

Saxagliptin

Beschluss vom: 15. Dezember 2016 gültig bis: unbefristet
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 18.01.2017 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

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.²

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.³

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.

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

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

³ Aufgrund des Verordnungsausschlusses 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.

| |
|--|
| 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|

- 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 | Intervention | | Kontrolle | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|--|---------------------------------|--|---------------------------------|---|
| Endpunkt | Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation | | Placebo + antidiabetische Begleitmedikation | | |
| Mortalität | | | | | |
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | Effektschätzer [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b |
| Gesamt mortalität ^c | 8280 | 420 (5,1) | 8212 | 378 (4,6) | HR = 1,11 [0,96;1,27]; 0,154 |
| Morbidität | | | | | |
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | Effektschätzer [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b |
| kardiovaskulärer Tod, nicht- tödlicher Myokardinfarkt oder nicht- tödlicher Schlaganfall (ischämisch) ^d | 8280 | 613 (7,4) | 8212 | 609 (7,4) | HR = 1,00 [0,89;1,12]; 0,986 |
| kardiovaskulärer Tod ^e | 8280 | 269 (3,2) | 8212 | 260 (3,2) | HR = 1,03 [0,87;1,22]; 0,718 |
| nicht-tödlicher Myokardinfarkt ^f | 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) ^g | 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] ^h ; 0,675 ^{h,i} |

| 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] ^h ; 0,565 ^{h,i} | | |
| andere zerebrovaskuläre Ereignisse (epidurale Hämorrhagie, subdurale Hämorrhagie, andere) ^j | 8280 | 5 (<0,1) | 8212 | 8 (<0,1) | RR = 0,62 [0,20;1,89] ^h ; 0,530 ^{h,i} | | |
| 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) ^h | | |
| 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) ^h | | |
| Morbidität | | | | | | | |
| | N ^k | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung Behandlungsende MW (SE) | N ^k | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung Behandlungsende MW (SE) | MD [95 %-KI]; p-Wert |
| Gesundheitszustand EQ-5D (VAS) ^l | 6843 | 70,6 (18,48) | 2,20 ^{m,n} (0,29) ^{m,n} | 6715 | 70,3 (20,68) | 2,60 ^{m,n} (0,32) ^{m,n} | MD = -0,40 [-1,25;0,45] ^{n,o} ; 0,356 ^h |

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

| Endpunkt- kategorie Endpunkt | Intervention Saxagliptin + antidiabetische Begleitmedikation | Kontrolle Placebo + antidiabetische Begleitmedikation | Intervention vs. Kontrolle |
|--|---|--|-------------------------------|
| <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 < 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 Endpunkten⁴:

| Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie | Intervention Saxagliptin + Metformin | | Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin) | | Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert |
|--|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| | Gesamt N ^a | Patienten mit Ereignissen n (%) | Gesamt N ^a | Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| D1680C00001 | 428 | 4 (0,9) | 430 | 2 (0,5) | OR = 1,96 ^b [0,39; 9,78] p = 0,428 |
| D1680L00002 | 359 | 1 (0,3) | 359 | 1 (0,3) | OR = 1,00 ^b [0,06;16,02] p > 0,999 |
| Morbidität | | | | | |
| Kardiale Ereignisse^c | | | | | |
| 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 |
| Zerebrale Ereignisse^d | | | | | |
| 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 ^b [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

⁴ 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) | |
| Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)^a | | | | | | | |
| 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 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| | 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. | | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | |
| | Gesamt N ^b | | Patienten mit Ereignissen n (%) | Gesamt N ^b | | Patienten mit Ereignissen n (%) | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert |
| Gesamtrate UE | | | | | | | |
| D1680C00001 ^c | 428 | | 284 (66,4) | 430 | | 275 (64,0) | n.a. |
| D1680L00002 ^d | 359 | | 213 (59,3) | 359 | | 213 (59,3) | n.a. |
| Gesamtrate SUE | | | | | | | |
| D1680C00001 ^d | 428 | | 54 (12,6) | 430 | | 55 (12,8) | RR = 0,99 [0,69; 1,40] p = 0,955 ^g |
| D1680L00002 ^d | 359 | | 41 (11,4) | 359 | | 32 (8,9) | RR = 1,28 [0,83; 1,99] p = 0,289 |
| Therapieabbrüche wegen UE | | | | | | | |
| D1680C00001 ^d | 428 | | 21 (4,9) | 430 | | 24 (5,6) | RR = 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557 |
| D1680L00002 ^d | 359 | | 16 (4,5) | 359 | | 11 (3,1) | RR = 1,45 [0,68; 3,09] |

| Endpunkt-kategorie | Intervention Saxagliptin + Metformin | | Kontrolle (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin) | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|---|----------|--|-----------|---|
| Endpunkt | | | | | |
| Studie | | | | | |
| | | | | | p = 0,374 ^g |
| Hypoglykämien | | | | | |
| Schwere Hypoglykämien | | | | | |
| D1680C00001 ^e | 428 | k.A. | 430 | k.A. | k.A. |
| D1680L00002 | 359 | 1 (0,3) | 359 | 6 (1,7) | OR = 0,24 ^f [0,05; 1,05] p = 0,061 |
| Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dL) | | | | | |
| D1680C00001 | 428 | 0 | 430 | 43 (10,0) | OR = 0,12 ^f [0,07; 0,23] p < 0,001 AD = -10,0 % |
| D1680L00002 | 359 | 1 (0,3) | 359 | 36 (10,0) | OR = 0,14 ^f [0,07; 0,26] p < 0,001 AD = -9,7 % |
| Pankreatitis | | | | | |
| D1680C00001 | 428 | 1 (0,2) | 430 | 1 (0,2) | p > 0,999 |
| D1680L00002 ^b | 359 | 0 | 359 | 0 | n.b. |
| Nierenfunktionsstörungen | | | | | |
| 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 ^b | 359 | 11 (3,1) | 359 | 10 (2,8) | RR = 1,10 [0,47; 2,56] p = 0,889 ^g |
| <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 | Kontrolle | Intervention vs. Kontrolle |
|--------------------|-------------------------|--|----------------------------|
| Endpunkt | Saxagliptin + Metformin | (Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin) | |
| 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 ^a | | | | |
|--|----------------------------------|--|--|----------------|
| | Intervention | | Kontrolle | |
| | Saxagliptin + Metformin | | Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin | |
| Studie | Gesamt N ^b | MW (SE) | Gesamt N ^b | MW (SE) |
| Ausgangswert | | | | |
| D1680C00001 | 423 | 7,65 % (0,044) | 423 | 7,65 % (0,041) |
| D1680L00002 | 353 | 7,59 % (0,035) | 345 | 7,62 % (0,035) |
| | Intervention | Kontrolle | Intervention vs. Kontrolle | |
| | Saxagliptin + Metformin | Glipizid + Metformin oder Glimepirid + Metformin | | |
| Studie | Veränderung MW ^c (SE) | Veränderung MW ^c (SE) | Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI] | |
| Änderung von Baseline zu Woche 52 | | | | |
| 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] | |
| Änderung von Baseline zu Woche 104 | | | | |
| 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

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 EMA⁵ 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.

⁵ 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:

Jahrestherapiekosten⁶:

| 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:

Jahrestherapiekosten⁶:

| 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 € |

⁶ 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:

Jahrestherapiekosten⁶:

| 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:

Jahrestherapiekosten⁶:

| 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