

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Saxagliptin (Onglyza[®] 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und
AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene
Anwendungsgebiete

Stand: 06.03.2012

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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EEIG	European Economic Interest Grouping
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
INN	International Nonproprietary Name
OAD	Orale Antidiabetika
PPAR-gamma	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma
PZN	Pharmazentralnummer

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:	Saxagliptin
Markenname:	Onglyza®
ATC-Code:	A10BH03

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
1753693	EU / 1 / 09 / 545 / 006	5 mg	28 Filmtabletten
1754037	EU / 1 / 09 / 545 / 006	5 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
1753799	EU / 1 / 09 / 545 / 008	5 mg	98 Filmtabletten
1754072	EU / 1 / 09 / 545 / 012	2,5 mg	28 Filmtabletten
1795042	EU / 1 / 09 / 545 / 012	2,5 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
1774821	EU / 1 / 09 / 545 / 013	2,5 mg	98 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.

Die aktive Substanz in Onglyza ist Saxagliptin (International Nonproprietary Name (INN)). Saxagliptin ist ein hoch potenter, selektiver, reversibler, kompetitiver oral verfügbarer Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide hemmt. Dadurch wird die Plasmakonzentration dieser Hormone erhöht, was zu einer glukoseabhängigen Stimulation der Insulinsekretion sowie einer Hemmung der Glukagonsekretion im Pankreas führt. Die Sensitivität der glukoseabhängigen Beta-Zellen wird erhöht. Infolgedessen steigt die Insulin- und C-Peptid-Konzentration an. Die antihyperglykämische Wirksamkeit von Saxagliptin beruht auf der Senkung von Nüchtern-Blutzuckerwerten und postprandialen Glukosekonzentration. Es kommt zudem zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c (glykiertes Hämoglobin)-Werts.

Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013).

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.

Bei den oralen Antidiabetika (OAD) kann zwischen nicht-beta-zytotrop wirkenden OAD (Metformin, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone), beta-zytotrop wirkenden Medikamenten (Sulfonylharnstoffe, Sulfonylharnstoff-Analoga) und den DPP-4-Inhibitoren unterschieden werden (Matthaei et al., 2009).

Beim Wirkstoff Metformin handelt es sich um ein Biguanid, dessen Wirkmechanismus auf der Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, der Verminderung der intestinalen Glukoseresorption und der Verbesserung der Insulinsensitivität durch erhöhte periphere Glukoseaufnahme und -verwertung beruht. Durch die Einnahme von Metformin kommt es zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c-Wertes ohne Steigerung der Insulinsekretion, sodass es nicht zu Hypoglykämien und nicht zur Gewichtszunahme kommt. Selten führt Metformin zu Laktatazidosen. Diese verlaufen jedoch zu einem hohen Prozentsatz letal. Metformin verursacht zudem häufig reversible gastrointestinale Nebenwirkungen und kann auch Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen hervorrufen. Kontraindikationen sind unter anderem Niereninsuffizienz und diabetische Ketoazidose (AkdÄ, 2009).

Alpha-Glukosidasehemmer (in Deutschland sind Acarbose und Miglitol erhältlich) sind Enzyminhibitoren, die die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden im Darm verhindern, und somit die Glukoseaufnahme ins Blut reduzieren (Matthaei et al., 2009). Durch mehrere Untersuchungen wurde gezeigt, dass Acarbose neben der postprandialen Hyperglykämie auch Nüchtern-Blutzuckerwerte und den HbA1c-Wert reduziert. Diese antihyperglykämische Wirkung ist jedoch geringer als die der Sulfonylharnstoffe (Van de Laar FA, 2005). Ernsthafte Nebenwirkungen bei der Therapie mit Alpha-Glukosidasehemmern werden selten beobachtet, jedoch treten gerade bei Therapiebeginn gastrointestinale Beschwerden in Form von Flatulenzen und Bauchkrämpfen auf, was zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen kann (AkdÄ, 2009). In Deutschland hat allerdings die Verordnung von

Alpha-Glukosidasehemmern seit 1996 kontinuierlich abgenommen. Sie spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Mengel K., 2011).

Glitazone (Rosiglitazon, Pioglitazon) sind selektive Agonisten des Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma (PPAR-gamma) und aktivieren die Transkription von Genen, die am Glukose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sie erhöhen die Insulinempfindlichkeit in Muskel, Fettgewebe und Leber, reduzieren das intraabdominale Fett, steigern die Glukoseaufnahme und Glykogensynthese bei gleichzeitiger Senkung des Insulinspiegels und der hepatischen Glukoseproduktion (AkdÄ, 2009). Da die möglichen Risiken in Form von Myokardinfarkten sowie Frakturen bei der Therapie mit dieser Wirkstoffklasse überwiegen, sind Glitazone in Deutschland seit 2011 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig (G-BA, 2010). Zudem hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 23. September 2010 angeordnet, dass Arzneimittel mit dem Wirkstoff Rosiglitazon in Deutschland ab dem 01. November 2010 nicht mehr vertrieben werden dürfen (BfArM, 2010).

Beta-zytotrop wirkende OAD (Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga) stimulieren die Sekretion von Insulin durch Hemmung der Adenosintriphosphat (ATP)-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen des Pankreas (Zimmerman, 1997; Matthaei et al., 2009). Eine noch vorhandene Funktionsfähigkeit des Inselorgans ist daher Voraussetzung für die Anwendung. Der HbA1c-Wert wird durch die Einnahme gesenkt. Es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie und Gewichtszunahme im Vergleich zu anderen OAD (AkdÄ, 2009; Gallwitz und Haring, 2010).

Neben den OAD gibt es injizierbare Therapieformen. Hierzu gehören die Inkretin Mimetika (GLP-1-Agonisten, Exenatide) und Insulin. Das Peptid Exenatid wirkt aufgrund seiner analogen Struktur zum humanen GLP-1 blutzuckersenkend. Es stimuliert die Abgabe von Insulin und hemmt den Abbau von Glukagon. Es konnte gezeigt werden, dass Exenatide den HbA1c-Wert senken und das Körpergewicht reduzieren. Allerdings treten bei 50% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und Diarrhö auf (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Durch die Gabe von Insulin wird die Insulinkonzentration im Blut erhöht, wodurch die Insulinresistenz überwunden werden kann. Die Glukoseaufnahme nach der Mahlzeit wird gefördert und die Glukosetoxizität vermindert. Insulin korrigiert auch andere Stoffwechselstörungen, wie z. B. die erhöhte Lipolyse und hat einen günstigen Effekt auf die Blutfette und das Gerinnungssystem. Allerdings birgt Insulin das Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
<u>Add-on-Kombinationstherapie</u> Onglyza [®] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:		
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01. Oktober 2009	A
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01. Oktober 2009	B
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Metformin geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01. Oktober 2009	nicht zutreffend*
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	22. November 2011	C
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	18. Februar 2013	D
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>* Dieses Anwendungsgebiet wird im Dossier nicht dargestellt, da Glitazone nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der GKV verordnungsfähig sind. Eine Dossievorlage ist gemäß G-BA Beratungsgespräch für diese Kombination nicht erforderlich.</p>		

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens sprach sich das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) am 25.06.2009 für die Erteilung einer Zulassung für Onglyza aus. Am 01.10.2009 erteilte die Europäische Kommission dem Antragsteller Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Onglyza in der Europäischen Union (European Medicines Agency, 2009a). Zudem erteilte die Europäische Kommission am 22.11.2011 die Zulassung für die Indikationserweiterung „Add-on-Kombinationsbehandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin)“ (European Medicines Agency, 2011a) und am 18.02.2013 für die Indikationserweiterung als „Dreifachkombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff“ (European Commission, 2013; European Medicines Agency, 2013).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Onglyza in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten (European Medicines Agency, 2009b; European Medicines Agency, 2011b; European Medicines Agency, 2012; European Medicines Agency, 2013). Dieser sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente sind online auf der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) veröffentlicht.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Nicht zutreffend

2.2.3 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.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Vereinigte Staaten von Amerika	Monotherapie und Kombinationstherapie Onglyza (Saxagliptin) ist indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusammen mit einer Diät und Bewegung in verschiedenen klinischen Szenarien (siehe Abschnitt klinische Studien).	31. Juli 2009	A, B, C
China	Monotherapie Onglyza ist indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusammen mit einer Diät und Bewegung. Kombinationstherapie Onglyza ist indiziert in Kombination mit Metformin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus, wenn Metformin allein, mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	05. Mai 2011	A
Mexiko	Monotherapie Onglyza ist indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zusammen mit einer Diät und Bewegung. Kombinationstherapie Add-on Kombination Onglyza ist indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit Metformin, einem Thiazolidindion, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn der Einzelwirkstoff allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den	07. Sep. 2009	A, B, C

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	<p>Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Initiale Kombination</p> <p>Onglyza ist indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als initiale Kombination mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung, wenn eine duale Saxagliptin- und Metformin-Therapie geeignet ist.</p>		
Kanada	<p>Kombination mit Metformin:</p> <p>Onglyza (Saxagliptin) ist indiziert in Kombination mit Metformin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, wenn Metformin allein, mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe klinische Studien).</p> <p>Kombination mit einem Sulfonylharnstoff:</p> <p>Onglyza ist indiziert in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, wenn ein Sulfonylharnstoff allein, mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe klinische Studien).</p> <p>Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin):</p> <p>Onglyza ist indiziert in Kombination mit Mischinsulin oder langwirksamen Insulin/Intermediärinsulin (mit oder ohne Metformin), zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, wenn ein Mischinsulin oder langwirksames Insulin / Intermediärinsulin (mit oder ohne Metformin) allein, mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>	Sep. 2009	A, B, C
Indien	<p>Monotherapie und Kombinationstherapie:</p> <p>Onglyza ist indiziert in Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus (siehe klinische Studien).</p>	26. Okt. 2009	A, B
Brasilien	<p>Monotherapie und Kombinationstherapie</p> <p>Onglyza ist indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusammen mit einer Diät und Bewegung in verschiedenen klinischen Szenarien.</p>	16. Nov. 2009	A, B, C

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	Onglyza sollte in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) angewendet werden, wenn die Monotherapie in Kombination mit Diät und Bewegung zu einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle führt.		
Schweiz	<p>Monotherapie Onglyza ist indiziert bei Typ-2-Diabetes, wenn der Blutzucker durch Diät und verstärkte physische Aktivität unzureichend kontrolliert wird.</p> <p>Add-on Kombinationstherapie Onglyza in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder mit einem Thiazolidindion ist indiziert bei Typ-2-Diabetes, wenn der Blutzucker durch eine der Monotherapien zusammen mit Diät und verstärkter physischer Aktivität unzureichend kontrolliert wird.</p>	05. Feb. 2010	A, B
Türkei	<p>Add-on Kombinationstherapie Bei unzureichender Blutzuckerkontrolle durch den Einzelwirkstoff zusammen mit Diät und Bewegung ist Onglyza in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.</p> <p>Insulin-Kombinationstherapie In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Therapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker unzureichend kontrolliert.</p> <p>Initiale Kombinationstherapie Wenn eine Therapie mit Metformin und Onglyza angezeigt sind, ist Onglyza indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit Metformin als initiale Kombinationstherapie, parallel zu Diät und Bewegung.</p>	22. Feb. 2010	A, B, C
Russland	<p>Indikation bei Typ-2-Diabetes zusammen mit Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monotherapie - initiale Kombinationsbehandlung mit Metformin - Add-on Behandlung zu vorher als Einzelwirkstoff verabreichten Metformin, Thiazolidindion, Sulfonylharnstoff bei 	25. Aug. 2010	A, B

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	unzureichender Blutzuckerkontrolle.		
<p>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.</p> <p>b: Freie deutsche Übersetzung.</p>			

Derzeit ist Onglyza weltweit in mehr als 80 Ländern für die Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen. In Europa wurde die Zulassung im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in allen europäischen Ländern mit identischer Indikation erteilt (siehe Tabelle 2-3). Darüber hinaus liegen Zulassungen beispielsweise in Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, China, Indien, Mexiko, Russland, Südafrika, der Türkei und den USA vor. Eine Übersicht der zugelassenen Indikationen in einigen ausgewählten Ländern ist in Tabelle 2-5 enthalten.

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.

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen AstraZeneca-Informationen mit dem Stand vom 18. Februar 2013.

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.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus können der EMA-Homepage entnommen werden.

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001039/human_med_000947.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Informationen zum Wirkungsmechanismus wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR und der CHMP *Summary of positive opinion* für Onglyza entnommen.

Zur Beschreibung des Wirkungsmechanismus anderer Arzneimittel wurde auf Reviews und Übersichtsarbeiten zu den Wirkstoffen sowie auf die deutschen Therapieleitlinien für Diabetes mellitus Typ 2 zurückgegriffen. Das Vorgehen zur Identifikation dieser Quellen wird in Modul 3 (Abschnitt 3.2.5) beschrieben.

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] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] BfArM. 2010. Rosiglitazon: Das BfArM ordnet VertriebsEinstellung an. *BfArM Pressemitteilung* [Online]. Verfügbar: <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2010/pm11-2010.html>.
- [3] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013. Fachinformation Onglyza.
- [4] European Commission 2013. Commission Implementing Decision.
- [5] European Medicines Agency. 2009a. EPAR Summary for the public. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001039/WC500044317.pdf.
- [6] European Medicines Agency. 2009b. EPAR_Public Assessment Report for Onglyza. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf.
- [7] European Medicines Agency. 2011a. Summary of opinion (post authorisation). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001039/WC500116891.pdf.
- [8] European Medicines Agency. 2011b. Assesment report for Onglyza - Variation (Zulassungserweiterung für 2,5 mg Wirkstärke). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001039/WC500104371.pdf.
- [9] European Medicines Agency. 2012. Assessment report Onglyza - Variation (Indikationserweiterung). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001039/WC500121620.pdf.
- [10] European Medicines Agency. 2013. CHMP Type II variation assessment report.
- [11] G-BA. 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- [12] Gallwitz, B. & Haring, H. U. 2010. Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes-DPP-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, obesity & metabolism*, 12, 1-11.
- [13] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [14] Mengel K. 2011. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011*. Springer.
- [15] Van de Laar FA, L. P., Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GEHM, Van Weel C. CD003639.pub2. 2005. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Verfügbar:

http://igitur-archive.library.uu.nl/med/2006-0727-200621/Rutten_05_Van%20de%20Laar_Cochrane%20Syst%20Rev_2005_CD003639.pdf [Aufgerufen am 24.10.2011].

- [16] Zimmerman, B. R. 1997. Sulfonylureas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 26, 511-22.