

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Linagliptin (Trajenta[®])

Boehringer Ingelheim International GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.08.2012

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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

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	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	13

Abbildungsverzeichnis

Nicht zutreffend

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EC	<i>Enzyme Commission</i>
EU	Europäische Union
GIP	<i>Glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>
GLP-1	<i>Glukagon-like-peptide-1</i>
OAD	Orale Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Linagliptin
Markenname:	Trajenta[®]
ATC-Code:	A10BH05

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
9213849	EU/1/11/707/004	5 mg	30 Filmtabletten
9213855	EU/1/11/707/006	5 mg	60 Filmtabletten
9213861	EU/1/11/707/010	5 mg	100 Filmtabletten
9213878	EU/1/11/707/011	5 mg	120 Filmtabletten

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.

Linagliptin gehört zu einer neuen Klasse oraler Antidiabetika (OAD), die das Enzym DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4, EC 3.4.14.5) hemmen. DPP-4 ist ein geschwindigkeitsbestimmendes Schlüsselenzym für den Abbau der Inkretinhormone *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) und *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). GLP-1 und GIP haben Plasmahalbwertszeiten von lediglich 1-2 Minuten bzw. 4 Minuten [1]. Durch DPP-4-Hemmung werden die endogenen Konzentrationen dieser Peptide erhöht und damit deren Wirkung, insbesondere die des GLP-1, verstärkt [2]. GLP-1 stimuliert nur unter Hyperglykämiebedingungen die Insulinsekretion der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse und hemmt die Glukagonsekretion der Alphazellen, was eine Reduktion der hepatischen Glukosebildung und -ausschüttung bewirkt. Somit ist die Blutzuckersenkung durch DPP-4-Inhibitoren auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen [3]. Hinsichtlich des molekularen Mechanismus wird davon ausgegangen, dass der in der Plasmamembran gelegene GLP-1-Rezeptor nach GLP-1-Bindung über die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat eine Aktivierung des Kalziumkanals bewirkt. Der resultierende Kalziuminflux fördert die Anlagerung und Fusion von insulinhaltigen Vesikeln an die Plasmamembran und die Insulinabgabe [1]. Ein zusätzlicher positiver Effekt von Linagliptin besteht in einer verbesserten Betazellfunktion [4]. Unter Linagliptin besteht kein substanzspezifisches Hypoglykämierisiko. In klinischen Studien kam es nur bei Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien [5]. Linagliptin bindet selektiv an DPP-4 und weist *in-vitro* eine ≥ 10.000 fache Selektivität für DPP-4 gegenüber DPP-8 oder DPP-9 auf [5, 6].

In Deutschland sind derzeit neben Linagliptin drei DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin) zugelassen [7-9]. Allen DPP-4-Inhibitoren ist der Wirkmechanismus einer verlängerten Lebensdauer von GLP-1 und GIP und der daraus resultierenden Senkung des Blutzuckers gemeinsam.

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen zeigten, dass Linagliptin eine geringere halbmaximale DPP-4-Hemmkonzentration im Vergleich zu Sita-, Vilda- und Saxagliptin aufweist [6]. Hinzu kommt die bereits zuvor genannte sehr hohe Selektivität von Linagliptin für DPP-4. Zudem hat Linagliptin eine lange terminale Halbwertszeit, wodurch im Gegensatz zu Vildagliptin eine einmal tägliche Einnahme auch bei eingeschränkter Nierenfunktion möglich ist [5, 10].

Ein weiterer Unterschied zwischen den einzelnen DPP-4-Inhibitoren besteht in der Metabolisierung und Ausscheidung. Linagliptin und Sitagliptin werden zum Großteil unverändert ausgeschieden. Eine Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz ist für Linagliptin für alle Stadien der Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Sitagliptin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht [7]. Vildagliptin und Saxagliptin unterliegen dagegen einer hepatischen Metabolisierung, weshalb Saxagliptin bei mäßiger Leberinsuffizienz mit Vorsicht und bei schwerer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden soll [11]. Vildagliptin soll bei aktuellem oder früherem Vorliegen einer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden [10]. Die Ausscheidung von Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin erfolgt überwiegend über den Urin (75-87%), während Linagliptin überwiegend über den Stuhl und nur zu 5% über den Urin ausgeschieden wird. Deshalb kann Linagliptin im Gegensatz zu den anderen DPP-4-Inhibitoren ohne Dosisanpassung bei Patienten mit mittlerer bis stark eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden [5, 7, 10, 11].

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.

Nachfolgend wird auf die Wirkmechanismen anderer zugelassener Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe und Glinide, Glitazone, Alpha-Glucosidase-Hemmer, GLP-1-Agonisten, Insulin) eingegangen, ehe eine kurze abschließende Zusammenfassung/Gegenüberstellung der verschiedenen Wirkmechanismen folgt.

Metformin

Metformin verbessert die basale und postprandiale Blutzuckereinstellung durch Senkung der Glukosebildung durch Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber, eine Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur sowie einer Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption [12]. Auf molekularer Ebene sind diese Wirkungen teilweise auf eine Erhöhung der Transportkapazität der membranständigen Glukosetransporter und eine Stimulation der intrazellulären Glykogensynthese zurückzuführen. Die Insulinsekretion der

Betazellen wird hingegen durch Metformin nicht gesteigert. Weiterhin führt Metformin zu einer Verbesserung des Lipidprofils, einer Reduktion der freien Fettsäuren und der Lipidoxidationsrate [2, 12]. Ausgeschieden wird Metformin in unveränderter Form mit dem Urin, weshalb es bei Störung der Nierenfunktion (*Kreatinin-Clearance* < 60 ml / min) nicht verabreicht werden soll. Sehr häufige bzw. häufige Nebenwirkungen von Metformin bestehen in gastrointestinalen Symptomen. Eine sehr seltene, aber lebensbedrohende Nebenwirkung stellt das Auftreten von Laktatazidose dar [12].

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe (z.B. Glimepirid und Glibenclamid) und Glinide (Nateglinid, Repaglinid) stimulieren die Sekretion von Insulin durch einen substanzspezifischen Hemmechanismus der ATP-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen. Infolgedessen kommt es zur Öffnung von Kalziumkanälen. Die dadurch ins Zellinnere gelangenden Kalziumionen fördern die Anlagerung und Fusion der insulinhaltigen Vesikel an die Plasmamembran und die Sekretion des Insulins [13-15]. Dieser beta-zytotrope Effekt tritt dosisabhängig sowohl bei Hyper- als auch bei Normo- und Hypoglykämie ein [3]. Aufgrund der Glukosespiegel-unabhängigen Wirkweise kommt es häufig zum Auftreten von Hypoglykämien [14-17]. Weitere gelegentliche bis häufige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen und Durchfall) [14, 15, 17]. Sulfonylharnstoffe und Glinide werden metabolisiert und vorwiegend über die Galle (Repaglinid), zu gleichen Teilen über Galle und Harn (Glibenclamid) oder überwiegend mit dem Harn (Glimepirid, Nateglinid) ausgeschieden [14-17], weshalb sie mit Ausnahme von Repaglinid nicht für Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion indiziert sind.

Glitazone

Pioglitazon bindet an den im Zellkern befindlichen *Peroxisome Proliferator activated Receptor-γ* und seine Wirkung ist vermutlich auf die Aktivierung verschiedener Gene zurückzuführen. Die Anwendung von Pioglitazon führt im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen. Weiterhin kommt es zu einer Reduktion der Glukoseproduktion in der Leber [18]. Eine Steigerung der Insulinsekretion erfolgt nicht. Häufige Nebenwirkungen von Pioglitazon sind Infektionen der oberen Atemwege, Hypästhesie, Sehstörungen und Knochenbrüche. Pioglitazon wird in der Leber metabolisiert und über Fäzes und Urin ausgeschieden [18].

Alpha-Glucosidase-Hemmer

Alpha-Glucosidase-Hemmer sind Enzymhemmer, die die Aufspaltung von Di-, Oligo- und Polysacchariden in Monosaccharide im Darm vermindert. Da nur Monosaccharide leicht aus dem Darm aufgenommen werden und ins Blut gelangen können, verzögert sich die Aufnahme der Glukose deutlich und ein Teil der mit der Nahrung aufgenommenen Mehrfachzucker

verbleibt im Darm. Der postprandiale Blutzuckeranstieg und die Menge der aufgenommenen Glukose werden hierdurch reduziert. Alpha-Glucosidase-Hemmer bewirken keine Stimulation der Insulinsekretion der Betazellen [2, 19, 20]. Als Folge des Wirkmechanismus treten als Nebenwirkungen Flatulenz (sehr häufig), Durchfall und gastrointestinale sowie abdominale Schmerzen (häufig bis sehr häufig) und Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen und Leberenzymanstieg (gelegentlich bis häufig) auf. Acarbose wird zu 51% über den Stuhl ausgeschieden, während Miglitol fast vollständig über die Nieren ausgeschieden wird [19, 20].

GLP-1-Agonisten (Inkretin-Mimetika)

Inkretin-Mimetika sind Peptide, die an den Rezeptor für *Glucagon-like-peptide-1* binden und ihn aktivieren. Wie bereits oben im Zusammenhang mit den DPP-4-Inhibitoren beschrieben, entfalten auch GLP-1-Agonisten ihre Wirkung über zyklisches Adenosinmonophosphat und intrazelluläre Signalkaskaden, an deren Ende die glukoseabhängige Förderung der Insulinsekretion der Betazellen steht. Gleichzeitig hemmen auch die GLP-1-Agonisten die Glukagonsekretion. Weitere positive Effekte der GLP-1-Agonisten bestehen in einem verminderten Hungergefühl und einer verlangsamten Magenentleerung, mit der eine verlangsamte Glukoseresorption einhergeht [21-23]. Durch diese Effekte kommt es sowohl postprandial als auch im nüchternen Zustand zu einer Blutzuckersenkung. Die bei den zugelassenen Kombinationstherapien der GLP-1-Agonisten mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder/und Glitazonen im Vergleich zu Placebo vermehrt auftretenden Hypoglykämien werden aufgrund der Glukoseabhängigkeit der Insulinfreisetzung durch GLP-1-Agonisten vor allem diesen OAD bzw. einem additiven Effekt zugeschrieben.

Gemeinsam ist den GLP-1-Agonisten (Exenatide und Liraglutid) das sehr häufige Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) [21-23]. Die Ausscheidung von Exenatide erfolgt über glomeruläre Filtration mit nachfolgender Proteolyse [21, 22]. Liraglutid wird in große Proteine metabolisiert; ein Haupteliminationsweg wurde jedoch nicht identifiziert [23].

Insulin

In Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik senken Insuline unterschiedlich schnell den Blutzucker [24]. Die Dosierung erfolgt aufgrund der individuellen Stoffwechselsituation und Lebensweise der Patienten. Der Patient muss angewiesen werden, die verordnete Insulinmenge, den Abstand von Injektionen und Einnahme von Mahlzeit, Diätvorschriften und tägliche körperliche Aktivität gewissenhaft einzuhalten und nicht eigenmächtig zu verändern [25]. Die Patienten, die ihre Therapieregime selbst steuern, müssen eine aufwändige standardisierte Schulung durch eigens dafür ausgebildetes Personal erhalten [2]. Alle Insuline wirken unabhängig von der Blutzuckerkonzentration und bergen damit ein hohes Risiko für Hypoglykämien [25].

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Die derzeit zugelassenen OAD führen zu einer Blutzuckersenkung indem sie die Insulinsensitivität erhöhen (Metformin, Glitazone), die Insulinsekretion steigern (Sulfonylharnstoffe, Glinide), den Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden und damit die Resorption von Glukose reduzieren (Alpha-Glucosidase-Hemmer) oder die Lebensdauer von körpereigenem GLP-1 und GIP erhöhen durch die Inaktivierung der sie abbauenden DPP-4-Enzyme (DPP-4-Inhibitoren). Alternativ zu den genannten OAD können kurz- oder langwirksame GLP-1-Agonisten zum Einsatz kommen, die in Abhängigkeit von der Blutzuckerkonzentration die Insulinsekretion fördern und gleichzeitig die Glukagonsekretion hemmen.

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Trajenta[®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. <p>als Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. • in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. 	24. August 2011	A
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-	-
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, entsprechen dem Wortlaut der Fachinformation von Trajenta[®] [5].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Argentinien [26]	Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) indiziert, um die Blutzuckerkontrolle in Verbindung mit Diät und Bewegung zu verbessern, als Monotherapie oder als <i>Add-on</i> -Therapie zu Metformin, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidindionen oder Metformin plus Sulfonylharnstoffen.	26.10.2011	A
Australien [27]	Trajenta [®] ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Verbindung mit Diät und Bewegung, als <i>Add-on</i> -Therapie zu Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Sulfonylharnstoff und Metformin.	21.10.2011	A
Bosnien und Herzegowina	Offizielle Übersetzung liegt noch nicht vor.	30.03.2012	A
Brasilien [28]	Wie Argentinien	04.07.2011	A
Chile [29]	Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) indiziert, um die Blutzuckerkontrolle in Verbindung mit Diät und Bewegung zu verbessern, als Monotherapie oder als <i>Add-on</i> -Therapie zu Metformin, Sulfonylharnstoffen, Pioglitazon oder Metformin plus Sulfonylharnstoffen.	21.09.2011	A
Ecuador	Offizielle Übersetzung liegt noch nicht vor.	22.05.2012	A
Europäische Union (einschließlich der Staaten des europäischen Wirtschaftsraumes Island, Norwegen und Liechtenstein) [30]	Trajenta [®] ist bei erwachsenen Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: als Monotherapie • bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. als Kombinationstherapie • in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. • in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.	24.08.2011	A
Honduras	Offizielle Übersetzung liegt noch nicht vor.	07.06.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Indien [31]	<p>Monotherapie und Kombinationstherapie: Bei erwachsenen Patienten mit T2DM ergänzend zu Diät und Bewegung, zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <p>Wichtige Anwendungsbeschränkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> darf nicht bei Patienten mit Diabetes Typ 1 oder für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. <p>wurde nicht in Kombination mit Insulin untersucht.</p>	07.05.2012	A
Indonesien [32]	Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) indiziert, um die Blutzuckerkontrolle in Verbindung mit Diät und Bewegung zu verbessern, als Monotherapie oder als <i>Add-on</i> -Therapie zu Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Metformin plus Sulfonylharnstoffen.	28.12.2011	A
Japan [33]	T2DM (das Arzneimittel sollte nur angewendet werden, wenn weder Diät noch Bewegung wirksam sind)	01.07.2011	A
Kanada [34]	<p>TRAJENTA® (Linagliptin) ist bei erwachsenen Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert.</p> <p>Monotherapie Zusammen mit Diät und Bewegung bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.</p> <p>Kombinationstherapie In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus Metformin alleine keine ausreichende Blutzuckerkontrolle bieten. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus einem Sulfonylharnstoff alleine keine ausreichende Blutzuckerkontrolle bieten. In Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus Metformin und einem Sulfonylharnstoff keine ausreichende Blutzuckerkontrolle bieten.</p>	28.07.2011	A
Kasachstan	Offizielle Übersetzung liegt noch nicht vor.	10.04.2012	A
Kolumbien [35]	Wie Argentinien	28.10.2011	A
Kroatien [36]	Wie Europäische Union	05.04.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Kuwait [37]	Monotherapie und Kombinationstherapie: TRAJENTA® Tabletten sind bei erwachsenen Patienten mit T2DM ergänzend zu Diät und Bewegung, zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert.	28.12.2011	A
Malaysia [38]	Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) indiziert, um die Blutzuckerkontrolle in Verbindung mit Diät und Bewegung zu verbessern, als Monotherapie oder als <i>Add-on</i> -Therapie zu Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Metformin plus Sulfonylharnstoffen.	26.04.2012	A
Mexico [39]	Wie Argentinien	29.06.2011	A
Neuseeland [40]	Wie Europäische Union	07.06.2012	A
Paraguay	Offizielle Übersetzung liegt noch nicht vor.	18.04.2012	A
Philippinen [41]	Wie Argentinien	28.02.2012	A
Russland [42]	Typ 2 Diabetes mellitus: <ul style="list-style-type: none"> als Monotherapie bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. als Zweierkombinationstherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Thiazolidinedionen, wenn Diät und Bewegung sowie eine Monotherapie mit diesen Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. als Dreierkombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. 	12.01.2012	A
Schweiz [43]	Linagliptin ist als Monotherapie in Verbindung mit Diät und Bewegung bei erwachsenen Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert. Linagliptin kann mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidindionen oder Sulfonylharnstoff plus Metformin kombiniert werden bei Patienten, bei denen diese alleine keine ausreichende Blutzuckerkontrolle bieten.	08.03.2012	A
Singapur [44]	Linagliptin ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Verbindung mit Diät und Bewegung, als Monotherapie oder <i>Add-on</i> -Therapie zu Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Sulfonylharnstoff und Metformin	08.02.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Südkorea [45]	Linagliptin ist bei Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Verbindung mit Diät und Bewegung indiziert. 1. Als Monotherapie oder 2. Als <i>Add-on</i> zu Metformin oder Sulfonylharnstoffen, wenn diese alleine keine ausreichende Blutzuckerkontrolle bieten. 3. Als <i>Add-on</i> zu Metformin plus Sulfonylharnstoffen, wenn Metformin plus Sulfonylharnstoffe keine ausreichende Blutzuckerkontrolle bieten.	14.09.2011	A
Taiwan [46]	Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) (TRAJENTA [®] wurde als Monotherapie und als Kombinationstherapie mit Metformin, Glimperid und Pioglitazon untersucht.) Wichtige Anwendungsbeschränkungen: TRAJENTA [®] darf nicht bei Patienten mit Diabetes Typ 1 oder für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden, da es unter diesen Bedingungen nicht wirken würde. TRAJENTA [®] wurde nicht in Kombination mit Insulin untersucht.	15.11.2011	A
Uruguay [26]	Wie Argentinien	26.09.2011	A
USA [47]	Monotherapie und Kombinationstherapie: TRADJENTA [®] Tabletten sind bei erwachsenen Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, zusätzlich zu Diät und Bewegung, indiziert [siehe klinische Studien (14.1)]. [14.1 Monotherapie; 14.2 Kombinationstherapie: Kombinationstherapie mit Metformin; Kombinationstherapie mit Pioglitazon; Kombination mit Sulfonylharnstoffen; Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff]	02.05.2011	A
Weißrussland [48]	Wie Argentinien	05.01.2012	A

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Der internationale Zulassungsstatus wurde anhand von Fachinformationen, die Boehringer Ingelheim vorliegen, ermittelt [5, 26-48]. Der Stand des internationalen Zulassungsstatus ist vom 12.07.2012.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel, die Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und die Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier beziehen, wurden der Fachinformation von Trajenta[®] entnommen [5].

Die Informationen zur Erstzulassung der DPP-4-Inhibitoren wurden der Fachinformation von Sitagliptin sowie den Angaben auf der Internetseite der *European Medicines Agency* zur Zulassung von Vildagliptin und Saxagliptin entnommen [7-9].

Die Informationen zur Beschreibung der Unterschiede im Wirkmechanismus von Linagliptin und anderer in Deutschland bereits zugelassener Arzneimittel wurden den Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel [7, 10-23, 25], der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [2], einem aktuellen und umfangreichen Lehrbuch zu Diabetes [3, 24], zwei in einschlägigen Fachzeitschriften identifizierten Publikationen [1, 4] und einer im Hause Boehringer Ingelheim verfassten und publizierten Beschreibung zum Thema Linagliptin [6] entnommen.

Der internationale Zulassungsstatus wurde anhand von Produktinformationen, die Boehringer Ingelheim vorliegen [27-48] oder dem *Periodic Safety Update Report* [26] ermittelt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Zettl H, Schubert-Zsilavec M, Steinhilber D. Medicinal Chemistry of Incretin Mimetics and DPP-4 Inhibitors. *ChemMedChem*. 2010;5(2):179-85.
- [2] Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*. 2009;4:32-64.
- [3] Gallwitz B, Joost HG, Klein H, Matthaer S. Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. In: Häring HU, Gallwitz B, Mueller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart 2011. S. 167-80.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [4] Scott LJ. Linagliptin: in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2011;71(5):611-24.
- [5] Boehringer Ingelheim. Fachinformation Trajenta. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 26.07.2012).
- [6] Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M. (R)-8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a Novel Xanthine-Based Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Has a Superior Potency and Longer Duration of Action Compared with Other Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;325(1):175-82.
- [7] European Medicines Agency. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Sitagliptin (Januvia). 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf (abgerufen am: 12.04.2012).
- [8] European Medicines Agency. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vildagliptin (Galvus). 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf (abgerufen am: 12.04.2012).
- [9] European Medicines Agency. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Saxagliptin (Onglyza). 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf (abgerufen am: 12.04.2012).
- [10] Novartis Pharma. Fachinformation Galvus. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [11] AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Onglyza. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [12] Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage. 2010. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [13] Teva GmbH. Fachinformation Glimepirid-Teva. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [14] Novo Nordisk. Fachinformation NovoNorm. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 03.08.2012).
- [15] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Starlix. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [16] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [17] STADAPharm GmbH. Fachinformation Glibenclamid STADA. 2010. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [18] Takeda Pharma GmbH. Fachinformation Actos. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [19] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Diastabol. 2010. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [20] Bayer Vital GmbH. Fachinformation Glucobay. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [21] Eli Lilly Nederland B V. Fachinformation Bydureon. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [22] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Byetta. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [23] Novo Nordisk. Fachinformation Victoza. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [24] Bretzel RG. Behandlung mit Insulin. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart 2011. S. 192-211.
- [25] Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Huminsulin. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 02.08.2012).
- [26] Boehringer Ingelheim. Periodic Safety Update Report (Dokumentnummer U11-2811-01). Data on file. 2011.
- [27] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta© - Australien (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [28] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trayenta - Brasilien (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [29] Boehringer Ingelheim. Zulassungsbescheid für Trayenta - Chile (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [30] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta - Europäische Union (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [31] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta® - Neuseeland (Stand 12.07.2012). Data on file. 2012.
- [32] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta© - Indonesien (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2010.
- [33] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trazenta© - Japan (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2011.
- [34] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta© - Kanada (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [35] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta© - Kolumbien (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2011.
- [36] Boehringer Ingelheim. Zulassungsbescheid für Trajenta - Kroatien (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [37] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta© - Kuwait (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2011.
- [38] Boehringer Ingelheim. Zulassungsdukumentation für Trajenta™ - Indien (Stand 12.07.2012). Data on file. 2012.
- [39] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta© - Mexico (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [40] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta® - Malaysia (Stand 12.07.2012). Data on file. 2012.
- [41] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta© - Philippinen (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [42] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta - Russland (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [43] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta© - Schweiz (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [44] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta© - Singapur (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [45] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für TrajentaTM - Südkorea (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [46] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta[©] - Taiwan (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.
- [47] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Tradjenta - U.S. (Stand: Mai 2011). Data on file. 2011.
- [48] Boehringer Ingelheim. Produktinformation für Trajenta[©] - Weißrussland (Stand: 12.04.2012). Data on file. 2012.