

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

*Metforminhydrochlorid+Saxagliptin  
(Komboglyze<sup>®</sup> 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)  
(Komboglyze<sup>®</sup> 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und  
AstraZeneca GmbH

### **Modul 2**

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von  
erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene  
Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	13

### **Abbildungsverzeichnis**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
OAD	Orale Antidiabetika
PPAR-gamma	Peroxisomal 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

<b>Wirkstoff:</b>	Metformin+Saxagliptin
<b>Markenname:</b>	Komboglyze®
<b>ATC-Code:</b>	A10BD10

*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
PZN 9278961	EU/1/11/731/002	2,5 mg/850 mg	56 Filmtabletten
PZN 9278978	EU/1/11/731/005	2,5 mg/850 mg	196 Filmtabletten
PZN 9278984	EU/1/11/731/002	2,5 mg/850 mg	56 Filmtabletten (Klinikpackung)
PZN 9278990	EU/1/11/731/008	2,5 mg/1000 mg	56 Filmtabletten
PZN 9279009	EU/1/11/731/011	2,5 mg/1000 mg	196 Filmtabletten
PZN 9279015	EU/1/11/731/008	2,5 mg/1000 mg	56 Filmtabletten (Klinikpackung)

### 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.*

Komboglyze ist eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Metforminhydrochlorid (850 mg bzw. 1000 mg) und 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid). Saxagliptin ist ein Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) 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 der postprandialen Glukosekonzentration. Es kommt zudem zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c (glykiertes Hämoglobin)-Wertes.

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. Die Einnahme von Metformin führt zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c-Wertes ohne Steigerung der Insulinsekretion, so dass es nicht zu Hypoglykämien und zur Gewichtszunahme kommt. In einem Teil der Fälle kann sogar eine Gewichtsabnahme beobachtet werden. Metformin bleibt auch in der Langzeittherapie wirksam. Kontraindikationen von Metformin sind unter anderem Niereninsuffizienz und diabetische Ketoazidose. Metformin kann sehr selten zu Laktatazidosen führen, die allerdings fast nur bei Missachtung der Kontraindikationen

auftreten. Metformin verursacht zudem häufig reversible gastrointestinale Nebenwirkungen (AkdÄ, 2009).

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Saxagliptin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zur Metformin-Monotherapie führen (DeFronzo et al., 2009). In Bioäquivalenzstudien wurde gezeigt, dass die Fixkombination aus Metformin und Saxagliptin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (EMA, 2011).

Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern

- für Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
- in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie), wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie), wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb, 2013).

Sulfonylharnstoffe gehören zu den beta-zytotrop wirkenden oralen Antidiabetika (OAD). Sie stimulieren die Sekretion von Insulin durch Hemmung der Adenosintriphosphat (ATP)-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen des Pankreas (Zimmerman, 1997; Matthaai et al., 2009). Eine noch vorhandene Funktionsfähigkeit des Inselorgans ist daher Voraussetzung für die Anwendung. Der HbA1c-Wert wird durch die Einnahme gesenkt, wobei der beta-zytrotrope Effekt dosisabhängig sowohl bei Hyper- als auch bei Normo- und Hypoglykämie eintritt. Aufgrund des beta-zytotropen Effekts besteht daher ein höheres Risiko für Hypoglykämie und Gewichtszunahme im Vergleich zu anderen OAD (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009; Gallwitz und Haring, 2010).

Metformin gilt als das Mittel der ersten Wahl für eine Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2. Falls der Blutzucker dadurch nicht ausreichend kontrolliert werden kann, kommt als nächste Option die Kombination mit einem zweiten OAD in Frage (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009), wobei aufgrund von additiven Effekten auf die Blutzuckersenkung möglichst eine Kombination von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen gewählt werden sollte. So bietet sich z. B. ein beta-zytotroper Sulfonylharnstoff für eine Kombination mit der nicht-beta-zytotropen Substanz Metformin an. Bei den meisten Patienten stellt sich jedoch mit der Zeit ein Wirkungsverlust des Sulfonylharnstoffs ein (AkdÄ, 2009). Mit der Kombination Sulfonylharnstoff+Metformin+Saxagliptin könnte einerseits dieser Wirkungsverlust

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ausgeglichen werden, andererseits ergeben sich aufgrund des anderen Wirkmechanismus des DPP-4-Inhibitors Saxagliptin zusätzlich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung führen. Durch die Anwendung der Fixkombination Komboglyze wird zudem die Anzahl an einzunehmenden Tabletten reduziert und damit die Compliance der Patienten verbessert.

*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 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).

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).

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Zu den beta-zytotrop wirkenden OAD gehören neben den Sulfonylharnstoffen die Sulfonylharnstoff-Analoga (Repaglinid, Nateglinid). Sie haben die bereits oben beschriebene Wirkungsweise wie Sulfonylharnstoffe, unterscheiden sich jedoch in der kürzeren Wirkungsdauer und schnelleren Elimination. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme und Hypoglykämien (Matthaei et al., 2009).

Neben den OAD gibt es Wirkstoffe zur Injektion. Hierzu gehören die Inkretin-Mimetika (GLP-1-Agonisten, Exenatide und Liraglutid) sowie Insulin. Die GLP-1-Agonisten wirken aufgrund ihrer analogen Struktur zum humanen GLP-1 blutzuckersenkend. Sie stimulieren die Abgabe von Insulin und hemmen den Abbau von Glukagon. Es konnte gezeigt werden, dass GLP-1-Agonisten 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; Matthaei et al., 2011). Durch Insulin wird die Insulinkonzentration im Blut erhöht, wodurch eine Insulinresistenz überwunden werden kann. Die Glukoseaufnahme nach der Mahlzeit wird gefördert und die Glukosetoxizität vermindert. Insulin korrigiert auch andere Stoffwechselstörungen, wie z. B. eine 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 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Komboglyze ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	18.2.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sprach sich am 18.1.2013 für eine Zulassungserweiterung von Komboglyze in der Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff aus. Am 18.2.2013 erteilte die Europäische Kommission dem Antragsteller Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG die Zulassung für Komboglyze in der Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff in der Europäischen Union (European Commission, 2013)

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Komboglyze in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) (EMA, 2011) und in den Summaries of opinion (post-authorisation) (EMA, 2012; EMA, 2013) enthalten. Diese 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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.	24.11.2011
Komboglyze ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ 2 Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.	24.10.2012

*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.*

Im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens sprach sich das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) am 22. September 2011 für die Erteilung einer Zulassung für Komboglyze aus (European Medicines Agency, 2011). Am 24.11.2011 erteilte die Europäische Kommission dem Antragsteller Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Komboglyze in der Europäischen Union (EMA, 2011).

Am 24.10.2012 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für die Indikationserweiterung „Kombinationsbehandlung mit Insulin“ (European Commission, 2012).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Komboglyze in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) (EMA, 2011) und in den Summaries of opinion (post-authorisation) (EMA, 2012; EMA, 2013) enthalten. Diese sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente sind online auf der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) veröffentlicht.

### **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 <sup>b</sup> )	Datum der Zulassungserteilung <sup>c</sup>	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Europäische Union	<p>Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</p> <p>Komboglyze ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ 2 Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.</p> <p>Komboglyze ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>	24. Nov. 2011	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung <sup>b</sup> )	Datum der Zulassungserteilung <sup>c</sup>	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Kanada	Komboglyze ist indiziert in Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die bereits mit Metformin und Saxagliptin behandelt werden oder die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind. Komboglyze ist indiziert in Kombination mit Mischinsulin oder langwirksamen Insulin/Intermediärinsulin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die bereits mit Saxagliptin, Metformin und einem Mischinsulin oder langwirksamen Insulin/Intermediärinsulin behandelt werden oder die mit Metformin und einem Mischinsulin oder langwirksamen Insulin/Intermediärinsulin allein unzureichend kontrolliert sind.	09. Juli 2012	Kein Bezug
Schweiz	Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckereinstellung bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.	29. März 2012	Kein Bezug
<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> <p>c: Datum der Erstzulassung</p>			

Derzeit sind Komboglyze Filmtabletten weltweit in 32 Ländern für die Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen. In Europa wurde die Zulassung im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in allen Ländern der Europäischen Union sowie Norwegen, Island und Liechtenstein mit identischer Indikation erteilt (siehe Tabelle 2-3, Tabelle 2-4). Darüber hinaus liegen Zulassungen in der Schweiz und in Kanada vor.

*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 18.2.2013.

### **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/002059/human\\_med\\_001516.jsp&mid=WC0b01ac058001d12](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002059/human_med_001516.jsp&mid=WC0b01ac058001d12)).

Informationen zum Wirkungsmechanismus wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR und der CHMP Summary of positive opinion für Komboglyze 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] AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 2013. Fachinformation Komboglyze, Stand 02/2013.
- [3] BfArM. 2010. Rosiglitazon: Das BfArM ordnet VertriebsEinstellung an. *BfArM Pressemitteilung* [Online]. Verfügbar: <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2010/pm11-2010.html>.
- [4] DeFronzo, R. A., Hissa, M. N., Garber, A. J., et al. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*, 32, 1649-1655.
- [5] EMA. 2011. EPAR Komboglyze.
- [6] EMA. 2012. Summary of opinion (post authorisation) Komboglyze Add-on to Insulin.

- [7] EMA. 2013. Summary of opinion (post authorisation) Komboglyze Triple OAD therapy.
- [8] European Commission 2012. Commission Implementing Decision Komboglyze Add-on to Insulin.
- [9] European Commission 2013. Commission Implementing Decision Komboglyze Triple OAD Therapy.
- [10] European Medicines Agency. 2011. *CHMP summary of positive opinion for Komboglyze* [Online]. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002059/WC500112846.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002059/WC500112846.pdf).
- [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] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [14] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2011. Behandlung des Diabetes mellitus Typ2. *Diabetologie*, 6, S131-S136.
- [15] Mengel K. 2011. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011*. Springer.
- [16] 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](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].
- [17] Zimmerman, B. R. 1997. Sulfonylureas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 26, 511-22.