

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.07.2015

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	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

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	20
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aminosäuresequenz von Insulin degludec [6]	7
Abbildung 2: Hypothese der Depotbildung von Insulin degludec (adaptiert nach [5])	8
Abbildung 3: Variabilität unter Insulin degludec und Insulin glargin (adaptiert nach [9])	8
Abbildung 4: Konsistent geringere intraindividuelle Variabilität im zeitlichen Verlauf unter Insulin degludec (adaptiert nach [9])	9
Abbildung 5: Aminosäuresequenz von Liraglutid. In blau sind die Unterschiede zum humanen GLP-1 Molekül gezeigt (Grafik von Novo Nordisk nach Daten von [16]).....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve
CV%	Intraindividueller Variationskoeffizient
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
GIR	Glucose-Infusionsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HOMA-B	Homeostasis model assessment for beta-cell function
LAR	Long-acting release
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orale Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter 2
SSt	Steady State
Zn ²⁺	Zink

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Insulin degludec/Liraglutid
Handelsname:	Xultophy®
ATC-Code:	A10AE56
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
- ^a	EU/1/14/947/001	100 Einheiten Insulin degludec und 3,6 mg Liraglutid jeweils pro ml Lösung	1 Fertigpens à 3 ml Lösung
- ^b	EU/1/14/947/002	100 Einheiten Insulin degludec und 3,6 mg Liraglutid jeweils pro ml Lösung	3 Fertigpens à 3 ml Lösung
10941554 (Klinikpackung: 10941583)	EU/1/14/947/003	100 Einheiten Insulin degludec und 3,6 mg Liraglutid jeweils pro ml Lösung	5 Fertigpens à 3 ml Lösung
10941608 ^c	EU/1/14/947/004	100 Einheiten Insulin degludec und 3,6 mg Liraglutid jeweils pro ml Lösung	10 (2x5) Fertigpens à 3 ml Lösung
Quelle: [1] bzw. Novo Nordisk-interne Datenbank ^a : Musterpackung ohne PZN ^b : bis auf Weiteres nicht vermarktet, daher ohne PZN ^c : noch nicht vermarktet; Datum der Vermarktung für diese Packung zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht festgelegt			

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.

Diabetes mellitus Typ-2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch Hyperglykämie und eine periphere Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion der Inselzellen des Pankreas charakterisiert ist. Die Funktionsstörung der Alpha- und Betazellen des Pankreas, sowie die Reduktion der Inselzellmasse verursachen die verminderte Insulinsekretion und die damit assoziierten Hyperglykämien [2].

Bei Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy[®]) handelt es sich um eine sogenannte „Fixed-Ratio-Kombination“ bestehend aus dem Basalinsulin Insulin degludec und dem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Analogon Liraglutid.

Insulin degludec

Mit der Gabe von Insulin wird ein Insulinmangel korrigiert. „Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber“ [3, 4].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Insulin degludec bindet an den humanen Insulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie humanes Insulin [3, 4].

Insulin degludec wurde im Vergleich zu Humaninsulin modifiziert. An der Position B30 wurde die Aminosäure Threonin entfernt und an Position B29 (Lysin) mithilfe von Glutaminsäure als Linker eine C16-Fettsäurekette hinzugefügt [5] (siehe Abbildung 1).

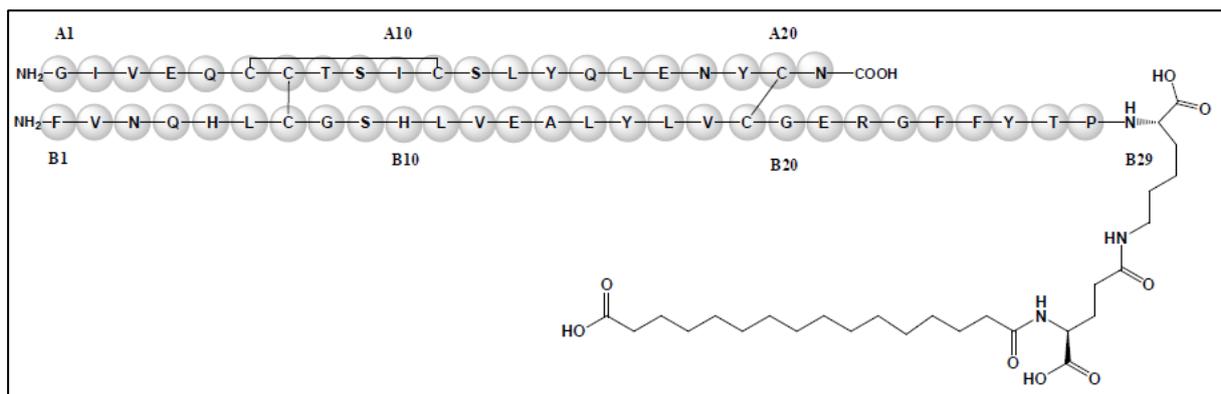


Abbildung 1: Aminosäuresequenz von Insulin degludec [6]

Nach Injektion ermöglicht diese Struktur die Bildung stabiler und löslicher Multihexamere, die ein Insulindepot im subkutanen Gewebe bilden. Insulin degludec-Monomere lösen sich graduell von den Multihexameren ab, was zu einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von Insulin degludec in den Blutkreislauf führt (siehe Abbildung 2) [3-5].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

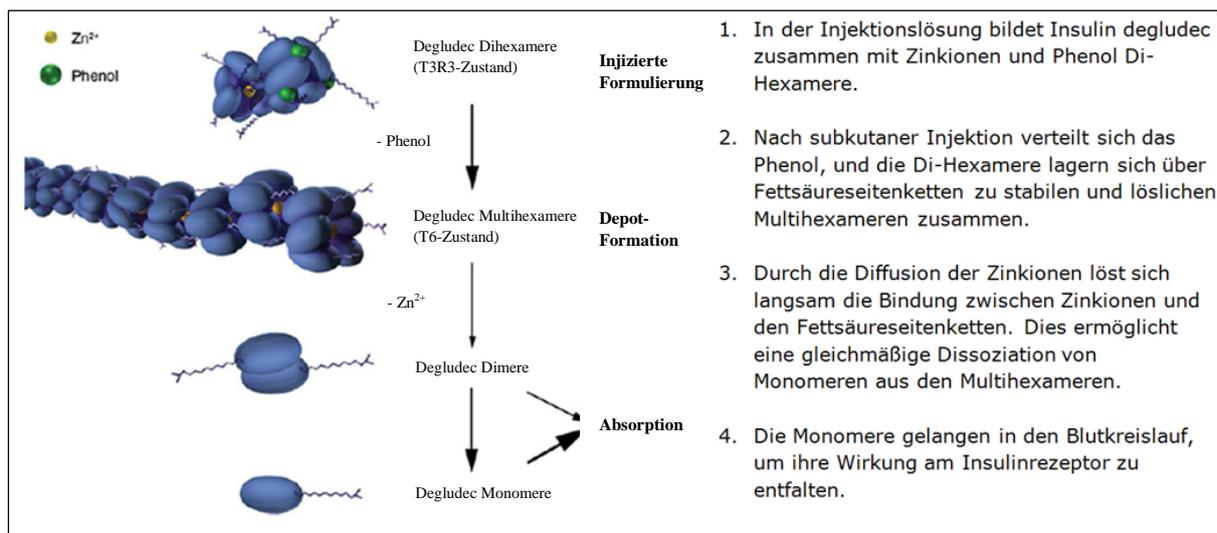


Abbildung 2: Hypothese der Depotbildung von Insulin degludec (adaptiert nach [5])

Aufgrund der gleichmäßigen Abgabe von Monomeren hat Insulin degludec eine langsame, gleichbleibende Resorption, die ein flaches und stabiles Glucose senkendes Wirkprofil über die Dauer von 24 Stunden bietet. Die Wirkdauer von Insulin degludec liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich. Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion von Insulin degludec wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt und liegt unabhängig von der Dosis bei etwa 25 Stunden. Insulin degludec hat somit eine deutlich längere Halbwertszeit als alle anderen derzeit auf dem Markt befindlichen Insulinanaloga [3, 4, 7, 8].

„Der Steady State wird nach zwei bis drei Tagen der Anwendung erreicht.“ Im Steady State zeigte Insulin degludec über einen Zeitraum von 24 Stunden eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten für die blutzuckersenkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin [3, 4] (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4).

Endpunkt	IDeg (CV%)	IGlar (CV%)	p-Wert
$AUC_{GIR,0-24h,SSt}$	20	82	$p < 0,0001$
$AUC_{GIR,2-24h,SSt}$	22	92	$p < 0,0001$
$GIR_{max,SSt}$	18	60	$p < 0,0001$

Angegeben sind die Mittelwerte von 27 Insulin glargin- bzw. 25 Insulin degludec-Patienten
 CV%: intraindividueller Variationskoeffizient
 AUC: Fläche unter der Kurve; $AUC_{GIR,0-24h}$: metabolischer Gesamteffekt
 GIR: Glucose-Infusionsrate
 GIR_{max} : maximale GIR
 $AUC_{GIR,2-24h}$: metabolischer Effekt in den 22 Stunden des Clamps
 SSt: Steady State

Abbildung 3: Variabilität unter Insulin degludec und Insulin glargin (adaptiert nach [9])

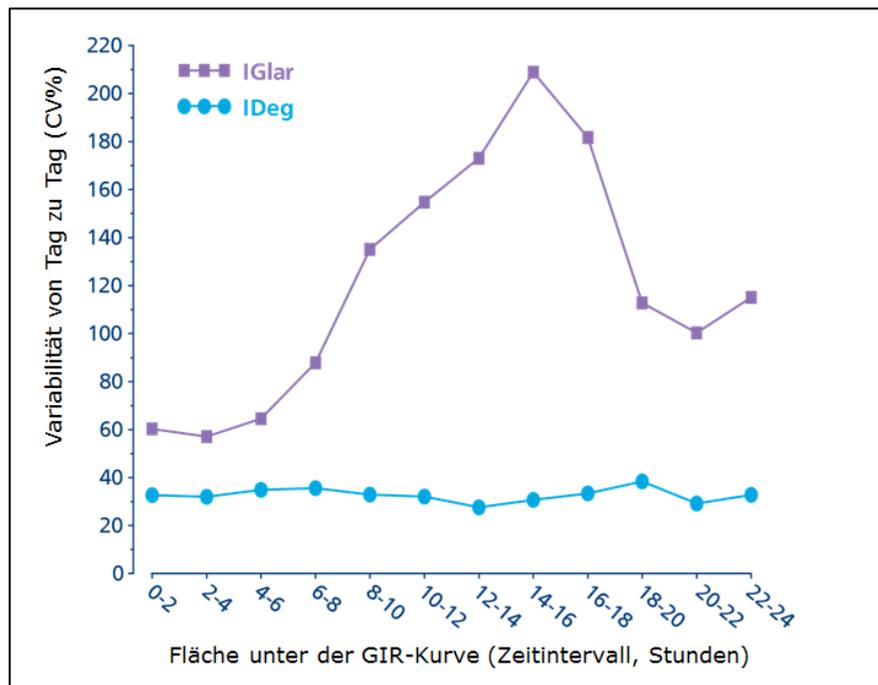


Abbildung 4: Konsistent geringere intraindividuelle Variabilität im zeitlichen Verlauf unter Insulin degludec (adaptiert nach [9])

„Der Abbau von Insulin degludec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Die gebildeten Metaboliten sind inaktiv.“ [3, 4, 8]

Eine Insulintherapie birgt das Risiko einer unerwünschten Gewichtszunahme [10]. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin in der Vergleichsgruppe bezüglich der Änderung des Körpergewichts dokumentiert [6].

In den Zulassungsstudien waren die Mehrheit der beobachteten unerwünschten Ereignisse ohne Kausalzusammenhang zur Therapie und von leichter bis moderater Intensität [8]. Hypoglykämie wurde als sehr häufige therapiebezogene Nebenwirkung beobachtet [3, 4]. Es zeigten sich komparative Vorteile von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich einer bedeutsamen, klinisch relevanten Reduktion von Hypoglykämien [11, 12] sowie einer verbesserten Lebensqualität [13].

Zusammenfassend zeigt Insulin degludec dieselbe pharmakologische Wirkung wie Humaninsulin bei einer deutlich längeren Halbwertszeit als die anderen derzeit auf dem Markt befindlichen Basalinsulinanaloge. Es zeigten sich komparative Vorteile von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich einer bedeutsamen, klinisch relevanten Reduktion von Hypoglykämien sowie einer verbesserten Lebensqualität.

Liraglutid

Liraglutid ist ein GLP-1 Analogon mit einer besonders hohen Ähnlichkeit zum humanen GLP-1 Hormon (Aminosäuren-Sequenzhomologie von 97 %). Das Hormon GLP-1 zählt zusammen mit dem Glucose-dependent insulinotropic peptide, auch Gastric inhibitory polypeptide (GIP) genannt, zu den sogenannten Inkretinen. Inkretine sind Darmhormone, welche blutzuckerabhängig eine verstärkte Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse bewirken. GLP-1 wird als Antwort auf die Nahrungsaufnahme aus dem Dünndarm freigesetzt und bindet an die GLP-1 Rezeptoren der Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Hierdurch wird abhängig vom aktuellen Blutzuckerspiegel die Insulinausschüttung stimuliert [14, 15].

Humanes GLP-1 wird durch die u.a. im Gefäßendothel vorkommende Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) schnell inaktiviert, so dass das therapeutische Potenzial bei Diabetes mellitus Typ 2 mit humanem GLP-1 nicht gegeben ist. Die hierzu notwendige höhere Stabilität gegenüber DPP-IV weisen synthetisch/gentechnisch hergestellte GLP-1 Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid auf. Das Liraglutidmolekül unterscheidet sich vom humanen GLP-1 durch Austausch einer Aminosäure (Lysin gegen Arginin) an Position 34 und Anfügung einer C16-Fettsäurekette an die Position 26 (siehe Abbildung 5) [16, 17].

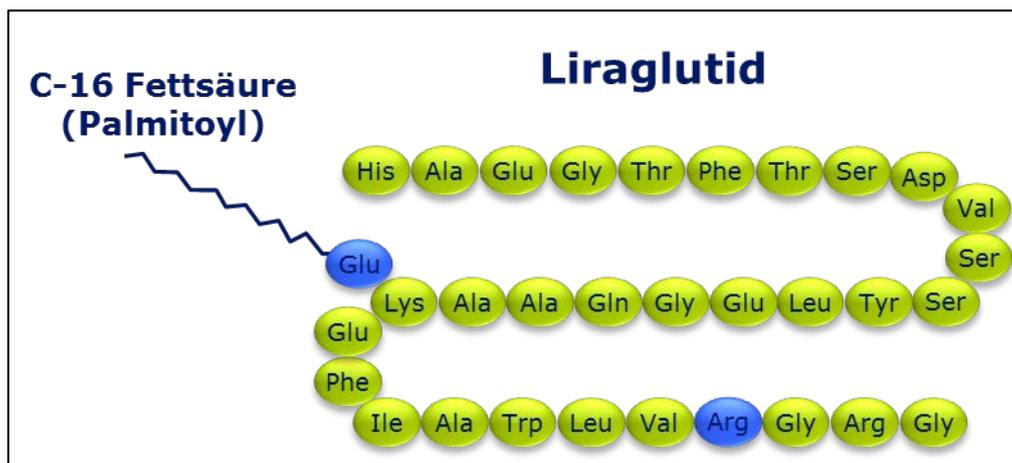


Abbildung 5: Aminosäuresequenz von Liraglutid. In blau sind die Unterschiede zum humanen GLP-1 Molekül gezeigt (Grafik von Novo Nordisk nach Daten von [16])

Durch diese Molekülveränderung kommt es zur Selbstassoziation von Liraglutidmolekülen, was zu einer langsamen Resorption nach subkutaner Injektion führt. Außerdem wird Liraglutid im Blut an das Transportprotein Albumin gebunden. Dadurch erlangt Liraglutid eine höhere Stabilität gegenüber der DPP-IV und der neutralen Endopeptidase als humanes GLP-1. Aufgrund dieser Eigenschaften weist Liraglutid nach einer subkutanen Injektion eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 13 Stunden auf und bietet bei 1-mal täglicher Gabe stabile Wirkspiegel über 24 Stunden [18, 19].

„Die Wirkung von Liraglutid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1 Rezeptoren vermittelt, was zu einer Zunahme von zyklischem Adenosinmonophosphat [...] führt“ [18]. Dies endet in einer Aktivierung unterschiedlicher intrazellulärer Signalwege, die nachfolgend beschriebene Effekte von Liraglutid hervorruft.

Liraglutid stimuliert glucoseabhängig die Insulinausschüttung, „während es gleichzeitig – ebenfalls glucoseabhängig – eine unangemessen hohe Sekretion“ von Glucagon (dem Gegenspieler des Insulins) senkt. „Folglich wird bei hohem Blutzuckerspiegel die Sekretion von Insulin stimuliert und die von Glucagon gehemmt. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens einher [18].

„Während einer Hypoglykämie verringert Liraglutid dagegen die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion.“ Diese glucoseabhängige Wirkung von Liraglutid führt dazu, dass „in der Studie, in der Liraglutid als Monotherapie angewendet wurde, keine schwere Hypoglykämie beobachtet wurde. Schwere Hypoglykämien können gelegentlich auftreten und wurden hauptsächlich beobachtet, wenn Liraglutid mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wurde. Bei Anwendung von Liraglutid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika als Sulfonylharnstoffen wurden sehr wenige Hypoglykämien beobachtet.“ [18]. Generell ist das Risiko für Hypoglykämien in Kombination mit Metformin gering und war vergleichbar zu Placebo [20].

Liraglutid hat einen positiven Einfluss auf die Betazell-Funktion und könnte somit das Potenzial haben, der Krankheitsprogression entgegenzuwirken [20, 21]. Die fortschreitende Abnahme der Betazell-Funktion spielt eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Progredienz des Diabetes mellitus Typ 2. Der für die Anfangsphase der Erkrankung typische relative Insulinmangel geht mit dem Untergang der Betazellen in den absoluten Insulinmangel über [22].

Die United Kingdom Prospective Diabetes-Studie zeigte, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine um etwa 50 % verminderte Funktion der Betazellen aufwiesen. Die Betazell-Funktion verschlechterte sich im Krankheitsverlauf weiter [22]. Die jährliche Rate der Verminderung der Betazell-Funktion (gemessen mittels homeostasis model assessment for beta-cell function (HOMA-B)) war am größten unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen (6,1 %), gefolgt von Metformin (3,1 %) und Rosiglitazon (2,0 %) [23].

Der positive Effekt von Liraglutid auf die Betazell-Funktion wurde anhand von Messungen des HOMA-B und des Verhältnisses von Proinsulin zu Insulin nachgewiesen. „Nach 52-wöchiger Behandlung mit Liraglutid wurde bei einer Subgruppe von Patienten mit Typ 2 Diabetes (n = 29) eine Verbesserung von erster und zweiter Phase der Insulinausschüttung nachgewiesen“ [18].

In einer 2009 veröffentlichten Meta-Analyse wurde gezeigt, dass Patienten mit höheren HOMA-B Ausgangswerten den besten Effekt auf die Betazell-Funktion unter Liraglutid

hatten. Eine frühe Therapie mit Liraglutid könnte daher zu einem längeren Erhalt der Betazellen führen und folglich die Progredienz der Erkrankung verzögern [24].

„Liraglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch Mechanismen, die ein schwächeres Hungergefühl und geringere Energieaufnahme mit sich bringen.“ [18].

Liraglutid reguliert die Motilität im Gastrointestinaltrakt und bewirkt eine leicht verlangsamte Entleerung des Magens, was mit dem Mechanismus der Blutzuckersenkung einhergeht [18, 25].

In klinischen Studien wurde unter Liraglutid neben den oben beschriebenen positiven Effekten auf den Glucosehaushalt, die Betazell-Funktion und das Körpergewicht eine Senkung des systolischen Blutdrucks beobachtet [20, 21]. Insbesondere die Verminderung des systolischen Blutdrucks kann zur Verringerung des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beitragen [26].

Zusammenfassend zeigt Liraglutid aufgrund seines Wirkmechanismus und seiner Pharmakodynamik eine gute und nachhaltige blutzuckersenkende Wirkung. Das Risiko für Hypoglykämien ist in Kombination mit Metformin gering und vergleichbar mit Placebo. Liraglutid führt zu einem schwächeren Hungergefühl und somit zu einer geringeren Energieaufnahme, was sich positiv auf die Gewichtsentwicklung auswirken kann. Des Weiteren wird unter einer Liraglutid-Therapie eine Senkung des systolischen Blutdrucks beobachtet, was zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos beitragen kann. Aufgrund seiner positiven Wirkung auf die Betazell-Funktion hat Liraglutid das Potenzial, der Progression des Diabetes mellitus Typ 2 entgegenzuwirken.

Insulin degludec/Liraglutid

Insulin degludec/Liraglutid stellt ein Kombinationsarzneimittel aus Insulin degludec und Liraglutid dar, welche einander ergänzende Wirkmechanismen für die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle besitzen [1].

Die Verabreichung von Insulin degludec/Liraglutid erfolgt in sogenannten Dosisschritten. Ein Dosisschritt enthält die fixe Kombination aus 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid [1].

Insulin degludec/Liraglutid weist ein stabiles pharmakodynamisches Profil auf. Die Wirkdauer von Insulin degludec/Liraglutid leitet sich von der Wirkdauer der Einzelkomponenten Insulin degludec und Liraglutid ab. Dies gestattet eine 1x tägliche Verabreichung von Insulin degludec/Liraglutid zu einer beliebigen Tageszeit mit oder ohne Nahrungsaufnahme, vorzugsweise aber jeden Tag zur gleichen Tageszeit. Insulin degludec/Liraglutid verbessert die Blutzuckereinstellung durch die anhaltende Absenkung des Nüchternplasmaglucose- und des postprandialen Glucosespiegels nach allen Mahlzeiten [1].

Zusammenfassend vereint die Fixkombination aus Insulin degludec und Liraglutid die Eigenschaften eines Basalinsulins und die eines GLP-1 Analogons in sich ergänzender

Weise: Während beide Komponenten additiv eine verbesserte Senkung des Werts des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) im Vergleich zu einer Therapie entweder mit Insulin degludec oder Liraglutid herbeiführen, bei einer gleichzeitig geringeren Rate an Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin degludec, wirkt sich die Liraglutid-Komponente positiv auf die Gewichtsentwicklung aus. Neben den genannten wirkstoffbezogenen Eigenschaften bedeutet die 1x tägliche Verabreichung der Fixkombination an Stelle der getrennten Verabreichung der beiden Einzelkomponenten eine vereinfachte Handhabung für den Patienten und lässt damit eine erhöhte Therapietreue erwarten.

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.

Weitere Antidiabetika

Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) kommen für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 neben Insulinen und GLP-1 Rezeptor-Agonisten verschiedene orale Antidiabetika (OAD) in Betracht (Metformin, Alpha-Glucosidase Inhibitoren, Glitazone, Natrium-Glucose-Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe, Glinide und DPP-IV Inhibitoren). Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen prinzipiell Kriterien wie Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte, Eignung des Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z.B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung, individuelle Wirkung und Verträglichkeit, Patientenpräferenzen und Patientensicherheit zu berücksichtigen [10].

Insulin

Durch die Gabe von Insulin wird ein Insulinmangel korrigiert. In Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik entfalten Insuline unterschiedlich schnell ihre Wirkung [27]. Die wesentlichsten Zielorgane des Insulins sind Leber, Muskulatur, Fettgewebe und Niere sowie das Gehirn (Appetitregulation). An den Zielzellen der peripheren Organe wirkt Insulin über den Insulinrezeptor und eine nachgeschaltete Signalkaskade. Das zelluläre Wirkspektrum des Insulins reicht von der Förderung der Glucoseaufnahme, Glycogensynthese, DNA-Synthese, Aminosäureaufnahme, Proteinsynthese, Fettsäurensynthese und des transmembranösen Ionentransports bis hin zur Hemmung der Gluconeogenese, Lipolyse und Apoptose. In der Summe ergibt sich eine starke anabole Wirkung [27].

Insulin ist das älteste und effektivste Medikament zur Glucosesenkung. Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit OAD das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen

OAD bestehen. Eine Insulintherapie birgt jedoch das Risiko von Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme [10].

Heute werden fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloga angewandt. Sie lassen sich in Gruppen einordnen, die sich hinsichtlich ihrer Wirkungskinetik unterscheiden. Zur Gruppe der Humaninsuline gehören die kurz wirkenden Humaninsuline und die Verzögerungsinsuline (Neutrales Protamin Hagedorn (NPH)-Insuline). Zur Gruppe der Insulinanaloga zählen die kurz wirkenden Insulinanaloga (Insulin lispro [28], Insulin aspart [29] und Insulin glulisin [30]) sowie die lang wirkenden Insulinanaloga (Insulin glargin [31], Insulin detemir [32] und Insulin degludec [3, 4]). Des Weiteren stehen Mischinsuline (z. B. Insulin aspart/Insulin aspart-Protamin-Kristalle [33], Insulin human/Isophan (NPH) Insulin human [34]) zur Verfügung [10].

Insulin degludec, als Bestandteil der Fixkombination von Insulin degludec/Liraglutid, ist ein lang wirkendes Insulinanalogon zur 1x täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung. Insulin degludec führt zu denselben pharmakologischen Effekten wie Humaninsulin. Gegenüber Insulin glargin zeigt Insulin degludec eine bedeutsame, klinisch relevante Reduktion von Hypoglykämien und eine verbesserte Lebensqualität. Als weiterer Bestandteil der Fixkombination wirkt Liraglutid im Gegensatz zu Insulin glucoseabhängig und reduziert ebenfalls das Risiko für Hypoglykämien. Die Liraglutid-Komponente bewirkt zudem eine Verringerung des Hungergefühls und eine geringere Energieaufnahme und wirkt somit einer, unter einer Insulintherapie häufigen, Gewichtszunahme entgegen.

GLP-1 Rezeptor-Agonisten

GLP-1 Rezeptor-Agonisten senken aufgrund ihrer ähnlichen Struktur zum humanen GLP-1 die Plasmaglucose, indem sie als GLP-1 die glucoseabhängige Insulinsekretion und Insulinbildung fördern und die Glucagonfreisetzung hemmen. Zusätzlich wird die Magenentleerung verzögert und im Hypothalamus eine Stimulation des Sättigungsgefühls bewirkt [10].

Die Plasmaglucose senkende Wirkung und die Verminderung des HbA_{1c}-Werts ist für die GLP-1 Rezeptor-Agonisten in klinischen Studien gezeigt worden. Eine Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten kann mit einem Gewichtsverlust einhergehen. Bei einer Behandlung mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten häufig auftretende unerwünschte Ereignisse sind u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. GLP-1 Rezeptor-Agonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko [10].

In Deutschland zugelassene GLP-1 Rezeptor-Agonisten sind Liraglutid, Exenatid, Exenatid long-acting release (LAR), Lixisenatid (mittlerweile nicht mehr in Deutschland erhältlich), Albiglutid und Dulaglutid. Sie sind in Kombination mit anderen Antidiabetika zugelassen, wobei sich der Zulassungsstatus zwischen den einzelnen GLP-1 Rezeptor-Agonisten unterscheidet. Albiglutid und Dulaglutid haben zusätzlich die Zulassung in der Monotherapie, wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist [18, 35-39]. Dulaglutid kann zudem in der Kombination mit kurz wirksamen Insulin angewendet

werden [39]. Für Exenatid wurde ein Therapiehinweis veröffentlicht, der aus wirtschaftlichen Gründen die Verordnung einschränkt [40].

Die Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid korrigiert durch den Insulin degludec-Bestandteil den Insulinmangel, während die komplementäre Anwendung eines GLP-1 Rezeptor-Agonisten eine endogene glucoseabhängige Insulinsekretion und Insulinbildung fördert. Durch die Anwendung der zu titrierenden Fixkombination sind zudem weniger für GLP-1 Rezeptor-Agonisten typische gastrointestinale Nebenwirkungen zu erwarten. Das in der Fixkombination enthaltene GLP-1 Analogon Liraglutid zeichnet sich außerdem durch eine höhere Aminosäure-Sequenzhomologie zum humanen GLP-1 sowie durch eine stärkere Absenkung von HbA_{1c}- und Nüchternblutzuckerwerten aus (gegenüber Exenatid, Lixisenatid und Albiglutid) [41-44].

Metformin

Metformin wird als Basistherapie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Versagen lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Plasmaglucoosesenkung und zur Senkung des kardiovaskulären Risikos als Therapie der ersten Wahl empfohlen [10].

„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“ [45].

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen: der Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glycogenolyse, der Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung sowie der Verzögerung der intestinalen Glucoseabsorption [45].

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glycogensynthese durch seine Wirkung auf die Glycogensynthase und erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glucose. Zusätzlich zu seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel zeigt Metformin eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel und führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein niedriger Dichte (LDL)-Cholesterins und der Triglyzeride [45].

Im Gegensatz zu Metformin, das die Insulinresistenz vermindert, korrigiert die Insulin degludec-Komponente der Insulin degludec/Liraglutid-Fixkombination einen Insulinmangel. Das in der Fixkombination enthaltene Liraglutid verhält sich komplementär zu den unterschiedlichen Effekten von Metformin.

Alpha-Glucosidase Inhibitoren

Die Wirkung der Alpha-Glucosidase Inhibitoren Acarbose und Miglitol beruht auf der Inhibition der Kohlenhydrat spaltenden Enzyme des Magen-Darm-Traktes [10]. Dies führt zu einer dosisabhängigen Verzögerung der Verdauung der Kohlenhydrate. Dadurch wird

insbesondere die aus Kohlenhydraten stammende Glucose langsamer frei und anschließend langsamer ins Blut aufgenommen [46]. Auf diese Weise vermindert Acarbose den Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten. Aufgrund der verzögerten Kohlenhydratresorption wird ebenso eine kompensatorische postprandiale Hyperinsulinämie vermieden. Aufgrund des Wirkmechanismus tritt bei Behandlung mit Acarbose sehr häufig Flatulenz auf [46].

Das in der Fixkombination von Insulin degludec/Liraglutid enthaltene Insulin degludec korrigiert einen Insulinmangel, während das ebenfalls enthaltene Liraglutid die Insulinsekretion zusätzlich fördert. Der Wirkmechanismus der Fixkombination unterscheidet sich somit grundsätzlich von der durch die Alpha-Glucosidase Inhibitoren hervorgerufenen verzögerten Verdauung von Kohlenhydraten.

Glitazone

Glitazone (Thiazolidindione) wirken als Liganden des Kernrezeptors „Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma“ und aktivieren so die Transkription von Genen, die am Glucose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sie erhöhen die Insulinempfindlichkeit („Insulinsensitizer“) in Muskel, Fettgewebe und Leber [10].

Pioglitazon reduziert die Glucoseproduktion in der Leber und steigert die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz [47].

Rosiglitazon darf aufgrund seines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses seit dem 01.11.2010 nicht mehr vertrieben werden [48]. Bedingt durch die möglichen Risiken in Form von Myokardinfarkten und häufig auftretenden Frakturen sind Glitazone in Deutschland seit 2011 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig [49, 50].

Die Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid zeichnet sich durch einen anderen im Vergleich zu Glitazonen therapeutischen Ansatz aus: während Glitazone die Insulinresistenz vermindern, korrigiert die Insulin degludec-Komponente der Fixkombination einen Insulinmangel. Die Liraglutid-Komponente zielt im Vergleich zu Glitazonen auf einen anderen Zielrezeptor und beeinflusst andere Signalwege.

SGLT-2 Inhibitoren

Dapagliflozin, Canagliflozin (mittlerweile nicht mehr in Deutschland erhältlich) und Empagliflozin sind SGLT-2 Inhibitoren und wirken antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glucosereabsorption [10].

SGLT-2 wird selektiv primär in der Niere exprimiert und ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Trotz vorhandener Hyperglykämie bei Diabetes mellitus Typ 2 wird die filtrierte Glucose weiterhin reabsorbiert. SGLT-2 Inhibitoren verbessern sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasmaglucoosespiegel, indem sie die renale Glucosereabsorption senken und so die Ausscheidung der Glucose mit dem Urin bewirken.

Sie hemmen nicht die endogene Gluconeogenese als Reaktion auf eine Hypoglykämie und wirken unabhängig von Insulinsekretion und -wirkung [51, 52].

Der Wirkmechanismus der SGLT-2 Inhibitoren unterscheidet sich somit grundlegend von dem der Komponenten der Insulin degludec/Liraglutid-Fixkombination. Insulin degludec korrigiert einen Insulinmangel während Liraglutid glucoseabhängig die Insulinsekretion fördert. Im Gegensatz dazu hemmen SGLT-2 Inhibitoren die renale Glucosereabsorption.

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepid, Gliquidon) stimulieren die Insulinsekretion („betazytrotrope Wirkung“) durch Blockade der Adenosintriphosphat (ATP)-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellen [10].

Bei sehr hohen Blutzuckerkonzentrationen, unter denen die Sekretionsstimulierung der Glucose maximal ist, ist nicht mehr mit einer starken zusätzlichen Insulinfreisetzung durch Glibenclamid zu rechnen. Eine Hemmung der Glucagon-Freisetzung aus den Alphazellen des Pankreas und extrapankreatische Wirkungen sind beschrieben (Vermehrung der Insulinrezeptoren, Zunahme der Insulinempfindlichkeit peripherer Gewebe). Häufig bei Glibenclamid auftretende unerwünschte Ereignisse sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme [53].

Glinide (Repaglinid und Nateglinid) sind nicht von den Sulfonylharnstoffen abgeleitete betazytrotrope Substanzen. Sie bewirken ebenso einen Verschluss der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazelle. Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer [10].

Das in der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid enthaltene Insulin degludec gleicht einen Insulinmangel aus, während die Liraglutid-Komponente die glucoseabhängige Insulinsekretion und die Insulinbildung fördert. Im Gegensatz dazu stimulieren Sulfonylharnstoffe und Glinide glucoseunabhängig die Freisetzung von Insulin in den Betazellen, was die gehäuften Hypoglykämien erklärt.

DPP-IV Inhibitoren

Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin (Linagliptin und Vildagliptin derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar) sind DPP-IV Inhibitoren (Gliptine). Die blutzuckersenkende Wirkung der Gliptine „erfolgt durch Hemmung des enzymatischen Abbaus der Inkretinhormone GLP-1 und GIP, deren Funktion u. a. darin besteht, Synthese und Abgabe von Insulin glucoseabhängig zu stimulieren und die Ausschüttung von Glucagon zu hemmen“ [10, 54].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Hyperglykämie führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu einer Reduzierung des HbA_{1c}-Wertes und niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten. Bei den Patienten unter Sitagliptin kam es zu ähnlichen Veränderungen des Ausgangsgewichts wie unter Plazebo. Die Inzidenz von

Hypoglykämien bei den Patienten unter Sitagliptin war ebenfalls der unter Plazebo ähnlich [54].

Häufig bei DPP-IV Inhibitoren auftretende unerwünschte Ereignisse sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Infektionen [10, 54, 55].

Insulin degludec unterscheidet sich in seiner Wirkweise deutlich von DPP-IV Inhibitoren, es gleicht einen Insulinmangel aus. Insulin degludec war Sitagliptin im Direktvergleich bei der Senkung des HbA_{1c}-Wertes statistisch signifikant überlegen [56].

Die Liraglutid-Komponente fördert die glucoseabhängige Insulinsekretion und die Insulinbildung aufgrund der erreichten pharmakologischen GLP-1 Spiegel. Ein direkter Vergleich von Liraglutid mit Sitagliptin zeigte eine signifikante Überlegenheit von Liraglutid bezüglich HbA_{1c}- und Gewichtsreduktion [57].

Zwar haben die DPP-IV Inhibitoren mit den regulatorischen Peptiden (GLP-1 und GIP) Angriffsziele in dem gleichen Regelkreisgefüge wie das in der betrachteten Fixkombination enthaltene Liraglutid, dennoch unterscheiden sich die Wirkmechanismen wesentlich. Liraglutid ist ein GLP-1 Analogon, das an den GLP-1 Rezeptor bindet und diesen direkt aktiviert. DPP-IV Inhibitoren wirken indirekt, indem sie den Abbau von endogenen regulatorischen Peptiden, insbesondere GLP-1, hemmen und nur durch den resultierenden Konzentrationsanstieg deren Wirkung verstärken. Das in der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid enthaltene Insulin degludec korrigiert einen Insulinmangel und unterscheidet sich somit grundlegend vom Wirkmechanismus der DPP-IV Inhibitoren.

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Die derzeit vorhandenen Antidiabetika führen zu einer Blutzuckerabsenkung indem sie:

- einen Insulinmangel ausgleichen (Insulin),
- die Glucoseproduktion in der Leber unterdrücken (Metformin, Insulin),
- die Insulinsensitivität und/oder die periphere Glucoseaufnahme verbessern (Metformin, Glitazone und Insulin),
- die Insulinsekretion erhöhen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, GLP-1 Rezeptor-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren),
- die Verdauung und Aufnahme von Kohlenhydraten im Darm verzögern (Alpha-Glucosidase Inhibitoren),
- den Abbau von körpereigenem GLP-1 und GIP durch die Hemmung des Enzyms DPP-IV verringern und damit deren Wirkung verlängern (DPP-IV Inhibitoren),

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- den renalen SGLT-2 hemmen und somit zu einer verstärkten Glucoseausscheidung führen (SGLT-2 Inhibitoren),
- oder direkt die GLP-1 Rezeptoren stimulieren (durch die Gabe von GLP-1 Rezeptor-Agonisten).

Von allen blutzuckersenkenden Medikamenten hat Insulin den stärksten Effekt. Die Insulin degludec-Komponente der betrachteten Fixkombination zeichnet sich im Vergleich zu anderen am Markt erhältlichen lang wirkenden Insulinen durch ein flacheres und stabileres Wirkprofil aus und hat eine Wirkdauer von mehr als 42 Stunden im therapeutischen Dosierungsbereich. Das in der Fixkombination enthaltene GLP-1 Analogon Liraglutid weist gegenüber humanem GLP-1 eine deutlich längere Eliminationshalbwertszeit auf. Es fördert glucoseabhängig die Insulinsekretion und hemmt gleichzeitig – ebenfalls glucoseabhängig – eine unangemessen hohe Sekretion von Glucagon, wodurch weniger Hypoglykämien als bei alleiniger Anwendung von Insulin zu erwarten sind. Die Liraglutid-Komponente reduziert außerdem den Insulinbedarf. Hierdurch wird zum einen das Hypoglykämierisiko weiter gesenkt und zum anderen die Therapietreue gefördert. Durch eine Verringerung des Hungergefühls und eine geringere Energieaufnahme kann sich die Liraglutid-Komponente außerdem positiv auf die Gewichtsentwicklung auswirken.

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
Xultophy [®] wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel (...) in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten (...) den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.	nein	25.06.2015	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Laut Zulassung ergibt sich somit eine dritte zu betrachtende Patientengruppe bzw. ein weiteres zu betrachtendes Anwendungsgebiet. Dieses Anwendungsgebiet B „wenn eine orale antidiabetische Therapie in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht“ wird im vorliegenden Dossier betrachtet.

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation von Insulin degludec/Liraglutid [1] entnommen.

Der von der EMA veröffentlichte European Public Assessment Report (EPAR) mit detaillierten Angaben zur Zulassung [58] sowie weitere Informationen zur Zulassung sind über die Internetseite der EMA verfügbar (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Xultophy [®] wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.	18.09.2014

Aus diesem Anwendungsgebiet ergeben sich zwei zu betrachtende Patientengruppen, die im bereits eingereichten Dossier zu Xultophy[®] betrachtet wurden:

Xultophy[®] wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet,

A1: wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht

A2: wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

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

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation (Stand September 2014 bzw. vor Indikationserweiterung) von Insulin degludec/Liraglutid [59] entnommen.

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.

Abschnitt 2.1

Die administrativen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden internen Datenbanken von Novo Nordisk entnommen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Beschreibungen der Wirkmechanismen entstammen den entsprechenden Fachinformationen, Fachpublikationen, der NVL sowie einem aktuellen Lehrbuch zu Diabetes. Eine gesonderte systematische Recherche wurde hierzu nicht durchgeführt.

Abschnitt 2.2

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet bzw. zu dem in dieser Nutzenbewertung dargestellten Anwendungsgebiet B entstammen der Fachinformation zu Insulin degludec/Liraglutid.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Xultophy[®] (Stand: Juni 2015). 2015.
2. Kellerer M, Häring HU. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 73-84.
3. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba[®] - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: April 2015). 2015.
4. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba[®] - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: April 2015). 2015.
5. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical research*. 2012;29(8):2104-14.
6. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report. Tresiba. International non-proprietary name: insulin degludec. Procedure No. EMEA/H/C/002498. 2012. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf. Aufgerufen am: 12.08.2014.

7. Rendell M. Insulin degludec: a long-acting modern insulin analogue with a predictable pharmacokinetic/pharmacodynamic profile. *Drugs of today*. 2013;49(6):387-97.
8. Keating GM. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2013;73(6):575-93.
9. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(9):859-64. Epub 2012/05/19.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. 2014. Adresse: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf. Aufgerufen am: 16.01.2015.
11. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(2):175-84.
12. European Medicines Agency (EMA). Tresiba - Summary of opinion (initial authorisation). 2012. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002498/WC500134060.pdf. Aufgerufen am: 09.05.2014.
13. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36(R)) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(2):226-32.
14. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*. 2007;87(4):1409-39. Epub 2007/10/12.
15. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;113(3):546-93.

16. Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *European journal of internal medicine*. 2014;25(5):407-14. Epub 2014/04/04.
17. Jacob S. Adipositas und Typ-2-Diabetes, Positive Gewichtseffekte der neuen GLP-1-Mimetika. *Adipositas Spektrum*. 2008;4(2):10-5.
18. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: März 2015). 2015.
19. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(5):1187-94. Epub 2004/04/28.
20. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes care*. 2009;32(1):84-90.
21. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes care*. 2009;32(7):1224-30.
22. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995;44(11):1249-58.
23. 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.
24. Matthews DR, Falahati A, Toft AD, Meier J. Liraglutide improves glycemic control significantly more than glimepiride in patients with higher baseline beta-cell function. *Diabetes*. 2009;58(Suppl. 1):A531 (abstract 2064-PO).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Gallwitz B, Joost H, Klein H, Matthaer S. Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. In: Häring H, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. S. 167-80.
26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2013;34(28):2159-219.
27. Bretzel R. Behandlung mit Insulin. In: Häring H, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. S. 192-211.
28. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Humalog[®] (Stand: April 2014). 2014.
29. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoRapid[®] (Stand: Januar 2015). 2015.
30. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Apidra[®] 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: November 2013). 2013.
31. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus[®] - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Dezember 2013). 2013.
32. Novo Nordisk. Fachinformation Levemir[®] (Stand: Mai 2015). 2015.
33. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoMix[®] 30 (Stand: Juli 2014). 2014.
34. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Actraphane[®] (Stand: Juni 2014). 2014.
35. AstraZeneca AB. Fachinformation Byetta[®] (Stand: Januar 2015). 2015.
36. AstraZeneca AB. Fachinformation Bydureon[®] 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (Stand: Januar 2015). 2015.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

37. Sanofi-aventis groupe. Fachinformation Lyxumia® 20 Mikrogramm Injektionslösung (Stand: September 2013). 2013.
38. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Eperzan® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Eperzan® 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Dezember 2014). 2014.
39. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: November 2014). 2014.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide. Vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008. BAnz 2008; Nr. 181: 4261. 2008. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.
41. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014;2(4):289-97. Epub 2014/04/08.
42. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet. 2013;381(9861):117-24. Epub 2012/11/13.
43. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet. 2009;374(9683):39-47.
44. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Mery A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. Diabetes, obesity & metabolism. 2013;15(7):642-9.
45. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: Dezember 2014). 2014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

46. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Glucobay® - 50 mg (Tabletten)/100 mg (Tabletten) (Stand: Oktober 2014). 2014.
47. Takeda Pharma GmbH. Fachinformation Actos® 45 mg Tabletten (Stand: Juni 2014). 2014.
48. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rosiglitazon: Das BfArM ordnet Vertriebeinstellung an. 2010. Adresse: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/mitteil2010/pm11-2010.html>. Aufgerufen am: 04.11.2014.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. (Stand 17. Juni 2010). 2010. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 06.05.2014.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung. G-BA schließt Glinide und Glitazone zur Diabetes-Therapie von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV aus. 2010. Adresse: <http://www.g-ba.de/downloads/34-215-342/18-2010-06-17-NB-Glinide%20und%20Glitazone.pdf>. Aufgerufen am: 04.11.2013.
51. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten / Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2014). 2014.
52. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® 10 mg Filmtabletten (Stand: Dezember 2014). 2014.
53. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Euglucon® N (Stand: Juni 2014). 2014.
54. MSD. Fachinformation Januvia® (Stand: März 2015). 2015.
55. AstraZeneca AB. Fachinformation Onglyza® - 2,5 mg Filmtabletten/5 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2014). 2014.
56. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjoth TV, et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- uncontrolled on oral antidiabetic agents. Diabetes, obesity & metabolism. 2013;15(8):760-6.
57. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet. 2010;375(9724):1447-56.
58. European Medicines Agency (EMA). Xultophy. EPAR - Public assessment report. 2014. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf. Aufgerufen am: 12.06.2015.
59. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Xultophy® (Stand: September 2014). 2014.