

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: 30.07.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	16

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	11
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

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
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
INN	International Non-proprietary Name
OAD	Orale Antidiabetika
PPAR-gamma	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-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:	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
01753693	EU / 1 / 09 / 545 / 006	5 mg	28 Filmtabletten
01754037	EU / 1 / 09 / 545 / 006	5 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
01753799	EU / 1 / 09 / 545 / 008	5 mg	98 Filmtabletten
01754072	EU / 1 / 09 / 545 / 012	2,5 mg	28 Filmtabletten
01795042	EU / 1 / 09 / 545 / 012	2,5 mg	28 Filmtabletten (Klinikpackung)
01774821	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 Non-proprietary Name (INN)). Saxagliptin ist ein hoch potenter, selektiver, reversibler, kompetitiver, oral verfügbarer Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor. Die Dipeptidyl-Peptidase-4 ist am Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) beteiligt. DDP-4 Hemmung führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von GLP-1 und GIP, was zu einer glukoseabhängigen Stimulation der Insulinsekretion sowie einer Hemmung der Glukagonsekretion im Pankreas führt. 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 (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013).

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

Als Monotherapie

- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 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.
- 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.

Eine Beschreibung der zugelassenen Anwendungsgebiete findet sich in der Fachinformation für Onglyza[®] (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). Im November 2012 hat mit Forxiga[®] (Wirkstoff Dapagliflozin) der erste Vertreter der Gliflozine eine Zulassung in Europa erhalten (European Medicines Agency, 2012a). Die Gliflozine sind den nicht beta-zytotrop wirkenden OADs zuzuordnen.

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 die 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, 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 Muskeln, 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 ab dem 01. November 2010 in Deutschland nicht mehr vertrieben werden dürfen (BfArM, 2010).

Gliflozine (Dapagliflozin) sind selektive Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2), der an der Rückresorption von Glukose aus dem Primärharn beteiligt ist. Die antihyperglykämische Wirksamkeit von Gliflozinen beruht auf der selektiven und reversiblen Inhibition des SGLT-2-Proteins, wodurch die konzentrationsabhängige Ausscheidung von Glukose über den Harn erhöht wird (Chao und Henry, 2010; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012). Dies führt zu einer Senkung des Nüchtern-Blutzuckers (List et al., 2009) und des HbA1c-Wertes (Nauck et al., 2011). Neben dem blutzuckersenkenden Effekt hat Dapagliflozin günstige Auswirkungen auf das Körpergewicht (List et al., 2009; Bolinder et al., 2012) und den Blutdruck (List et al., 2009; Wilding et al., 2009; Nauck et al., 2011). Aufgrund des renalen Wirkmechanismus ist die Effektivität von Dapagliflozin bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingeschränkt. Da Dapagliflozin nicht nur blutzucker-, sondern ebenfalls blutdrucksenkend und diuretisch wirkt, ist eine Anwendung bei Patienten mit Hypotonie, intravaskulärer Volumendepletion und Elektrolytstörung mit entsprechender Vorsicht durchzuführen (European Medicines Agency, 2012a).

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,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Inkretinmimetika (GLP-1-Analoga, Exenatid, Liraglutid) und Insulin. Inkretinmimetika wirken aufgrund ihrer zum humanen GLP-1 analogen Struktur blutzuckersenkend. Sie stimulieren die Abgabe von Insulin und hemmen die Ausschüttung von Glukagon. Es konnte gezeigt werden, dass GLP-1-Analoga 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 intravenöse Applikation von Insulin kann eine Insulinresistenz überwunden werden. Weiterhin wird die Glukoseaufnahme nach der Mahlzeit 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 neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Onglyza[®] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>Als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. 	26. Juli.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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 EEIG (European Economic Interest Grouping) dem Antragsteller Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Onglyza in der Europäischen Union (European Medicines Agency, 2009a). Am 26.07.2013 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für die Indikationserweiterung „restriktive Monotherapie“ (European Commission, 2013a).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Onglyza in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten (European Medicines Agency, 2009b; European Medicines Agency, 2011a; European Medicines Agency, 2012b; European Medicines Agency, 2013a; European Medicines Agency, 2013b). 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Onglyza [®] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit	
<ul style="list-style-type: none"> Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01. Oktober 2009
<ul style="list-style-type: none"> 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
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	01. Oktober 2009
Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	22. November 2011
Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	18. Februar 2013

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.

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, 2011b) und am 18.02.2013 für die Indikationserweiterung als „Dreifachkombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff“ (European Commission, 2013b; European Medicines Agency, 2013a).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Onglyza in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten (European Medicines Agency, 2009b; European Medicines Agency, 2011a; European Medicines Agency, 2012b; European Medicines Agency, 2013a; European Medicines Agency, 2013b). Dieser 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 ^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
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	07. Sep. 2009	A

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>und Bewegung. Kombinationstherapie Add-on Kombination</p> <p>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 Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p> <p>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: 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: 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): Onglyza ist indiziert in Kombination mit Mischinsulin oder langwirksameInsulin/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	kein Bezug
Indien	<p>Monotherapie und Kombinationstherapie: Onglyza ist indiziert in Ergänzung zu Diät</p>	26. Okt. 2009	A

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
	und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus (siehe klinische Studien).		
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> <p>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.</p>	16. Nov. 2009	A
Schweiz	<p>Monotherapie</p> <p>Onglyza ist indiziert bei , wenn der Blutzucker durch Diät und verstärkte physische Aktivität unzureichend kontrolliert wird.</p> <p>Add-on Kombinationstherapie</p> <p>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
Türkei	<p>Add-on Kombinationstherapie</p> <p>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</p> <p>In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Therapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker unzureichend kontrolliert.</p> <p>Initiale Kombinationstherapie</p> <p>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	kein Bezug

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
Russland	Indikation bei Typ-2-Diabetes zusammen mit Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als - Monotherapie - initiale Kombinationsbehandlung mit Metformin - Add-on Behandlung zu vorher als Einzelwirkstoff verabreichten Metformin, Thiazolidindion, Sulfonylharnstoff bei unzureichender Blutzuckerkontrolle.	25. Aug. 2010	A
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, 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 mellitus 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 18.07.2013.

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 Studienpublikationen, Reviews und Übersichtsarbeiten zu den Wirkstoffen sowie auf die deutschen Therapieleitlinien für Typ-2-Diabetes mellitus 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] Bolinder, J., Ljunggren, O., Kullberg, J., et al. 2012. Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*.
- [4] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013. Fachinformation Onglyza.
- [5] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2012. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
- [6] Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nature reviews. Drug discovery*, 9, 551-9.
- [7] European Commission 2013a. Commission Implementing Decision Onglyza (Monotherapie).
- [8] European Commission 2013b. Commission Implementing Decision Onglyza (orale Dreifachtherapie).
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] European Medicines Agency. 2011a. EPAR - Assessment 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.
- [12] European Medicines Agency. 2011b. Summary of opinion (post authorisation). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001039/WC500116891.pdf.

- [13] European Medicines Agency. 2012a. European Public Assessment Report (EPAR) Dapagliflozin.
- [14] European Medicines Agency. 2012b. EPAR - Assessment report Onglyza - Variation (Indikationserweiterung Add on Insulin). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001039/WC500121620.pdf.
- [15] European Medicines Agency. 2013a. EPAR - Assessment Report - Variation (orale Dreifachtherapie).
- [16] European Medicines Agency. 2013b. EPAR - Assessment Report - Variation (Monotherapie)
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] List, J. F., Woo, V., Morales, E., et al. 2009. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32, 650-7.
- [20] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [21] Mengel, K. 2011. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011*. Springer.
- [22] Nauck, M. A., Del Prato, S., Meier, J. J., et al. 2011. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes care*, 34, 2015-22.
- [23] 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].
- [24] Wilding, J. P., Norwood, P., T'Joen, C., et al. 2009. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes care*, 32, 1656-62.
- [25] Zimmerman, B. R. 1997. Sulphonylureas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 26, 511-22.