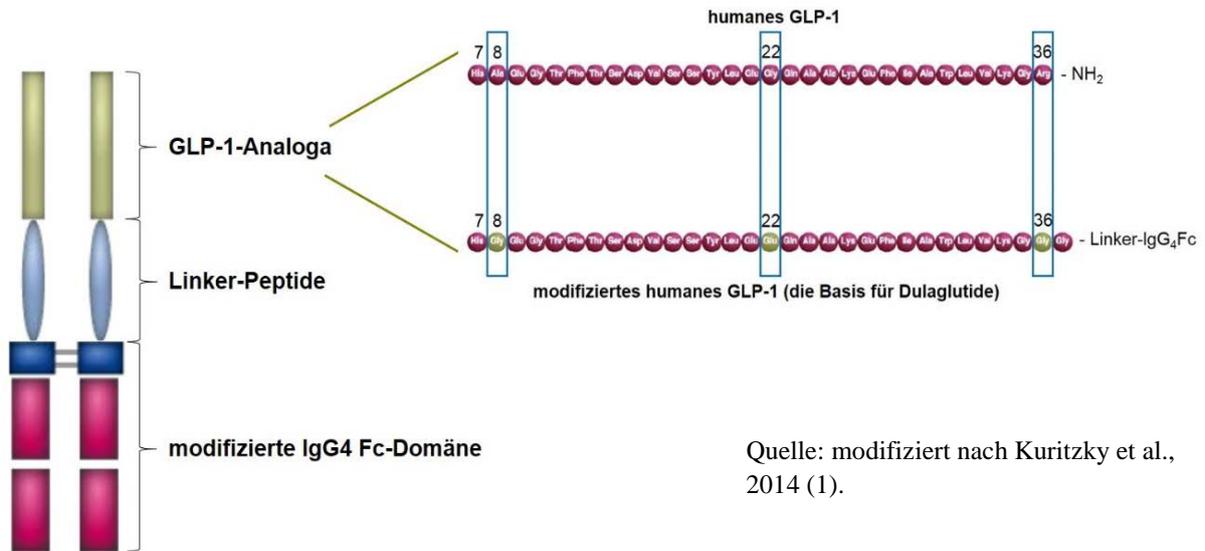


Abbildung 2-2: Schematischer Aufbau von Dulaglutid

Dulaglutid zeigt mehrere antihyperglykämische Effekte des nativen GLP-1. Bei erhöhter Blutglukosekonzentration erhöht es über intrazelluläres cAMP in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas die Insulinsekretion. Dulaglutid unterdrückt die Glukagonsekretion, die besonders bei Patienten mit Typ 2 Diabetes inadäquat erhöht ist, und eine unangemessene Glukoneogenese in der Leber. Darüber hinaus verzögert Dulaglutid die Magenentleerung. In einer pharmakodynamischen Studie mit Dulaglutid wurde bei Patienten mit Typ 2 Diabetes sowohl eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion auf ein Niveau oberhalb des Bereiches gesunder Probanden nach Placebogabe als auch eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion nachgewiesen (18, 19).

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes verbessert Dulaglutid die glykämische Kontrolle mittels anhaltender Senkung der Nüchtern-, prä- und postprandialen Blutglukosekonzentrationen. Diese Wirkung beginnt mit der ersten Dulaglutid-Gabe und hält über das einwöchige Dosisintervall an. Im Einklang mit den pharmakokinetischen Eigenschaften besitzt Dulaglutid ein pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche, subkutane Injektion der Fertiglösung ermöglicht (17).

*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.*

Die Klasse der GLP-1 Rezeptoragonisten unterscheidet sich von anderen Antidiabetika dahingehend, dass die Mitglieder dieser Substanzgruppe wesentliche antihyperglykämische Effekte des nativen GLP-1 glukoseabhängig imitieren und daher in der Therapie des Typ 2 Diabetes an verschiedenen Stellen des komplexen Pathomechanismus‘ angreifen. Andere therapeutische Klassen wirken zum Teil nur bezogen auf einzelne Aspekte des Pathomechanismus‘, entweder, indem sie die Insulinsensitivität verbessern, wie z.B. Metformin oder Thiazolidindione,  $\beta$ -zytotrop die Insulinsekretion unabhängig vom Blutglukosespiegel steigern, wie die Sulfonylharnstoffe bzw. die Glinide oder selektiv die intestinale Resorption von Monosacchariden vermindern. Im Folgenden werden diese und weitere Wirkstoffklassen zur Behandlung des T2DM hinsichtlich ihrer Anwendungsgebiete, Wirkmechanismen und Nebenwirkungen, beginnend mit GLP-1 Rezeptoragonisten, näher beschrieben.

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

Dulaglutid ist einer von insgesamt fünf zugelassenen Wirkstoffen (Dulaglutid, Exenatide, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid) der Wirkstoffgruppe der GLP-1-Rezeptoragonisten. Lixisenatid wird in Deutschland nicht mehr vertrieben.

Der Wirkmechanismus aller GLP-1 Rezeptoragonisten entspricht dem oben dargestellten inkretinbasierten Wirkmechanismus. Die Wirkstoffklasse zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass die glukosesenkende Wirkung nur dann eintritt, wenn hohe Blutglukosespiegel vorliegen. Unterschiede zwischen den einzelnen GLP-1-Analoga bestehen hinsichtlich der Strukturhomologie zu nativem humanem GLP-1 und einer eventuellen Fusion mit anderen Molekülen. Beide Arten der Modifikation beeinflussen die pharmakologische Halbwertszeit sowie die Löslichkeit des Moleküls. Dulaglutid wird mit einer mittleren Halbwertszeit von 4,7 Tagen zu den länger wirksamen GLP-1 Rezeptoragonisten gezählt.

**Exenatide** ist die synthetische Form von Exendin-4, einem aus dem Speichel der Krustenechse *Heloderma suspectum* isolierten GLP-1 Rezeptoragonisten. Es ist nur zu ca. 53 % homolog zu menschlichem GLP-1 (20) und hat eine Halbwertszeit von 2,4 Stunden (21). Mit einem Dosierungsintervall von 12 Stunden für die nicht retardierte Formulierung Byetta® gehört Exenatide zu den eher kurz wirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten (22). Es senkt laut Fachinformation den glykosylierten Hämoglobin-Wert ( $HbA_{1c}$ ) gegenüber dem Ausgangswert um bis zu 1,7 %, die Wirksamkeit bleibt über mindestens 82 Wochen erhalten. Durch die Einbettung in ein Biopolymer wurde eine galenische Form (Bydureon®) entwickelt, aus der Exenatide langsam und gleichmäßig freigesetzt wird, so dass mit einer einmal wöchentlichen Injektion eine anhaltende antihyperglykämische Wirkung erreicht wird (23). Die Senkung des  $HbA_{1c}$ -Werts gegenüber dem Ausgangswert betrug in Studien mit Bydureon® bis zu 1,9 %.

**Liraglutid** (Victoza<sup>®</sup>) besitzt eine 97 %-ige Sequenzhomologie zu humanem GLP-1. Dieses vergleichsweise geringfügig modifizierte GLP-1 Rezeptoranalogen ist an einen C-16-Fettsäurerest gekoppelt und hat eine verlängerte Halbwertszeit durch Selbstassoziation, Bindung an Albumin und Resistenz gegen den Angriff von DPP-4. Die Halbwertszeit ist auf ca. 13 Stunden verlängert, sodass Liraglutid nur einmal täglich subkutan injiziert werden muss (21, 24). Dosisabhängig senkte Liraglutid in klinischen Studien den HbA<sub>1c</sub>-Wert gegenüber dem Ausgangswert um bis zu 1,5 %.

Für **Lixisenatid** (Lyxumia<sup>®</sup>) wurde durch Strukturveränderungen gegenüber nativem GLP-1 eine Halbwertszeit von drei bis vier Stunden erreicht; es wird einmal täglich subkutan injiziert (25). Für die HbA<sub>1c</sub>-Reduktion gegenüber dem Ausgangswert in klinischen Studien werden in der Fachinformation Zahlen bis etwa 1 % genannt.

Das erst kürzlich zugelassene **Albiglutid** ist ebenfalls ein GLP-1 Rezeptoragonist zur einmal wöchentlichen Anwendung. Albiglutid liegt als Pulver vor, das vor der Injektion in Lösung gebracht werden muss.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gastrointestinaler Natur, Übelkeit und Erbrechen, wurden bisher für alle GLP-1 Analoga beschrieben und gelten als Klasseneffekt (26).

Da die pharmakologische Wirkung der GLP-1 Rezeptoragonisten vom Blutglukosespiegel abhängig ist, wird für sie im Allgemeinen nur ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko beschrieben.

Die klinische Relevanz eines möglicherweise erhöhten Risikos für akute Pankreatitis im Zusammenhang mit einer GLP-1 Rezeptoragonistentherapie, sowie von in Tierversuchen beobachteten C-Zelltumoren ist bislang nicht geklärt (26).

**Weitere Wirkstoffgruppen, die in Deutschland zugelassen sind****Biguanide: Metformin**

Metformin ist das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel aus der Gruppe der Biguanide. Es wird ein- bis dreimal täglich in einer Tagesgesamtdosis von 1.000 bis 3.000 mg als Tablette eingenommen (27).

Die glukosesenkende Wirkung von Metformin basiert laut Fachinformationen (gleichlautend für Glucophage und alle Generika) (27) "*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, und*

*(3) Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption.“*

Außerdem stimuliert Metformin:

*"die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUTs)."*

Die wichtigsten Kontraindikationen für Metformin sind eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Störungen der Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance  $< 60$  mL/min sowie alle akuten Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können. Hierzu zählen Dehydratation, schwere Infektionen oder Schock sowie akute oder chronische Erkrankungen mit dem Risiko einer Hypoxie. Das Risiko einer Hypoxie bedingen laut Fachinformationen für Metformin vor allem kardiale und respiratorische Insuffizienz einschließlich Myokardinfarkt und Schock. Auch gesicherte oder wahrscheinliche Leberschäden, zum Beispiel im Zusammenhang mit Alkoholmissbrauch, schließen den Einsatz von Metformin aus (27).

Zu den häufigen Nebenwirkungen von Metformin gehören gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, abdominelle Schmerzen und Appetitverlust. Sie betreffen mehr als einen von zehn Patienten. Sofern die Kontraindikationen beachtet werden, ist eine Laktatazidose nach heutigem Kenntnisstand ein sehr seltenes Ereignis (26, 27).

**$\beta$ -zytotrope Wirkstoffe: Sulfonylharnstoffe**

Derzeit sind in Deutschland aus der Wirkstoffgruppe der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid (Euglucon<sup>®</sup> und Generika), Glimepirid (Amaryl<sup>®</sup> und Generika), Gliclazid (Diamicron UNO<sup>®</sup>) und Gliquidon (Glurenorm<sup>®</sup>) zugelassen (28-31).

Sulfonylharnstoffe stimulieren die Freisetzung von Insulin über die Schließung Adenosintriphosphat-sensitiver Kaliumkanäle in den pankreatischen  $\beta$ -Zellen (32). Sie entfalten ihre glukosesenkende Wirkung unabhängig von der Glukosekonzentration und sind daher mit einem relativ hohen Hypoglykämierisiko verbunden. Vor allem bei Wirkstoffen mit langer Wirkdauer oder verminderter renaler Clearance können die Hypoglykämien auch nach anfänglicher Beherrschung durch Glukose- oder Glukagabe erneut auftreten (33).

Für Hypoglykämien geben die Fachinformationen von Glibenclamid und Gliquidon eine Häufigkeit von 1/100 bis 1/10 an, die Glimepirid-Fachinformation nennt eine Inzidenz von bis zu 1/1000. Für Gliclazid findet sich in der Fachinformation keine Angabe zur Häufigkeit von Hypoglykämien (31). Neben Insulin gelten Sulfonylharnstoffe als die Wirkstoffe mit dem höchsten Hypoglykämierisiko (34).

Sulfonylharnstoffe führen im Allgemeinen zu einer Gewichtszunahme (26, 34). Im Lauf der Behandlung kommt es unter Sulfonylharnstoffen zu einem Untergang und einem Funktionsverlust bei den pankreatischen  $\beta$ -Zellen und zu einem Nachlassen der antihyperglykämischen Wirkung. Für die Monotherapie mit Glibenclamid wurde in einer vergleichenden Untersuchung zu Metformin und Rosiglitazon beobachtet, dass die maximale HbA<sub>1c</sub>-Reduktion für Glibenclamid nach etwa vier Monaten und für Metformin nach zwölf Monaten erreicht ist. Nach Erreichen des jeweiligen Wirkmaximums fällt die Wirksamkeit für Glibenclamid signifikant rascher ab als für Metformin oder Rosiglitazon (35). Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) bezeichnet daher Sulfonylharnstoffe als nur bedingt geeignet für die Langzeitmonotherapie (34).

Als wichtigste Kontraindikation geben die Fachinformationen für Glimepirid, Glibenclamid, und Gliclazid schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen an, ohne ausdrückliche Nennung von Schwellenwerten für die Organfunktion; liegt die Kreatinin-clearance noch über 30 ml/min, kann ein Sulfonylharnstoff in reduzierter Dosis eingesetzt werden (28-30). Wegen einer erhöhten Gefahr prolongierter Hypoglykämien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenleistung wird zum Beispiel im ADA/EASD-Positionspapier vom Einsatz von Sulfonylharnstoffen, vor allem Glibenclamid, bei diesen Patienten allerdings ganz abgeraten (26).

**$\beta$ -zytotrope Wirkstoffe: Glinide**

Glinide wie Nateglinid (Starlix<sup>®</sup>) oder Repaglinid (NovoNorm<sup>®</sup> und Generika) haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Die Wirkung tritt rasch ein und die Wirkdauer ist mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa einer Stunde für Repaglinid (36) bzw. 1,5 Stunden für Nateglinid kürzer (37). Glinide müssen innerhalb von etwa 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Trotz der raschen Elimination der Glinide werden Hypoglykämien für Repaglinid als häufig angegeben (36), für eine Nateglinid-Monotherapie wird sie mit 10,4 % beziffert (37). Als häufige Nebenwirkungen werden in den Fachinformationen für Repaglinid und Nateglinid außerdem abdominelle Beschwerden genannt (36, 37). Nateglinid und Repaglinid sind kontraindiziert bei schweren Lebererkrankungen. Die NVL gibt außerdem eine leichte Gewichtszunahme an, sieht für Glinide keinen Vorteil gegenüber Sulfonylharnstoffen und empfiehlt ihren Einsatz nur in Ausnahmefällen (34).

**Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren (Gliptine)**

DPP-4-Inhibitoren werden ebenso wie die GLP-1 Rezeptoragonisten über eine Verstärkung des Inkretineffekts wirksam. Sie wirken jedoch nicht inkretinmimetisch, sondern verlängern die Zirkulationszeit des nativen GLP-1, indem sie dessen enzymatischen Abbau durch Dipeptidylpeptidase-4 hemmen. Die DPP-4-Inhibitoren wirken aufgrund ihres Wirkmechanismus über die verlängerte Wirkdauer von endogenem GLP-1 vor allem auf die Insulinsekretion und die Hemmung der Glukagonsekretion. Die Reduktion der Magenmotilität und die Entstehung eines Sättigungsgefühls, wie unter GLP-1 Rezeptoragonisten, wurde für die DPP-4-Inhibitoren nicht beschrieben, allerdings werden gastrointestinale Beschwerden unter DPP-4-Inhibitoren als gelegentlich bis häufig beschrieben (38, 39). DPP-4-Inhibitoren gelten als gewichtsneutral. Das substanzeigene Hypoglykämierisiko gilt als gering (40), dennoch erreicht die Häufigkeit von Hypoglykämien laut Angabe der Fachinformation die Kategorie "häufig" auch in der Monotherapie mit z. B. Sitagliptin (38, 39).

Basierend auf der Tatsache, dass DPP-4-Inhibitoren den Spiegel des endogenen GLP-1 um das ca. 2-fache erhöhen, wird die glukosesenkende Wirkung der DPP-4-Inhibitoren als weniger ausgeprägt im Vergleich zu GLP-1 Rezeptoragonisten beschrieben. Zu den Vorteilen der Wirkstoffklasse gehören das gegenüber Sulfonylharnstoffen geringere substanzeigene Hypoglykämierisiko (41-51) und der im Hinblick auf die Gewichtsentwicklung neutrale Effekt (26, 38, 52, 53).

Mit Ausnahme bekannter Überempfindlichkeitsreaktionen sind für keinen der heute verfügbaren DPP-4-Inhibitoren absolute Kontraindikationen zu beachten (38, 39, 52-56). Allerdings werden bei terminaler Niereninsuffizienz Saxagliptin und Vildagliptin nicht empfohlen und bei bestimmten Graden der Niereninsuffizienz wird für verschiedene Vertreter der Substanzklasse eine Dosisreduktion empfohlen (38, 52-56).

Derzeit sind in der Wirkstoffgruppe der DPP-4-Inhibitoren die Wirkstoffe Saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup>), Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>) und Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup>, Xiliarx<sup>®</sup>) in Deutschland zugelassen (38, 52-56). Der Wirkstoff Linagliptin (Trajenta<sup>®</sup>) ist in Deutschland nicht erhältlich (57).

**Sitagliptin** ist zur Behandlung des Typ 2 Diabetes indiziert als Monotherapie, wenn Metformin nicht geeignet ist, sowie in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion, sowie als orale Dreifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff plus Metformin oder einem Thiazolidindion plus Metformin. Sitagliptin kann außerdem zusätzlich zu Insulin, mit oder ohne Metformin, gegeben werden (38).

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance  $\leq 50$  mL/min muss die Dosis auf die Hälfte, bei einer Kreatininclearance unter 30 mL/min bzw. bei terminaler Niereninsuffizienz auf ein Viertel der empfohlenen Tagesdosis von 100 mg reduziert werden.

**Saxagliptin** ist in Deutschland für die gleichen antihyperglykämischen Kombinationen zugelassen wie Sitagliptin, mit Ausnahme der Dreifachkombination mit Metformin plus ein Thiazolidindion.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz wird eine Reduktion der Dosis auf die Hälfte der üblichen Dosis von 5 mg pro Tag empfohlen, bei terminaler Niereninsuffizienz sollte Saxagliptin nicht verordnet werden (52).

Das Indikationsgebiet von **Vildagliptin** (Galvus<sup>®</sup>) ist identisch mit dem von Saxagliptin, umfasst also keine Dreifachkombination, die ein Thiazolidindion enthält (53). Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer sowie terminaler Niereninsuffizienz sollte die Dosis von Vildagliptin auf die Hälfte der für die Monotherapie empfohlenen Dosis reduziert werden. Galvus<sup>®</sup> wurde im Sommer 2014 im deutschen Markt abverkauft, der Wirkstoff Vildagliptin ist in Deutschland nur noch als Fixkombination mit Metformin erhältlich.

**Natrium-Glukose-Co-Transporter 2 (Sodium Glucose Linked Transporter 2, SGLT 2)-Inhibitoren (Gliflozine)**

Die SGLT 2 Inhibitoren oder Gliflozine wirken unabhängig von Insulin und den mit Insulin verknüpften Regulationsmechanismen der Glukosehomöostase. Sie senken den Glukosespiegel, indem sie die renale Rückresorption von Glukose über eine Blockade des natriumgekoppelten Glukosetransporters SGLT 2 inhibieren (58). Die erhöhte Glukoseausscheidung ist mit einem leichten diuretischen Effekt und einem geringen Blutdruckabfall verbunden, der Kalorienverlust führte in den Studien zu einer Reduktion des durchschnittlichen Körpergewichts. Das beschriebene Hypoglykämierisiko liegt auf Placeboniveau (59).

Abgesehen von einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff sind keine absoluten Kontraindikationen gegen SGLT 2 Inhibitoren bekannt. Ihre Wirkung hängt jedoch von der Nierenfunktion ab und lässt mit abnehmender Kreatininclearance nach (60).

Als Einzelsubstanzen aus der Klasse der SGLT 2 Inhibitoren sind in Deutschland Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>), Canagliflozin (Invokana<sup>®</sup>) und Empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>) zugelassen.

**Dapagliflozin** (Forxiga<sup>®</sup>) wurde als erster Vertreter seiner Klasse zugelassen und im deutschen Markt eingeführt. Es ist indiziert zur Monotherapie, wenn Metformin nicht eingesetzt werden kann, sowie in Kombination mit anderen glukosesenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Dapagliflozin nicht empfohlen (61).

**Canagliflozin** (Invokana<sup>®</sup>) und **Empagliflozin** (Jardiance<sup>®</sup>) sind mit der gleichen Indikationsbeschreibung zugelassen wie Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>), auch hinsichtlich der Nierenleistung gibt es dieselben Einschränkungen für den therapeutischen Einsatz (59, 62).

**PPAR $\gamma$ -Liganden (Glitazone, Thiazolidindione) *Peroxisomal Proliferator Activated Receptor  $\gamma$*** 

Thiazolidindione (Glitazone) wirken antihyperglykämisch, indem sie über eine Aktivierung des PPAR  $\gamma$ -Rezeptors die Synthese von Glukosetransportern stimulieren. Damit wird die Insulinsensitivität erhöht und die Glukose wird rascher in die glukoseverwertenden Zellen transportiert. Gleichzeitig kommt es unter Glitazonen zu einer Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion.

Klinisch relevante Nebenwirkungen sind Flüssigkeitsretention, subkutane Fettzunahme, Gewichtssteigerung und Herzinsuffizienz (63).

Nach einer erneuten Nutzen-Risiko-Bewertung der Vertreter dieser Substanzklasse ist in Deutschland nur noch der Wirkstoff Pioglitazon (Actos<sup>®</sup>) erhältlich. Aufgrund eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses ist die Verordnung von Pioglitazon zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) seit April 2011 auf medizinisch begründete Ausnahmefälle beschränkt (64).

### **$\alpha$ -Glukosidasehemmer**

Zur Wirkstoffgruppe der  $\alpha$ -Glukosidasehemmer zählen Acarbose (Glucobay<sup>®</sup>) und Miglitol (Diastabol<sup>®</sup>). Beide hemmen im Gastrointestinaltrakt reversibel den Abbau von Polysacchariden zu resorbierbaren Monosacchariden und führen damit zu einer verzögerten und/oder eingeschränkten Resorption von Glukose (65, 66). Die Wirkung ist insulinunabhängig,  $\alpha$ -Glukosidasehemmer haben somit nur ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko. Treten unter einer Kombinationstherapie mit einem  $\alpha$ -Glukosidasehemmer Hypoglykämien auf, so ist zu beachten, dass diese nicht auf Disaccharide, z. B. Haushaltszucker, ansprechen.

Die HbA<sub>1c</sub>-senkende Wirkung der  $\alpha$ -Glukosidasehemmer ist relativ schwach (67). An unerwünschten Wirkungen sind vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfe zu erwähnen. Im Versorgungsalltag spielen  $\alpha$ -Glukosidasehemmer eine eher untergeordnete Rolle (34).

### **Insuline**

Laut Nationaler Versorgungsleitlinie ist Insulin (34):

*"das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung. Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen".*

Bei Vorliegen einer Insulinresistenz kann diese mit ausreichend hohen Insulindosen überwunden werden.

Je nach Stoffwechsellage und unter Berücksichtigung weiterer individueller Bedingungen werden länger wirksame Basalinsuline in einer festgelegten Tagesrhythmik oder kurzwirksame Insuline zu den Mahlzeiten gegeben. Kombinationen mit anderen Antidiabetika sind nach nationalen und internationalen Therapieempfehlungen möglich (34, 68, 69). Vor Beginn einer Insulintherapie müssen die Patienten im Hinblick auf Injektionstechnik, Selbstmessung der Blutglukose, dem Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme, körperlicher Aktivität und der Insulinwirkung, sowie dem Risiko von Hypoglykämien, ihrer Wahrnehmung und Beherrschung intensiv geschult werden (34).

Da bei exogener Insulinzufuhr die Wirkspiegel nicht durch physiologische Prozesse gesteuert werden, ist bei der Insulintherapie das Risiko für Hypoglykämien zu beachten. Eine weitere unerwünschte Wirkung ist die Gewichtszunahme, die bei der Mehrzahl der Patienten eintritt und die durch Kombinationstherapie mit antidiabetischen Substanzen, die einer Gewichtszunahme eher entgegen wirken, z. B.

*"... mit Metformin und GLP-1-Rezeptoragonisten/SGLT2-Inhibitoren vermindert werden"*

kann (34).

**Zusammenfassung**

Mit den GLP-1 Rezeptoragonisten steht eine Klasse von antihyperglykämischen Wirkstoffen zur Verfügung, deren Wirkmechanismus dem vielschichtigen physiologischen Regulationsprozessen der Glukosehomöostase näher kommt als der aller anderen Antidiabetika. Die glukosesenkende Wirkung tritt nur ein, wenn die tatsächlichen Plasmaglukosewerte erhöht sind. Bei normalem oder niedrigem Glukosespiegel wird weder die Insulinsekretion stimuliert noch die Glukagonsekretion supprimiert. GLP-1 Rezeptoragonisten haben aufgrund ihres Wirkmechanismus daher nur ein geringes intrinsisches Risiko für Hypoglykämien. Die unter GLP-1 Rezeptoragonisten 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.

Dulaglutid unterscheidet sich von den bisher eingesetzten GLP-1 Rezeptoragonisten Exenatide zur zweimal täglichen (Byetta<sup>®</sup>) und Liraglutid zur einmal täglichen (Victoza<sup>®</sup>) Anwendung durch die verlängerte substanzeigene Halbwertszeit von fast fünf Tagen, so dass bei einmal wöchentlicher Anwendung über das gesamte Dosierungsintervall hinweg ausreichende Wirkspiegel erreicht werden. Sein Molekül ist so aufgebaut, dass es in Lösung angewendet und über eine feine Nadel subkutan injiziert werden kann. Ebenfalls einmal wöchentlich wird Exenatide *Long Acting Release* (LAR) (Bydureon<sup>®</sup>) und der kürzlich zugelassene GLP-1 Rezeptoragonisten Albiglutid (Eperzan<sup>®</sup>) injiziert.

Die gute HbA<sub>1c</sub>-Senkung, das geringe Hypoglykämierisiko und der günstige Einfluss auf das Körpergewicht konnten in den klinischen Studien mit Dulaglutid bestätigt werden (17).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Trulicity<sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:</p> <p><u>Monotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.</li> <li>• Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.</li> </ul> <p><u>Kombinationstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).</li> <li>• Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich. Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.</li> </ul> <p><u>In Studien untersuchte Kombinationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweifachtherapie mit Metformin</li> <li>• Dreifachtherapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff</li> <li>• Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin)</li> </ul>	nein	21.11.2014	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweifachtherapie mit Metformin</li> </ul>	nein	21.11.2014	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dreifachtherapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff</li> </ul>	nein	21.11.2014	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin)</li> </ul>	nein	21.11.2014	D

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entsprechen dem Wortlaut der Fachinformation von Dulaglutid (Trulicity®) (17).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für die aufgeführten administrativen Angaben und Anwendungsgebiete sowie die Darstellung des Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wurde vorrangig die Fachinformation von Dulaglutid (Trulicity®) als Quelle herangezogen (17). Die Identifikation weiterer Literatur zur Wirkweise von GLP-1 Rezeptoragonisten erfolgte sowohl durch eine unsystematische Literaturrecherche als auch durch die der *European Medicines Agency* (EMA)-Zulassung vom 21.11.2014 zugrunde liegenden Dokumente. Für einen Gesamtüberblick der Therapieoptionen des Typ 2 Diabetes sowie deren Wirkmechanismen wurden die jeweiligen Fachinformationen und die "Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes" herangezogen (34).

### 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. Kuritzky LU, G.; Ekoé, JM.; Mancillas-Adame, L.; Fernandez Lando, L. . Safety and Efficacy of Dulaglutide. a Once Weekly GLP-I Receptor Agonist, for the Management of Type 2 Diabetes. *Postgraduate Medicine*. 2014;126(6):60-72.
2. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
3. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1986;63(2):492-8.
4. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes*. 2007;56(8):1951-9.
5. Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3309-17.

6. Matthaei R, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. 2009.
7. Kellerer MH, H.-U.; Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring H-UG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, K. H.; Mehnert, H., editor. Diabetologie in Klinik und Praxis 2011. p. 73-5.
8. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1967;46(12):1954-62.
9. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
10. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(10):3434-8.
11. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
12. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101(3):515-20.
13. Meier JJ, Gethmann A, Gotze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia*. 2006;49(3):452-8.
14. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH<sub>2</sub>-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. 1995;44(9):1126-31.
15. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741-4.
16. 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/metabolism research and reviews*. 2010;26(4):287-96.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Eli Lilly Nederland B.V. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Trulicity 0,75 mg/ 1,5 mg.
18. Barrington P, Chien JY, Showalter HD, Schneck K, Cui S, Tibaldi F, et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(5):426-33.
19. Barrington P, Chien JY, Tibaldi F, Showalter HD, Schneck K, Ellis B. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(5):434-8.
20. Furman BL. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent. *Toxicol : official journal of the International Society on Toxinology*. 2012;59(4):464-71.
21. Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. Incretin-based therapies. *Journal of diabetes*. 2012;4(1):55-67.
22. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Fachinformation BYETTA®. 2013.
23. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Fachinformation BYDUREON® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. 2013.
24. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2013.
25. sanofi-aventis groupe. Fachinformation Lyxumia® 20 Mikrogramm Injektionslösung. 2013.
26. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2012;35(6):1364-79.
27. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten. 2010.
28. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Euglucon® N. 2012.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl®. 2012.
30. Servier Deutschland GmbH. Fachinformation Diamicon UNO® 60 mg. 2012.
31. Astellas Pharma GmbH. Fachinformation Glurenorm®. 2008.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(21):2699-716.
33. Gonzalez-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wachter-Rodarte N, Martinez-Abundis E, Aguilar-Salinas C, et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2009;23(6):376-9.
34. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 2013.
35. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*. 2006;355(23):2427-43.
36. Novo Nordisk A/S. NovoNorm®. 2012.
37. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation STARLIX® 60 mg/120 mg Filmtabletten. 2011.
38. Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Januvia®. 2013.
39. Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Xelevia®. 2012.
40. Pratley RE, Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*. 2007;23(4):919-31.
41. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal*. 2011;5(1):e35-48.
42. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;344:e1369.
43. Henness S, Keam SJ. Vildagliptin. *Drugs*. 2006;66(15):1989-2001; discussion 2-4.
44. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes care*. 2006;29(12):2638-43.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

45. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2007;9(2):175-85.
46. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2007;9(2):166-74.
47. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2007;298(2):194-206.
48. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(11):2564-71.
49. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2006;29(12):2632-7.
50. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2006;38(6):423-8.
51. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;76(1):132-8.
52. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA. Fachinformation Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten. 2013.
53. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Galvus®. 2013.
54. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. Fachinformation Komboglyze® 2,5 mg/850 mg und 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten. 2012.
55. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Jalra® 50 mg Tabletten. 2013.
56. Novartis Pharma GmbH. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Xiliarx.
57. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Trajenta 5 mg Filmtabletten.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

58. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;104(3):297-322.
59. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® 10 mg Filmtabletten. 2014.
60. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocrine reviews*. 2011;32(4):515-31.
61. Bristol-Myers Squibb-AstraZeneca EEIG. Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten. 2013.
62. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Invokana® 100 mg/300 mg Filmtabletten. 2013.
63. Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. Fachinformation Actos® 15 mg Tabletten. 2011.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2010.
65. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Glucobay® 50 mg/100 mg. 2012.
66. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Diastabol® 50 mg/100 mg Tabletten. 2010.
67. Jacob S. Nicht beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika. In: Häring H-UG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel K. H.; Mehnert H., editor. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6 ed: Georg Thieme Verlag KG; 2011. p. 181-91.
68. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes care*. 2012;35 Suppl 1:S4-S10.
69. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S5-13.