

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin**

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

### **I. Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Saxagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 12.11.2013 B2) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Saxagliptin wie folgt ergänzt:

## **Saxagliptin**

Beschluss vom: 15. Dezember 2016

In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>:**

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.<sup>2</sup>

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.
- 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.<sup>3</sup>

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.

---

<sup>1</sup> Laut Zulassung vom 1. Oktober 2009, 22. November 2011, 18. Februar 2013 und 26. Juli 2013.

<sup>2</sup> Die Monotherapie ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin.

<sup>3</sup> Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

- a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) 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:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten für die Studie SAVOR-TIMI 53 für die Patientengruppen a) – d)**

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Intervention vs. Kontrolle
	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Placebo + antidiabetische Begleitmedikation		
<b>Mortalität</b>					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
Gesamt mortalität <sup>c</sup>	8280	420 (5,1)	8212	378 (4,6)	HR = 1,11 [0,96;1,27]; 0,154
<b>Morbidität</b>					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch) <sup>d</sup>	8280	613 (7,4)	8212	609 (7,4)	HR = 1,00 [0,89;1,12]; 0,986
kardiovaskulärer Tod <sup>e</sup>	8280	269 (3,2)	8212	260 (3,2)	HR = 1,03 [0,87;1,22]; 0,718
nicht-tödlicher Myokardinfarkt <sup>f</sup>	8280	240 (2,9)	8212	260 (3,2)	HR = 0,92 [0,77;1,09]; 0,336
nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)	8280	143 (1,7)	8212	123 (1,5)	HR = 1,15 [0,91;1,47]; 0,240
alle Myokardinfarkte	8280	265 (3,2)	8212	278 (3,4)	HR = 0,95 [0,80;1,12]; 0,528
alle Schlaganfälle (ischämisch) <sup>g</sup>	8280	157 (1,9)	8212	141 (1,7)	HR = 1,11 [0,88;1,39]; 0,379
alle Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt)	8280	172 (2,1)	8212	162 (2,0)	RR = 1,05 [0,85;1,30] <sup>h</sup> ; 0,675 <sup>h,i</sup>

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Intervention		Kontrolle		Intervention vs. Kontrolle		
	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Placebo + antidiabetische Begleitmedikation				
TIA	8280	52 (0,6)	8212	58 (0,7)	RR = 0,89 [0,61;1,29] <sup>h</sup> ; 0,565 <sup>h,i</sup>		
andere zerebrovaskuläre Ereignisse (epidurale Hämorrhagie, subdurale Hämorrhagie, andere) <sup>j</sup>	8280	5 (<0,1)	8212	8 (<0,1)	RR = 0,62 [0,20;1,89] <sup>h</sup> ; 0,530 <sup>h,i</sup>		
stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz	8280	289 (3,5)	8212	228 (2,8)	HR = 1,27 [1,07;1,51]; 0,007 AD = 0,7%		
Laserbehandlung aufgrund diabetischer Retinopathie	8280	32 (0,4)	8212	21 (0,3)	HR = 1,52 [0,88;2,68]; 0,130		
andere lokale Behandlung von Retinopathien	8280	14 (0,2)	8212	11 (0,1)	HR = 1,26 [0,57;2,83]; > 0,05 (0,568) <sup>h</sup>		
Beginn einer chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation und/oder Feststellung einer Serumkreatinin-Konzentration von >6,0mg/dl	8280	51 (0,6)	8212	55 (0,7)	HR = 0,90 [0,61;1,32]; 0,590		
Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration	8280	153 (1,8)	8212	147 (1,8)	HR = 1,04 [0,83;1,30]; > 0,05 (0,733) <sup>h</sup>		
<b>Morbidität</b>							
	N <sup>k</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SE)	N <sup>k</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand EQ-5D (VAS) <sup>j</sup>	6843	70,6 (18,48)	2,20 <sup>m,n</sup> (0,29) <sup>m,n</sup>	6715	70,3 (20,68)	2,60 <sup>m,n</sup> (0,32) <sup>m,n</sup>	MD = -0,40 [-1,25;0,45] <sup>n,o</sup> ; 0,356 <sup>h</sup>

Endpunkt-kategorie	Intervention		Kontrolle		Intervention vs. Kontrolle		
Endpunkt	Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation		Placebo + antidiabetische Begleitmedikation				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>p</sup>							
<b>Nebenwirkungen</b>							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>h,i</sup>		
UE <sup>q</sup> (ergänzend dargestellt)	8280	6100 (73,7)	8212	6046 (73,6)			
SUE <sup>q</sup>	8280	2148 (25,9)	8212	2095 (25,5)	RR = 1,02 [0,97;1,07]; 0,544		
Abbruch wegen UE <sup>q</sup>	8280	406 (4,9)	8212	410 (5,0)	RR = 0,98 [0,86;1,12]; 0,848		
symptomatische Hypoglykämien <sup>r</sup>	8280	703 (8,5)	8212	578 (7,0)	RR = 1,21 [1,09;1,34]; < 0,001 AD = 1,5 %		
schwere Hypoglykämien <sup>u</sup>	8280	110 (1,3)	8212	96 (1,2)	RR = 1,14 [0,87;1,49]; 0,530 <sup>h,i</sup>		
Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien	8280	53 (0,6)	8212	43 (0,5)	HR = 1,22 [0,82;1,83] <sup>s</sup> ; 0,327 <sup>h</sup>		
Pankreatitis <sup>t</sup>	8280	24 (0,3)	8212	21 (0,3)	RR = 1,13 [0,63;2,03] <sup>h</sup> ; 0,750		
<b>Ergänzende Endpunkte</b>							
	N <sup>k</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SE)	N <sup>k</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Behandlungsende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
HbA1c [%]	6127	8,0 (1,42)	-0,33 (0,027)	5919	8,0 (1,42)	-0,03 (0,027)	MD = -0,31 [-0,35;-0,26] <sup>l</sup> ; < 0,001
Körpergewicht [kg]	6426	87,7 (18,69)	-0,2 (SD = 5,35)	6247	88,1 (19,37)	-0,2 (SD = 5,40)	MD = 0,00 [-0,19;0,19] <sup>h</sup> ; 0,999 <sup>h</sup>

<b>Endpunkt- kategorie</b>  Endpunkt	<b>Intervention</b>  <b>Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation</b>	<b>Kontrolle</b>  <b>Placebo + antidiabetische Begleitmedikation</b>	<b>Intervention vs. Kontrolle</b>
<p>a. basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (Nierenfunktion und kardiovaskuläres Risiko). Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood.</p> <p>b. Likelihood ratio test.</p> <p>c. Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 424 vs. 383 Ereignisse berichtet.</p> <p>d. Eintreten eines der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall.</p> <p>e. Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 273 vs. 262 Ereignisse berichtet.</p> <p>f. Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 238 vs. 258 Ereignisse berichtet.</p> <p>g. Ergebnisse aus Modul 4 A bis 4 D; abweichende Angaben zu diesen Endpunkten innerhalb des Studienberichts, an anderer Stelle des Studienberichts wurden 139 vs. 132 Ereignisse berichtet.</p> <p>h. Berechnung des IQWiG.</p> <p>i. unbedingter exakter Test nach Andrés et al. 1994.</p> <p>j. für epidurale Hämorrhagien und „andere“ werden jeweils 0 Ereignisse berichtet.</p> <p>k. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>l. wenn nicht anders angegeben, Repeated-Measures-Auswertung der ITT-Population.</p> <p>m. Ergebnisse aus Modul 4; im Studienbericht abweichende Angaben; keine Information zu Berechnung oder Ersetzungsverfahren, daher ist unklar, auf welchen Patienten die Angaben in Modul 4 beruhen.</p> <p>n. lt. pU lokale Berechnung.</p> <p>o. nicht adjustiert.</p> <p>p. Es wurde kein patientenrelevantes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt.</p> <p>q. einschließlich Hypoglykämien.</p> <p>r. laut Angaben des pU in Modul 5 liegt bei diesen Ereignissen sowohl ein Glukosewert &lt; 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein entsprechender Eintrag im Case Report Form vor.</p> <p>s. basierend auf einem Cox Proportional Hazards Modell. Das Konfidenzintervall basiert auf der Profil-Likelihood.</p> <p>t. adjudizierte Ereignisse.</p> <p>u. Definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien oder intravenöse Glukose-Infusion oder / und Glucagon-Gabe zur Behandlung von Hypoglykämien.</p>			
<p>Verwendete Abkürzungen:                      AD: Absolute Differenz zwischen den Behandlungsgruppen; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>			

Zu a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

**Studienergebnisse der Studien D1680C00001 und D1680L00002 nach Endpunkten<sup>4</sup>:**

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		Intervention vs. Kontrolle  Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	Gesamt N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität</b>					
D1680C00001	428	4 (0,9)	430	2 (0,5)	OR = 1,96 <sup>b</sup> [0,39; 9,78] p = 0,428
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	1 (0,3)	OR = 1,00 <sup>b</sup> [0,06;16,02] p > 0,999
<b>Morbidität</b>					
<b>Kardiale Ereignisse<sup>c</sup></b>					
D1680C00001	428	13 (3,0)	430	10 (2,3)	RR = 1,31 [0,58; 2,95] p = 0,529
D1680L00002	359	10 (2,8)	359	9 (2,5)	RR = 1,11 [0,46; 2,70] p = 0,881
<b>Zerebrale Ereignisse<sup>d</sup></b>					
D1680C00001	428	5 (1,2)	430	5 (1,2)	RR = 1,00 [0,29; 3,45] p > 0,999
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	4 (1,1)	OR = 0,30 <sup>p</sup> [0,5;1,74] p = 0,186

a: Entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation) sofern nicht anders angegeben.

b: Peto-OR

c: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzkrankungen“. Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse vorgelegt, diese beinhaltet jedoch auch nicht schwerwiegende Ereignisse.

d: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.

Verwendete Abkürzungen:

HbA1c = glykiertes Hämoglobin; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; vs.= versus

<sup>4</sup> Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 13-01 vom 27. Juni 2013.

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Intervention Saxagliptin + Metformin			Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)			Intervention vs. Kontrolle
	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
<b>Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)<sup>a</sup></b>							
D1680C00001	Daten wurden nicht erhoben.						
D1680L00002	334	73,7 (1,1)	0,6 (0,9)	327	73,3 (1,1)	1,6 (0,9)	-1 [-1,1;-0,9] <0,0001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
D1680L00002	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>							
	Gesamt N <sup>b</sup>		Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>b</sup>		Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>							
D1680C00001 <sup>c</sup>	428		284 (66,4)	430		275 (64,0)	n.a.
D1680L00002 <sup>d</sup>	359		213 (59,3)	359		213 (59,3)	n.a.
<b>Gesamtrate SUE</b>							
D1680C00001 <sup>d</sup>	428		54 (12,6)	430		55 (12,8)	RR = 0,99 [0,69; 1,40] p = 0,955 <sup>g</sup>
D1680L00002 <sup>d</sup>	359		41 (11,4)	359		32 (8,9)	RR = 1,28 [0,83; 1,99] p = 0,289
<b>Therapieabbrüche wegen UE</b>							
D1680C00001 <sup>d</sup>	428		21 (4,9)	430		24 (5,6)	RR = 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557
D1680L00002 <sup>d</sup>	359		16 (4,5)	359		11 (3,1)	RR = 1,45 [0,68; 3,09]

Endpunkt-kategorie	Intervention		Kontrolle		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	Saxagliptin + Metformin		(Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)		
Studie					
					p = 0,374 <sup>g</sup>
<b>Hypoglykämien</b>					
Schwere Hypoglykämien					
D1680C00001 <sup>e</sup>	428	k.A.	430	k.A.	k.A.
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	6 (1,7)	OR = 0,24 <sup>f</sup> [0,05; 1,05] p = 0,061
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dL)					
D1680C00001	428	0	430	43 (10,0)	OR = 0,12 <sup>f</sup> [0,07; 0,23] p < 0,001 AD = -10,0 %
D1680L00002	359	1 (0,3)	359	36 (10,0)	OR = 0,14 <sup>f</sup> [0,07; 0,26] p < 0,001 AD = -9,7 %
<b>Pankreatitis</b>					
D1680C00001	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	p > 0,999
D1680L00002 <sup>b</sup>	359	0	359	0	n.b.
<b>Nierenfunktionsstörungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Niere und Harnwege“					
D1680C00001	428	20 (4,7)	430	28 (6,5)	RR = 0,72 [0,41; 1,25] p = 0,244
D1680L00002 <sup>b</sup>	359	11 (3,1)	359	10 (2,8)	RR = 1,10 [0,47; 2,56] p = 0,889 <sup>g</sup>
<p>a: Nach Baseline-Wert adjustierte Mittelwerte - Auswertung der Full-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, mit einem Endpunkt-Wert zu Studienanfang und mindestens einem Wert in der Behandlungsphase).</p> <p>b: Entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation) sofern nicht anders angegeben.</p> <p>c: Hierbei wurden Hypoglykämien nicht erfasst.</p> <p>d: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.</p> <p>e: Ergebnisse aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar, Operationalisierung in Studie umfasst auch hypoglykämische Ereignisse ohne schwerwiegende neurologische Symptome (z.B. Koma) und solche, die zwar Fremdhilfe aber keine medizinischen Maßnahmen benötigen.</p> <p>f: Peto-OR.</p> <p>g: Berechnung des IQWiG; Unbedingter exakter Test nach Andrés et al. 1994.</p>					
Verwendete Abkürzungen:					

Endpunkt-kategorie	Intervention Saxagliptin + Metformin	Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin)	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt			
Studie			

AD: Absolute Differenz; HbA1c = glykiertes Hämoglobin; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; vs.= versus

Ergänzender Endpunkt: HbA1c-Veränderung <sup>a</sup>				
	Intervention Saxagliptin + Metformin		Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	
Studie	Gesamt N <sup>b</sup>	MW (SE)	Gesamt N <sup>b</sup>	MW (SE)
<b>Ausgangswert</b>				
D1680C00001	423	7,65 % (0,044)	423	7,65 % (0,041)
D1680L00002	353	7,59 % (0,035)	345	7,62 % (0,035)
	Intervention Saxagliptin + Metformin	Kontrolle Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	Intervention vs. Kontrolle	
Studie	Veränderung MW <sup>c</sup> (SE)	Veränderung MW <sup>c</sup> (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]	
<b>Änderung von Baseline zu Woche 52</b>				
D1680C00001	-0,57 (0,040)	-0,66 (0,040)	0,09 (0,056) [-0,02; 0,20]	
D1680L00002	-0,44 (0,036)	-0,64 (0,036)	0,20 (0,051) [0,10; 0,30]	
<b>Änderung von Baseline zu Woche 104</b>				
D1680C00001	-0,38 (0,040)	-0,38 (0,040)	-0,00 (0,057) [-0,11; 0,11]	

a: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.  
b: Entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation) sofern nicht anders angegeben.  
c: Adjustiert nach Ausgangswert.  
d: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.

Verwendete Abkürzungen:  
HbA1c = glykiertes Hämoglobin; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; vs.= versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:  
ca. 634.600 Patienten
- b) 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:  
ca. 35.900 Patienten
- c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:  
ca. 62.400 Patienten
- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:  
ca. 450.000 – 650.000 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Onglyza® (Wirkstoff: Saxagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf)

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Saxagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

In einer Stellungnahme der EMA<sup>5</sup> wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierter Therapie (u.a. Saxagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

<sup>5</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/03/news\\_detail\\_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

#### 4. Therapiekosten

- a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

##### Jahrestherapiekosten<sup>6</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin in Kombination mit Metformin)	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Saxagliptin + Metformin	Summe: 540,07 € – 606,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	Summe: 46,27 € – 177,88 € 62,91 € – 252,00 €

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** keine

- b) 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:

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Glibenclamid oder	13,03 € – 78,17 €

<sup>6</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €
Saxagliptin + Glibenclamid oder Saxagliptin + Glimepirid	Summe: 519,86 € – 585,00 € 536,50 € – 659,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid	Summe: 392,02 € – 836,14 € 408,66 € – 910,26 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
Lanzetten	6,94 € – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 € – 166,44 €

c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

**Jahrestherapiekosten<sup>6</sup>:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Saxagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Saxagliptin + Metformin + Glibenclamid oder Saxagliptin + Metformin + Glimepirid	Summe: 553,10 € – 684,71 € 569,74 € – 758,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 412,23 € – 857,68 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
Lanzetten	6,94 € – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 € – 166,44 €

- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

**Jahrestherapiekosten<sup>6</sup>:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel Saxagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin)	
Saxagliptin (5 mg)	506,83 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Ggf. Metformin	33,24 € – 99,71 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Saxagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Saxagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 885,82 € – 1.264,80 €  919,06 € – 1.364,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 412,23 € – 857,68 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** keine

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken