

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG A	15
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG B	18
Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG C	21
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+Met gegenüber Met+SU	28
Tabelle 1-13: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+SU gegen Insulin±SU.....	30
Tabelle 1-14: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+Insulin+Met gegenüber Insulin+Met	32
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	41
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	42
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	43
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
C01	Studie D1680C00001
C03	Studie D1680C00003
CV	Kardiovaskulär
CV40	Studie CV181040
CV57	Studie CV181057
DPP4i	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D VAS	European Quality of Life Group 5 Dimensions Visual Analog Scale
EuroQoL	European Quality of Life Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
L02	Studie D1680L00002
MACE	Major Adverse Cardiac Events
Met	Metformin
MWD	Mittelwertdifferenz
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
Saxa	Saxagliptin
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium-dependent glucose cotransporter
SOC	Standard of Care
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

T2D	Typ-2-Diabetes
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
ZP	Zielpopulation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Vice President Pricing & Market Access
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3233
Fax:	04103 70 87 3233
E-Mail:	<u>Julia.Buechner@astrazeneca.com</u>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE – 151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Saxagliptin
Handelsname:	Onglyza®
ATC-Code:	A10BH03

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Onglyza® enthält den oral verfügbaren Wirkstoff Saxagliptin (Saxa), einen hochpotenten, selektiven, reversiblen, kompetitiven Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor (DPP4i), der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme die Insulinsekretion und hemmen die Glukagonsekretion. Auf diese Weise senkt Saxagliptin den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration. Die Behandlung mit Saxa allein oder in Kombination mit Metformin (Met) ist mit einem niedrigen Hypoglykämie-Risiko verbunden, gewichtsneutral sowie hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos sicher.

Die DPP4i unterscheiden sich von anderen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes (T2D) zur Verfügung stehenden Therapien:

- Metformin (oral, hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität),
- Sulfonylharnstoffe (SU) / SU-Analoga (oral, glukoseunabhängige Steigerung der Insulinsekretion),
- Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2; oral, bewirken die Ausscheidung von Glukose über die Nieren),

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- GLP-1-Analoga (Injektion, Inkretinmimetika),
- Insulin (Injektion, Insulinsubstitution),
- Glitazone (oral, steigern die Insulinsensitivität),
- α -Glukosidasehemmer (oral, vermindern die Glukoseaufnahme aus dem Darm).

In Deutschland werden derzeit rund 1,3 Mio Patienten mit einem DPP4i behandelt. Die Klasse der DPP4i nimmt damit einen festen Platz in der Therapiekaskade ein. Im Kontext einer patientenindividuellen Behandlung stellen die DPP4i sowohl für die Patienten als auch für die Ärzte eine essenzielle Therapiealternative dar und sind somit unersetzlicher Bestandteil der deutschen Versorgungslandschaft für Patienten mit Typ-2-Diabetes.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<u>Add-on-Kombinationstherapie</u> Onglyza [®] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:		
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01.10.2009	A
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01.10.2009	B
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	22.11.2011	C
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	18.02.2013	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: 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:	
<ul style="list-style-type: none"> In Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindion geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. 	01.10.2009
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	26.07.2013

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin	Metformin+Sulfonylharnstoff
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Sulfonylharnstoff	Humaninsulin+Sulfonylharnstoff, ggf. nur Humaninsulin
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Insulin+Metformin	Humaninsulin+Metformin, ggf. nur Humaninsulin
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin+Sulfonylharnstoff	Humaninsulin+Metformin, ggf. nur Humaninsulin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für Saxagliptin wurde ab dem 01.04.2013 ein erstes Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen (Vorgangsnummer 2013-04-01-D-050). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erkannte im Anwendungsgebiet (AWG) A einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen an, befristete den Beschluss aber aufgrund der aus seiner Sicht zum damaligen Zeitpunkt nicht ausreichend gesicherten Daten zur kardiovaskulären (CV) Sicherheit, zur Gesamtmortalität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin. Aufgrund des Ablaufs der Befristung des initialen Beschlusses zum 01.07.2016 ist eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 3 SGB V angezeigt. Die Befristungsgründe werden im vorliegenden Dossier durch den Nachweis der Langzeit- einschließlich der kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin ausgeräumt.

Die o. g. zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) wurden vom G-BA im Beratungsgespräch zu Onglyza® (2012-B-027) vom 13.08.2012 festgelegt. Im Beratungsgespräch zur Wiedereinreichung des Dossiers zu Komboglyze® (2014-B-081) vom 20.10.2014 wies der G-BA darauf hin, dass die bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapien auch für die Wiedereinreichung Bestand haben.

Im Anwendungsgebiet A wird als SU auch Glipizid berücksichtigt, für das in Deutschland zurzeit keine Zulassung besteht. Der G-BA bestätigte in bereits veröffentlichten Beschlüssen die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von Glipizid mit den zugelassenen SU Glimperid und Glibenclamid und akzeptierte damit dessen Berücksichtigung bei der Bewertung des Zusatznutzens.

In den Anwendungsgebieten B, C und D ist Humaninsulin Bestandteil der zVT. Im Dossier wurden auch Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt. Insulinanaloga werden als therapeutisch gleichwertig angesehen und sind auch, sofern keine Mehrkosten anfallen, zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig. Des Weiteren sieht der G-BA in seinen Beschlüssen zur Bildung einer Festbetragsgruppe sowie zur Nutzenbewertung von Insulin degludec die Gleichwertigkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga als gegeben an. Auch die Zulassung der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für Onglyza® in Kombination mit Insulin basiert auf Studien mit Insulinanaloga und impliziert damit ebenfalls die therapeutische Gleichwertigkeit.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

AWG A: Kombination mit Met

Der G-BA bestätigte Onglyza[®] im AWG A einen Anhaltspunkt für einen befristeten Zusatznutzen. Der G-BA begründete die Befristung des Beschlusses mit noch nicht ausreichend gesicherten Langzeitsicherheits-Daten von Saxa+Met. Aufgrund der bei T2D erforderlichen Langzeitbehandlung sind diese aber laut G-BA für die Ableitung eines unbefristeten Zusatznutzens nötig. Die Darstellung der Langzeitsicherheitsstudie D1680C00003 (C03, SAVOR-TIMI 53) adressiert die Befristungsgründe des G-BA und legt Daten zur CV Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil vor.

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Sicherheitsendpunktstudie C03 vergleicht Saxa in Kombination mit dem Behandlungsstandard (Standard of Care, SOC) mit Placebo+SOC. Die Patienten konnten behandlungsnaiv oder mit Antidiabetika (außer inkretinbasierten Therapien) vorbehandelt sein. Für alle Patienten mit unzureichender Diabeteskontrolle konnte die Behandlung jederzeit gemäß der Entscheidung des behandelnden Arztes individuell modifiziert werden.

In der ausschließlich mit Met vorbehandelten Population der Studie C03 war kein direkter Vergleich von Saxa+Met mit der vom G-BA festgelegten zVT Met+SU möglich, da die mit Met vorbehandelten Patienten neben einer vom behandelnden Arzt individuell angepassten Standardtherapie entweder Saxa+Met oder Placebo+Met erhielten. Es wurde folgende Annäherung an einen direkten Vergleich vorgenommen:

Im Saxa-Arm wurden die Patienten selektiert, deren SOC kein SU beinhaltete. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zusätzlich SU als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert die direkte Randomisierung zu SU. Es erfolgt somit ein Vergleich zwischen Saxa+Met+SOC und Met+Placebo+SOC+SU, welcher die Bewertung des Zusatznutzens gewährleistet. Diese Population wird als C03 – Zielpopulation (ZP) zVT bezeichnet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Studie C03 werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation zusätzlich dargestellt, ohne dass sie für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Diese Population bietet die größte Evidenz zur CV Sicherheit von Saxa und ermöglicht es, die Ergebnisse für die ZP zVT in den Kontext der Gesamtstudie zu stellen.

Die Nutzenbewertung basiert neben der Studie C03 auf den aktiv kontrollierten, randomisierten Studien D1680C00001 (C01; Saxa+Met versus Met+Glipizid) und D1680L00002 (L02; Saxa+Met versus Met+Glimepirid), die bereits im ersten Nutzendossier evaluiert wurden und zur Ableitung eines Zusatznutzens führten.

In den folgenden Tabellen sind für die Endpunkte, für die ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis vorliegt, die Effektschätzer und in eckigen Klammern das zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG A

Endpunkt	C01	L02	C03 (ZP zVT)
Gesamtmortalität (HR)	a	a	0,17 [0,07;0,49]
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität (HR)			
Kardiale Ereignisse	c	c	a
Kombinierter Endpunkt	a	a	c
Kardiovaskulärer Tod	a	a	0,15 [0,05;0,66]
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	a	a	c
Nicht tödlicher Schlaganfall	a	a	b
Alle Myokardinfarkte	a	a	c
Alle Schlaganfälle	a	a	b
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien			
HbA1c-Senkung	c	d	c
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR)	0,01 [0,00;0,21] ¹ 0,01 [0,00;0,19] ²	0,03 [0,00;0,18]	c
Schwere Hypoglykämien	c	c	c
Gemeinsame Betrachtung	Zusatznutzen	Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR)	2,46 [1,53;3,95] ¹ 11,67 [3,73;36,52] ²	c	c
Stationäre Behandlungen			
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von ...			
Herzinsuffizienz	a	a	b
instabiler Angina Pectoris	a	a	c
koronarer Revaskularisation	a	a	b
Hypoglykämie	a	a	b
Patienten mit stationärem Aufenthalt	a	a	c
Gesamtdauer pro Patient	a	a	c
Dauer pro Aufenthalt	a	a	d
Weitere Folgekomplikationen			
Zeit bis zur/zum ersten ... (HR)			
Amputation	a	a	b
peripheren Revaskularisation	a	a	c
symptomatischen renalen Ereignis	a	a	b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	C01	L02	C03 (ZP zVT)
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation	a	a	b
Laserbehandlung der Netzhaut	a	a	c
Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauert	a	a	0,24 [0,10;0,69]
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten	a	a	c
Änderungen der Albuminurie ⁴	a	a	c
Gewichtsveränderung (OR)			
Patienten mit Gewichtszunahme >5%	0,25 [0,16;0,38]¹ 0,25 [0,17;0,37]²	0,36 [0,18;0,71]	c
Patienten mit Gewichtsabnahme >5%	3,87 [2,55;5,88]¹ 3,33 [2,31;4,80]²	2,63 [1,29;5,37]	c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)	a	a	c
Unerwünschte Ereignisse (OR)			
Gesamtrate UE	0,74 [0,56;0,98]¹	c	0,32 [0,12;0,82]
Gesamtrate SUE	c	c	0,46 [0,23;0,90]
Studienabbrüche aufgrund von UE	c	c	c
UE von speziellem Interesse ³			
Auffälligkeiten der Leber	a	a	0,17 [0,04;0,80]
Knochenbrüche	3,75 [1,04;13,55]²	c	c
a: Nicht erhoben bzw. nicht dargestellt b: Nicht berechenbar c: Nicht statistisch signifikant d: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant ¹ 52 Wochen ² 104 Wochen ³ Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet			

Für die Kombination Saxa+Met zeigten sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile bei:

- der Gesamtmortalität (C03),
- dem CV Tod (C03),
- der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (C01, L02),

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- den Folgekomplikationen (C03),
- der Gewichtsveränderung (C01, L02),
- der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE; C01, C03),
- der Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE, C03) und
- den Auffälligkeiten der Leber (C03).

Lediglich für die UE Knochenbrüche ergab sich ein statistisch signifikanter, aber aufgrund der Nähe zum Nulleffekt nicht fazitrelevanter Unterschied zuungunsten von Saxa+Met (C01).

Insgesamt ergeben sich im AWG A nur Vorteile für Saxa+Met gegenüber der zVT.

Die Subgruppenanalysen ergaben für keinen der betrachteten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

AWG B: Kombination mit SU

Die Nutzenbewertung basiert auf dem indirekten Vergleich der placebokontrollierten Studie CV181040 (CV40) mit der Studie Tovi 1998, die die zVT Insulin mit SU verglich, sowie der Sicherheitsendpunktstudie C03.

In der mit SU vorbehandelten Population der Studie C03 war kein direkter Vergleich von Saxa+SU mit der vom G-BA festgelegten zVT Insulin+SU möglich, da mit SU vorbehandelte Patienten neben der vom behandelnden Arzt individuell angepassten Standardtherapie entweder Saxa+SU oder Placebo+SU erhielten. Es wurde folgende Annäherung an einen direkten Vergleich vorgenommen:

Im Saxa-Arm wurden die Patienten selektiert, deren SOC kein Insulin beinhaltete. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zusätzlich Insulin mit oder ohne SU als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert die direkte Randomisierung zu Insulin mit oder ohne SU. Zur Bewertung des Zusatznutzens diente somit ein Vergleich zwischen Sax+SU+SOC und Placebo+Insulin±SU+SOC. Diese Population wird als C03 – ZP zVT bezeichnet.

Für die Studie C03 werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation zusätzlich dargestellt, ohne dass sie für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Diese Population bietet die größte Evidenz zur CV Sicherheit von Saxa und ermöglicht es, die Ergebnisse für die ZP zVT in den Kontext der Gesamtstudie zu stellen.

In den folgenden Tabellen sind für die Endpunkte, für die ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis vorliegt, die Effektschätzer und in eckigen Klammern das zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG B

Endpunkt	Indirekter Vergleich (CV40, Tovi 1998)	C03 (ZP zVT)
Gesamtmortalität	a	c
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität		
Kardiale Ereignisse	a	a
Kombinierter Endpunkt	a	c
Kardiovaskulärer Tod	a	c
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	a	c
Nicht tödlicher Schlaganfall	a	b
Alle Myokardinfarkte	a	c
Alle Schlaganfälle	a	b
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien		
HbA1c-Senkung (MWD)	1,67 [0,66;2,68]¹	c
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	a	c
Schwere Hypoglykämien	a	c
Gemeinsame Betrachtung	a	kein Zusatznutzen
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien	a	c
Stationäre Behandlungen		
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von ...		
Herzinsuffizienz	a	c
instabiler Angina Pectoris	a	b
koronarer Revaskularisation	a	c
Hypoglykämie	a	b
Patienten mit stationärem Aufenthalt (OR)	a	0,12 [0,02;0,59]
Gesamtdauer pro Patient	a	c
Dauer pro Aufenthalt	a	c
Weitere Folgekomplikationen		
Zeit bis zur/zum ersten ...		
Amputation	a	b
peripheren Revaskularisation	a	b
symptomatischen renalen Ereignis	a	b
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation	a	b
Laserbehandlung der Netzhaut	a	b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Indirekter Vergleich (CV40, Tovi 1998)	C03 (ZP zVT)
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten	a	c
Änderungen der Albuminurie ⁴	a	c
Gewichtsveränderung		
Patienten mit Gewichtszunahme um >5%	a	c
Patienten mit Gewichtsabnahme um >5%	a	c
Änderung im Vergleich zum Ausgangswert (MWD)	d ² -4,20 [-6,36;-2,04]¹	a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)		c
Unerwünschte Ereignisse (OR)		
Gesamtrate UE	a	c
Gesamtrate SUE	a	0,10 [0,02;0,47]
Studienabbrüche aufgrund von UE	a	0,16 [0,03;0,81]
UE von speziellem Interesse ³		
Verringerte Thrombozytenzahl	a	0,06 [0,01;0,65]
a: Nicht erhoben bzw. nicht dargestellt b: Nicht berechenbar c: Nicht statistisch signifikant d: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant ¹ 50 / 52 Wochen ² 24 / 26 Wochen ³ Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet		

Für die Kombination Saxa+SU zeigten sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile bei:

- den stationären Behandlungen (C03),
- der Gewichtsveränderung (indirekter Vergleich),
- der Gesamtrate schwerwiegender UE (C03),
- den Studienabbrüchen aufgrund von UE (C03) und
- der verringerten Thrombozytenzahl (C03).

Insgesamt ergeben sich im AWG B nur Vorteile für Saxa+SU gegenüber der zVT.

Die Subgruppenanalysen ergaben für keinen der betrachteten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

AWG C: Kombination mit Insulin+Met

Die Nutzenbewertung basiert auf der placebokontrollierten Studie CV181057 (CV57) sowie der Sicherheitsendpunktstudie C03 in der ZP. In der Studie CV57 war nach 24 Wochen eine individuelle Insulindosisanpassung erlaubt. Um den Einfluss von Insulin zu erfassen, wurden für die Beurteilung des Zusatznutzens primär Analysen inklusive der Patienten betrachtet, die eine Erhöhung der Insulindosis als Notfallmedikation erhalten hatten. In der Studie C03 konnte die Insulindosis jederzeit nach dem Ermessen des Arztes angepasst werden. Die selektive Betrachtung der mit Met+Insulin vorbehandelten Patienten in beiden Armen ermöglicht in beiden Studien einen randomisierten Vergleich mit der zVT.

Für die Studie C03 werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation zusätzlich dargestellt, ohne dass sie für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Diese Population bietet die größte Evidenz zur CV Sicherheit von Saxa und ermöglicht es, die Ergebnisse für die ZP in den Kontext der Gesamtstudie zu stellen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG C

Endpunkt	CV57	C03 (ZP)
Gesamtmortalität	a	c
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität		
Kardiale Ereignisse	c	a
Kombinierter Endpunkt	a	c
Kardiovaskulärer Tod	a	c
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	a	c
Nicht tödlicher Schlaganfall	a	c
Alle Myokardinfarkte	a	c
Alle Schlaganfälle	a	c
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien		
HbA1c-Senkung	d	d
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	c	c
Schwere Hypoglykämien	a	c
Gemeinsame Betrachtung	kein Zusatznutzen	kein Zusatznutzen
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien	a	c
Patienten mit HbA1c <6,5% ohne Hypoglykämien	c	a
Patienten mit HbA1c <7,0% ohne Hypoglykämien (OR)	2,65 [1,06;6,60]^{5,6} 2,35 [1,04;5,28]^{1,7}	a
Veränderung der täglichen Insulindosis	d ⁵ c ¹	a
Stationäre Behandlungen		
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von ...		
Herzinsuffizienz	a	c
instabiler Angina Pectoris	a	c
koronarer Revaskularisation	a	c
Hypoglykämie	a	c
Patienten mit stationärem Aufenthalt	a	c
Gesamtdauer pro Patient	a	c
Dauer pro Aufenthalt	a	c
Weitere Folgekomplikationen		
Zeit bis zur/zum ersten ...		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	CV57	C03 (ZP)
Amputation	a	c
peripheren Revaskularisation	a	c
symptomatischen renalen Ereignis	a	c
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation	a	c
Laserbehandlung der Netzhaut	a	c
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten	a	c
Änderungen der Albuminurie ⁴ (OR)		
Mikro- zu Normoalbuminurie	a	1,73 [1,17;2,55] ¹ 1,58 [1,01;2,46] ²
Mikro- zu Makroalbuminurie	a	0,58 [0,36;0,94] ² 0,58 [0,35;0,96] ³
Gewichtsveränderung		
Patienten mit Gewichtszunahme um >5%	a	c
Patienten mit Gewichtsabnahme um >5%	a	c
Gewichtsveränderung	c	a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)	a	c
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	c	c
Gesamtrate SUE	c	c
Studienabbrüche aufgrund von UE	c	c
UE von speziellem Interesse ⁴	a	c
a: Nicht erhoben bzw. nicht dargestellt b: Nicht berechenbar c: Nicht statistisch signifikant d: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant ¹ 52 Wochen ² 104 Wochen ³ Behandlungsende ⁴ Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet ⁵ 24 Wochen ⁶ Exklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis ⁷ Inklusive Patienten mit erhöhter Insulindosis		

Für die Kombination Saxa+Insulin+Met zeigte sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil bei den Änderungen der Albuminurie (C03).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Subgruppenanalysen ergaben für keinen der betrachteten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

AWG D: Kombination mit Met+SU

Zur Nutzenbewertung sollte ein indirekter Vergleich der placebokontrollierten Studie D1680L00006 mit Studien zur zVT Insulin+Met herangezogen werden. Bei der Informationsbeschaffung wurde jedoch keine geeignete Studie zur zVT identifiziert.

Des Weiteren sollte die Sicherheitsendpunktstudie C03 herangezogen werden. In der mit Met+SU vorbehandelten Population der Studie C03 war kein direkter Vergleich von Saxa+Met+SU mit der vom G-BA festgelegten zVT möglich, da die mit Met+SU vorbehandelten Patienten neben einer vom behandelnden Arzt individuell angepassten Standardtherapie entweder Saxa+Met+SU oder Placebo+Met+SU erhielten. Es war folgende Annäherung an einen direkten Vergleich geplant:

Im Saxa-Arm wurden die Patienten selektiert, deren SOC kein Insulin beinhaltete. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung von SU auf Insulin als Teil ihrer SOC-Behandlung wechselten. Dies imitiert das Szenario der direkten Randomisierung zu Insulin+Met. Es sollte somit ein Vergleich zwischen Saxa+Met+SU+SOC und Placebo+Met+Insulin+SOC erfolgen. Im AWG D enthielt der Vergleichsarm der ZP zVT jedoch keine Patienten, so dass kein Vergleich zur zVT durchgeführt werden konnte.

Für die Studie C03 werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation dargestellt, da diese die größte Evidenz zur CV Sicherheit von Saxa bietet. Die Studienpopulation wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin	Ja
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Sulfonylharnstoff	Ja
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin+Insulin	Ja
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin +Sulfonylharnstoff	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

AWG A: Kombination mit Met

Gesamtmortalität

Eine Verlängerung des Lebens ist für den Patienten von entscheidender Bedeutung und herausragendes Therapieziel jeder medizinischen Behandlung. In der Gesamtpopulation der Studie C03 zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die ZP zVT zeigt unter Saxa+Met für die Gesamtmortalität einen Vorteil, so dass sich aus der erheblichen Verlängerung der Lebensdauer ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für den Patienten ableiten lässt.

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität

T2D ist mit einer erhöhten CV Morbidität und Mortalität assoziiert. Die CV Sicherheit antidiabetischer Therapien ist daher von elementarer Bedeutung für die Patienten. Bei der Therapieauswahl ist deshalb, so die NVL, neben Alter, Lebenserwartung, Lebensqualität und Patientenpräferenz auch das individuelle Risiko für Komplikationen zu berücksichtigen. Die EMA fordert, dass neue Antidiabetika CV-Risikofaktoren nach Möglichkeit positiv beeinflussen und das Gesamt-CV-Risiko nicht erhöhen.

In der Studienpopulation der Studie C03 unterschieden sich die Behandlungsgruppen beim primären kombinierten Endpunkt und dessen Einzelkomponenten nicht. Dies bestätigt die CV Sicherheit von Onglyza®.

Die ZP zVT der Studie C03 zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Saxa+Met beim Endpunkt CV Tod. Aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Gemäß den relevanten Therapieleitlinien ist die Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr ein zentrales Therapieziel einer antiglykämischen Behandlung.

Häufige Hypoglykämien sind v. a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und manifesten makrovaskulären Veränderungen ein erheblicher Risikofaktor für potenziell tödliche CV Ereignisse. Schwere Hypoglykämien führen regelhaft zu Hospitalisierungen und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems. Das Vermeiden von Hypoglykämien bei effizienter Blutzuckersenkung beeinflusst die Morbidität positiv (weniger mikrovaskuläre Langzeitschäden infolge Reduktion von glykiertem Hämoglobin (HbA1c)) und ist aufgrund der bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen und deren Folgen (CV Episoden, Unfälle und Invalidität infolge Hypoglykämien) von hoher Patientenrelevanz.

Die Studien C01 und L02 zeigen bei gleichwertiger, effektiver Blutzuckerkontrolle statistisch signifikant geringere Raten für bestätigte symptomatische Hypoglykämien unter Saxa+Met. Dies wird untermauert durch die Betrachtung des Anteils der Patienten in Studie C01, die einen HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien erreichen. Die Vermeidung von Hypoglykämien bei gleichzeitiger adäquater Langzeitblutzuckerkontrolle stellt eine bedeutsame Vermeidung

nicht schwerwiegender Nebenwirkungen dar, so dass sich hierfür ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

Stationäre Behandlungen

In der ZP zVT der Studie C03 kann hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen anhand adäquater statistischer Methodik festgestellt werden. Für den in der Gesamtstudie aufgetretenen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Saxa bezüglich dieses Endpunkts konnten jedoch weder klinisch relevante Faktoren identifiziert werden, die für ein erhöhtes relatives Risiko unter Behandlung mit Saxa prädiktiv waren, noch ist auf Basis der Studiendaten ein kausaler Zusammenhang für dieses Resultat identifizierbar. Außerdem war das Risiko hinsichtlich der primären oder sekundären, kombinierten Endpunkte oder der Gesamtmortalität bei Saxagliptin-Patienten, die zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz oder eine eingeschränkte Nierenfunktion in der Vorgeschichte hatten, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Auch anhand von Real-World-Evidenz konnten die Ergebnisse der Gesamtstudie nicht bestätigt werden.

Weitere Folgekomplikationen

Das Risiko für makro- und mikroangiopathische Folgekomplikationen erhöht sich mit dem Fortschreiten des Diabetes. Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Sowohl die Gesamtpopulation der Studie C03 als auch die ZP zVT zeigen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Saxa+Met für die Zeit bis zur Initiierung einer dauerhaften, mindestens dreimonatigen Insulinbehandlung. Dies entspricht einer Verlangsamung der Krankheitsprogredienz, woraus sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten lässt.

Gewichtsveränderung

Übergewicht und Adipositas tragen substantiell zur Entstehung und Verschlechterung eines T2D bei und haben eine zusätzliche Erhöhung des CV Risikos zur Folge.

In der Therapie des T2D wird durch Gewichtsreduktion die Verringerung von Folgekomplikationen angestrebt. Für die Patienten ist hierzu häufig eine nachhaltige Umstellung ihrer Lebensweise erforderlich. Eine therapiebedingte Gewichtszunahme steht diesem Vorhaben entgegen und wirkt sich zudem nachteilig auf die Therapiemotivation der Patienten aus. Der Vermeidung von Gewichtszunahmen ist somit eine direkte Patientenrelevanz beizumessen.

Die Studien C01 und L02 zeigen eine Gewichtsreduktion und damit eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur zVT, woraus sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können den Patienten belasten, den Einsatz einer Therapie limitieren und die Adhärenz verschlechtern. Während die Gesamtpopulation der Studie C03 keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der UE aufweist, zeigt die Studie C01 einen nicht fazitrelevanten Vorteil für Saxa+Met bei der Gesamtrate UE und einen aufgrund der Nähe zum Nulleffekt ebenfalls nicht fazitrelevanten Nachteil bei den Knochenbrüchen. Die ZP zVT der Studie C03 zeigt Vorteile für Saxa+Met bezüglich der Gesamtrate UE, der Gesamtrate SUE sowie der Auffälligkeiten der Leber. Diese bedeutsame Vermeidung von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen stellt einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Fazit

Die Ergebnisse zeigen mit der Evidenzstufe 1b einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Met im Vergleich zur zVT Met+SU. Die Ergebnisse bestätigen den bereits festgestellten Zusatznutzen durch die Vermeidung von Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle und belegen die CV Sicherheit.

Die Studie C03 bestätigt die langfristige CV Sicherheit von Saxa. In der Studienpopulation erhöhte Saxa im Vergleich zu SOC das CV Risiko nicht. Das zeigen insbesondere die Ergebnisse für den primären kombinierten Endpunkt Major Adverse Cardiac Events (MACE) und den sekundären kombinierten Endpunkt. In der ZP zVT zeigen sich Vorteile für Saxa+Met bei den Endpunkten Gesamtmortalität und CV Tod. Auch für das Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen, der Gesamtrate der UE, der Gesamtrate der SUE und für Auffälligkeiten der Leber zeigte die ZP zVT Vorteile für Saxa+Met gegenüber der zVT. Mittels der dargestellten Daten zur CV Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil der ZP zVT wird die Langzeitsicherheit von Saxa nachgewiesen. Somit konnten die Befristungsgründe des G-BA adressiert und ausgeräumt werden.

Ergebnisse mit der Aussagesicherheit „Beleg“ werden bei der Gesamtabwägung des Zusatznutzens vorrangig betrachtet. Dem erhöhten Verzerrungspotenzial in der ZP zVT der Studie C03 aufgrund des Aufhebens der Randomisierung wird Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+Met gegenüber Met+SU

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gesamtmortalität	Erheblich	Anhaltspunkt
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität ¹	Erheblich	Anhaltspunkt
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien	Beträchtlich	Beleg
Stationäre Behandlungen ²	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Folgekomplikationen ³	Beträchtlich	Anhaltspunkt
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Unerwünschte Ereignisse ⁴	Beträchtlich	Anhaltspunkt
¹ aufgrund von kardiovaskulärer Tod ² aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation, Hypoglykämie ³ Ergebnisse für die Folgekomplikation Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die ≥ 3 Monate dauerte), für alle anderen Folgekomplikationen ergab sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden. ⁴ Zusatznutzen für die Operationalisierungen Gesamtrate UE (gering), Gesamtrate SUE (beträchtlich), Raten UE von speziellem Interesse – Auffälligkeiten der Leber (beträchtlich); für die weiteren Operationalisierungen (Studienabbrüche aufgrund von UE und weitere UE von speziellem Interesse) ergab sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.		

AWG B: Kombination mit SU**Stationäre Behandlungen**

Die ZP zVT der Studie 03 zeigt einen Vorteil von Saxa für den Anteil an Patienten mit stationärem Aufenthalt.

In der ZP zVT der Studie C03 zeigte sich für die Komponente des sekundären Endpunkts „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den in der Gesamtstudie aufgetretenen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Saxa bezüglich dieses Endpunkts konnten weder klinisch relevante Faktoren identifiziert werden, die für ein erhöhtes relatives Risiko unter Behandlung mit Saxa prädiktiv waren, noch ist auf Basis der Studiendaten ein kausaler Zusammenhang für dieses Resultat identifizierbar. Außerdem war das Risiko hinsichtlich der primären oder sekundären kombinierten Endpunkte oder der Gesamtmortalität bei Saxagliptin-Patienten, die zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz oder eine eingeschränkte Nierenfunktion in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorgeschichte hatten, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Auch anhand von Real-World-Evidenz konnten die Ergebnisse der Gesamtstudie nicht bestätigt werden.

Für den Vergleich zur zVT stellt die Verringerung stationärer Aufenthalte eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Daher ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gewichtsveränderung

Übergewicht und Adipositas tragen substantiell zur Entstehung und zur Verschlechterung eines T2D bei und haben eine zusätzliche Erhöhung des CV Risikos zur Folge.

In der Therapie des T2D wird durch Gewichtsreduktion die Verringerung von Folgekomplikationen angestrebt. Für die Patienten ist zur Erreichung dieses Therapieziels häufig eine nachhaltige Umstellung ihrer Lebensweise erforderlich. Eine therapiebedingte Gewichtszunahme steht diesem Vorhaben entgegen und wirkt sich zudem nachteilig auf die Therapiemotivation der Patienten aus. Der Vermeidung von Gewichtszunahmen ist somit eine direkte Patientenrelevanz beizumessen.

Der indirekte Vergleich der Studien CV40 und Studie Tovi 1998 zeigt eine Gewichtsreduktion nach 50/52 Wochen und damit eine relevante Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur zVT, woraus sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ergibt.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein, den Einsatz einer Therapie limitieren und die Therapieadhärenz verschlechtern. Während die Gesamtpopulation der Studie C03 keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der UE aufweist, zeigt die ZP zVT Vorteile für Saxa+SU+SOC für SUE, Studienabbrüche aufgrund von UE sowie Veränderung der Thrombozytenzahl. Die weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen stellt einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** dar. Aufgrund der methodischen Limitationen des nicht-randomisierten Vergleichs werden diese Endpunkte nur eingeschränkt in die Gesamtabwägung des Zusatznutzenausmaßes einbezogen.

Fazit

Die Ergebnisse zeigen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Onglyza® in Kombination mit SU im Vergleich zur zVT Insulin±SU.

Der indirekte Vergleich der Studien CV40 und Studie Tovi 1998 zeigt einen Vorteil für Saxa bei der Gewichtsveränderung.

Die Studie C03 bestätigte die langfristige CV Sicherheit von Saxa. In der Studienpopulation erhöhte Saxa im Vergleich zu SOC das CV Risiko nicht. Das zeigen insbesondere die Ergebnisse für den primären kombinierten Endpunkt MACE und den sekundären kombinierten Endpunkt. In der ZP zVT zeigen sich Vorteile für Saxa+SU bei den Endpunkten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

stationäre Behandlungen, Gesamtrate UE, Studienabbrüche aufgrund von UE und Veränderung der Thrombozytenzahl. Mittels der dargestellten Daten zur CV Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil der ZP zVT wird die Langzeitsicherheit von Saxa nachgewiesen. Somit konnten die Befristungsgründe des G-BA adressiert und ausgeräumt werden.

Dem erhöhten Verzerrungspotenzial in der ZP zVT der Studie C03 aufgrund des Aufhebens der Randomisierung wird Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Tabelle 1-13: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+SU gegen Insulin±SU

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gesamtmortalität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Stationäre Behandlungen ¹	Beträchtlich	Anhaltspunkt
Folgekomplikationen	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Gewichtsveränderung	Gering	Anhaltspunkt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Unerwünschte Ereignisse ²	Erheblich	Anhaltspunkt
<p>¹ Zusatznutzen für die Operationalisierung Anteil Patienten mit stationärem Aufenthalt; für die weiteren Operationalisierungen (Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz, Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund instabiler Angina Pectoris, Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation, Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund Hypoglykämie, Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte (Ereignisse)) ergab sich weder ein Zusatznutzen und noch ein Schaden.</p> <p>² Zusatznutzen für die Operationalisierungen Gesamtrate SUE (erheblich), Studienabbruch aufgrund UE (gering), Raten UE von speziellem Interesse – Verringerung der Thrombozytenzahl (beträchtlich); für die weiteren Operationalisierungen (Gesamtrate UE und weitere UE von speziellem Interesse) ergab sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.</p>		

AWG C: Kombination mit Insulin+Met

Weitere Folgekomplikationen

Für Saxa zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der ZP zVT der Studie C03 ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Entwicklung bzw. den Verlauf der Albuminurie. Die Ausscheidung von Albumin mit dem Urin ist kennzeichnend für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

diabetische Mikroangiopathie und entwickelt sich bei etwa einem Drittel bis der Hälfte der Diabetespatienten nach zehn bis 15 Jahren zu einer chronischen, fortschreitenden Niereninsuffizienz, welche im Endstadium eine ebenso belastende wie kostenintensive Dialysebehandlung erfordert. Vor allem im frühen Diabetesstadium, bei erhaltener glomerulärer Filtrationsrate, lässt sich die Progredienz der Nierenschädigung durch konsequente Therapie der Grunderkrankung verzögern. Die positive Beeinflussung der Albuminurie entspricht einer Verringerung nicht schwerwiegender Symptome und damit einem **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Fazit

Die Ergebnisse zeigen mit der Evidenzstufe 1b einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** der Therapie mit Onglyza® in Kombination mit Insulin+Met im Vergleich zur zVT Insulin+Met.

Die Studie C03 bestätigte die langfristige CV Sicherheit von Saxa. In der Studienpopulation erhöhte Saxa im Vergleich zu SOC das CV Risiko nicht. Das zeigen insbesondere die Ergebnisse für den primären kombinierten Endpunkt MACE und den sekundären kombinierten Endpunkt. Die ZP zVT zeigte einen Vorteil bei der Veränderung der Albuminurie. Mittels der dargestellten Evidenz zum generellen Sicherheitsprofil, zur CV Sicherheit und der Gesamtmortalität ist die Langzeitsicherheit von Saxa nachgewiesen. Somit konnten die Befristungsgründe des G-BA adressiert und ausgeräumt werden.

Die Zugabe von Saxa zu einer bestehenden, nicht ausreichenden Therapie mit Insulin und Met stellt somit eine Alternative zu einer Insulindosiseskalation dar, die einer Verschlechterung der Nierenfunktion vorbeugt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+Insulin+Met gegenüber Insulin+Met

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gesamtmortalität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Veränderung der täglichen Insulindosis	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Stationäre Behandlungen	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Folgekomplikationen ¹	Gering	Hinweis
Gewichtsveränderung	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Unerwünschte Ereignisse	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
¹ Ergebnisse für die Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie nach 52 Wochen und Woche 104 sowie für die Änderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen und zu Behandlungsende. Für alle anderen betrachteten Folgekomplikationen ergibt sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.		

AWG D: Kombination mit Met+SU

Da weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich mit der zVT die nötigen Daten vorliegen, ist im Anwendungsgebiet D kein Zusatznutzen belegbar.

Die Studie C03 bestätigte die langfristige CV Sicherheit von Saxa. In der Studienpopulation zeigte sich für den primären kombinierten Endpunkt MACE sowie für den sekundären kombinierten Endpunkt, dass Saxa im Vergleich zu SOC das CV Risiko nicht erhöht. Da für Saxa sowohl in Kombination mit Met als auch in der Kombination mit SU die CV Sicherheit im Vergleich zur zVT gezeigt werden konnte, ist davon auszugehen, dass auch für die Kombination mit Met+SU die CV Sicherheit gewährleistet ist. Dadurch wird die Langzeitsicherheit von Saxa nachgewiesen und somit werden die Befristungsgründe des G-BA adressiert und ausgeräumt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Typ-2-Diabetes (T2D) ist eine chronische, progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie.

Bei circa 7,2% der deutschen Bevölkerung wurde jemals ein Diabetes diagnostiziert. In Deutschland leiden somit insgesamt rund 5,8 Mio Patienten an Diabetes. Etwa 80-90% der Erkrankten haben einen T2D. Damit stellt diese Erkrankung eine Volkskrankheit dar. Die Prävalenz des T2D steigt seit Jahren und eine Tendenzumkehr ist nicht in Sicht. Für die Therapie des T2D steht eine Reihe von Optionen zur Verfügung. Mit über 1,3 Mio Patienten wird ein erheblicher Anteil der T2D-Patienten in Deutschland gegenwärtig mit einem DPP4i behandelt.

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie sowie diabetischer Fuß. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für diese Erkrankungen ist bei Diabetikern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht. Aufgrund der großen Fallzahl und der damit verbundenen hohen Gesamtkosten spielen Diabetes mellitus und dessen Folgeerkrankungen für die gesetzlichen Krankenkassen eine große Rolle.

Die Behandlung eines Patienten mit T2D beruht zunächst auf Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) soll bei Nichterreichen des HbA1c-Zielkorridors zeitnah eine Pharmakotherapie mit Met, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Wird das individuelle Therapieziel nach den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten nicht erreicht, sollte eine Kombinationstherapie erfolgen. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft geben auf dieser Stufe keine klare Therapieempfehlung, sondern stellen drei Optionen dar: Met plus Insulin, Met plus Glibenclamid oder Met plus DPP4i. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin empfehlen eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zweifachkombination und listen mögliche Kombinationspartner alphabetisch auf: DPP4i, GLP-1-Rezeptoragonist, Glukosidasehemmer, Insulin, SGLT-2-Inhibitor, SU / Glinid sowie Pioglitazon. Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht zum individuellen HbA1c-Ziel gesenkt werden kann, wird eine intensivierete Insulintherapie oder eine Kombinationstherapie empfohlen.

AWG A: Kombination mit Met

Die ZP für Onglyza® im AWG A umfasst erwachsene Patienten mit T2D, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung sowie der maximal verträglichen Dosis von Met allein (Monotherapie) nicht ausreichend kontrolliert ist.

AWG B: Kombination mit SU

Die ZP im AWG B umfasst erwachsene Patienten mit T2D, für die die Anwendung von Met ungeeignet erscheint und die unter einer SU-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

AWG C: Kombination mit Insulin+Met

Die ZP für AWG C umfasst erwachsene Patienten mit T2D, die unter einer Therapie mit Insulin (mit oder ohne Met), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

AWG D: Kombination mit Met+SU

Die ZP für AWG D umfasst erwachsene Patienten mit T2D, die unter einer Kombinationstherapie mit Met+SU, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Gemäß den Leitlinien wird bei den Patienten, die ihren Blutzucker mit Met als Monotherapie nicht mehr ausreichend kontrollieren können, eine Zweifachkombination empfohlen. Als Kombinationspartner werden DPP4i, GLP-1-Rezeptoragonisten, Glukosidasehemmer, Insulin, SGLT-2-Inhibitoren, SU/Glinide oder Pioglitazon genannt, wobei bei der Auswahl des Kombinationspartners die Begleiterkrankungen des Patienten und seine individuellen Präferenzen berücksichtigt werden müssen.

Die häufigsten Nebenwirkungen der bislang zur Verfügung stehenden blutzuckersenkenden Arzneimittel sind Hypoglykämien (unter SU, Insulin) und Gewichtszunahme, welche die Insulinresistenz und das CV Risiko erhöht und sich negativ auf die Patientenmotivation zur Gewichtsreduktion auswirkt (unter SU, Insulin, Glitazone).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die wesentlichen Nebenwirkungen einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen sind die Gewichtszunahme und die oftmals protrahierten Hypoglykämien. Diese beiden unerwünschten Nebenwirkungen fallen bei der Behandlung des T2D besonders stark ins Gewicht, da sie hohe Patientenrelevanz besitzen und dem Erreichen des Therapieziels direkt entgegenstehen. Zusätzlich sind die therapeutischen Optionen dieser Wirkstoffklasse eingeschränkt durch den relativ raschen Wirkverlust, der vermutlich mit der Erschöpfung der Betazellen ursächlich zusammenhängt.

Eine mögliche kardiovaskuläre Gefährdung durch die Wirkung von Sulfonylharnstoffen auf Adenosintriphosphat-abhängige Kaliumkanäle des Myokards wird noch kontrovers diskutiert. Einige retrospektive Analysen haben gezeigt, dass SU das Risiko für CV Komplikationen und CV Mortalität erhöhen. Insgesamt besteht Unklarheit über die CV Sicherheit von SU, so bewertet z. B. die Bundesärztekammer die Evidenz zu SU kritisch. Aufgrund der besonderen Wichtigkeit der CV Sicherheit sind SU daher für die Langzeittherapie nur bedingt geeignet und werden nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin empfohlen.

Im Gegensatz dazu ist die CV Sicherheit von Saxa in einer breiten T2D-Patientenpopulation mit hohem kardiovaskulären Risiko durch die Studie C03 nachgewiesen.

AWG A: Kombination mit Met

Das in den Leitlinien gesetzte Ziel, bei der Blutzuckereinstellung vor allem auch das Risiko für Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu berücksichtigen, ist mit der Kombination von Met+SU aufgrund des Wirkmechanismus und der nachlassenden Wirkung der SU im Behandlungsverlauf oft nicht bzw. nur unter Inkaufnahme höherer HbA1c-Werte erreichbar. Im Gegensatz dazu senkt Onglyza® in Kombination mit Met den Blutzucker anhaltend über Jahre ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr bei gleichzeitiger CV Sicherheit. Die Langzeitsicherheit von antidiabetischen Therapien ist von hoher Patientenrelevanz und sollte bei der Therapieauswahl vom Arzt zwingend berücksichtigt werden. Die langfristige CV Sicherheit von Saxagliptin ist durch eine Sicherheitsendpunktstudie belegt, welche zeigt, dass Saxagliptin das CV Risiko nicht erhöht. Onglyza® liefert damit eine Verbesserung gegenüber bisherigen Therapieoptionen und deckt den therapeutischen Bedarf im Vergleich zur zVT Met+SU in einem höheren Maße ab.

AWG B: Kombination mit SU

Mit einer Insulintherapie lässt sich das in den Leitlinien gesetzte Ziel, bei der Blutzuckereinstellung vor allem auch das Risiko für Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu berücksichtigen, oft nicht bzw. nur unter Inkaufnahme höherer HbA1c-Werte erreichen. Darüber hinaus ist die Behandlung mit Insulin mit Einschränkungen der Lebensqualität verbunden (Spritzen, Blutzuckerselbstmessungen etc.). Im AWG B besteht daher das Ziel, eine Insulinbehandlung zu vermeiden oder hinauszuzögern. Den Patienten steht mit Saxa+SU eine Alternative zu belastenden Injektionstherapien mit Insulin zur Verfügung, die deren Nachteile wie z. B. Gewichtszunahme vermeidet und hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos sicher ist. Die Langzeitsicherheit von antidiabetischen Therapien ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von hoher Patientenrelevanz und sollte bei der Therapieauswahl vom Arzt berücksichtigt werden. Die langfristige CV Sicherheit von Saxagliptin ist durch eine Sicherheitsendpunktstudie belegt, welche zeigt, dass Saxagliptin das CV Risiko nicht erhöht.

AWG C: Kombination mit Insulin+Met

Die Reduktion des Risikos für Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme ist ein wesentlicher Bestandteil der in den Leitlinien gesetzten Behandlungsziele. Diese Reduktion ist mit der Kombination von Met und Insulin im Behandlungsverlauf oft nicht erreichbar. Onglyza® liefert eine Verbesserung gegenüber bisherigen Therapieoptionen und verbessert die Nierenfunktion. Aufgrund der einfachen Anwendung ohne zusätzliche Blutzuckerkontrollen kann Onglyza® zur Therapiezufriedenheit, zu einer erhöhten Therapieadhärenz und zur besseren Lebensqualität der Patienten mit T2D beitragen.

AWG D: Kombination mit Met+SU

Die Nebenwirkungen einer Insulintherapie (Hypoglykämien, Gewichtszunahmen) schränken den möglichen Behandlungserfolg ein. Im AWG D besteht daher das Ziel, eine Insulinbehandlung zu vermeiden oder zumindest hinauszuzögern. Den Patienten steht mit Saxa+Met+SU eine Alternative zu belastenden und mit Nebenwirkungen sowie Einschränkungen der Lebensqualität behafteten Injektionstherapien mit Insulin zur Verfügung.

Die Behandlung des T2D erfordert eine komplexe und ausdifferenzierte Therapie, welche speziell auf die patientenindividuelle Konstitution zugeschnitten sein sollte. Aufgrund der heterogenen Charakteristika von T2D-Patienten ist deshalb zur Erreichung der Behandlungsziele eine Vielfalt an Therapieoptionen notwendig. Die DPP4i sind eine wichtige Therapiealternative für Patienten mit T2D, da diese zu einer langfristigen Blutzuckersenkung ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko und unter bestätigter CV Sicherheit führen. Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ist die Klasse der DPP4i auch bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz einsetzbar. Die Patienten profitieren darüber hinaus von einem längeren Zeitraum ohne den Einsatz von Insulin in ihrer Behandlung. Anders als die Einnahme eines oralen Arzneimittels stellt die Insulintherapie häufig einen Einschnitt in der Therapie dar und ist mit belastenden Folgen für den Lebensalltag der Patienten verknüpft. Eine deutliche Verzögerung der Insulintherapie ist auch für die Krankenkassen in ihrer Rolle als Kostenträger im deutschen Gesundheitssystem ein bedeutender Vorteil einer DPP4i-Therapie. Darüber hinaus sind die DPP4i die einzige orale, antidiabetische Therapiekategorie, welcher im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ein Zusatznutzen vom G-BA attestiert wurde. Dies unterstreicht die Wertigkeit sowie den Innovationscharakter der DPP4i.

Im Hinblick auf die Erfüllung individueller Patientenpräferenzen, die Sicherstellung der Therapiefreiheit der behandelnden Ärzte sowie der Abdeckung des therapeutischen Bedarfs einer Volkskrankheit stellt die Klasse der DPP4i einen unverzichtbaren Faktor innerhalb der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin	807.105 (803.675 - 810.558)
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Sulfonylharnstoff	74.562 (73.593 - 75.551)
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Insulin (mit oder ohne Metformin)	690.638 (687.673 - 693.631) (gesamte Zielpopulation AWG C) 221.507 (219.435 - 223.606) (Subpopulation C1, Kombinationstherapie mit Insulin+Metformin)
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin +Sulfonylharnstoff	93.757 (92.847 - 94.687)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation	Beträchtlich	807.105 (803.675 - 810.558)
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin +Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Beträchtlich	74.562 (73.593 - 75.551)
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Insulin (mit oder ohne Metformin)	Alle Patienten der Zielpopulation	Nicht belegt	690.638 (687.673 - 693.631)
		Kombinationstherapie mit Insulin+Metformin (Teilpopulation C1)	Gering	221.507 (219.435 - 223.606)
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin +Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Nicht belegt	93.757 (92.847 - 94.687)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin	506,83	407.326.600 -410.815.111
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin +Sulfonylharnstoff	532,62 - 605,34	39.197.104 -45.734.042
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Insulin (mit oder ohne Metformin)	Gesamte Zielpopulation: 1.088,70 - 1.864,14 unter Berücksichtigung des geringeren Insulinverbrauchs: 1.066,36 - 1.841,79	Gesamte Zielpopulation: 748.669.595 -1.293.025.292 unter Berücksichtigung des geringeren Insulinverbrauchs: 733.306.980 -1.277.522.639
		Teilpopulation C1: 1.147,14 - 1.864,14 unter Berücksichtigung des geringeren Insulinverbrauchs: 1.120,95 - 1.837,95	Teilpopulation C1: 251.722.666 -416.832.889 unter Berücksichtigung des geringeren Insulinverbrauchs: 245.975.663 -410.976.648
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin +Sulfonylharnstoff	591,06 - 704,38	54.878.148 -66.695.629
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.250.071.447-1.816.270.074

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Saxagliptin +Metformin	gesamte Zielpopulation	506,83	407.326.600 -410.815.111
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Saxagliptin +Sulfonylharnstoff	gesamte Zielpopulation	532,62 - 605,34	39.197.104 -45.734.042
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Saxagliptin+Insulin (mit oder ohne Metformin)	Kombinationstherapie mit Insulin+Metformin (Teilpopulation C1)	1.147,14 - 1.864,14	251.722.666 -416.832.889

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
698.246.370-873.382.042

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Saxagliptin +Metformin	Sulfonylharnstoff Glibenclamid (als Add-on zu Metformin)	gesamte Zielpopulation	25,79 - 80,06	20.726.778 -64.893.273
		Sulfonylharnstoff Glimperid (als Add-on zu Metformin)	gesamte Zielpopulation	30,62 - 98,51	24.608.529 -79.848.069
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Saxagliptin +Sulfonylharnstoff	Insulin+ Sulfonylharnstoff: Glibenclamid	gesamte Zielpopulation	607,66 - 1.338,33	44.719.522 -101.112.170
		Insulin+ Sulfonylharnstoff: Glimperid	gesamte Zielpopulation	612,49 -1.356,78	45.074.977 -102.506.086
		Insulin	gesamte Zielpopulation	581,87 - 1.258,27	42.821.559 -95.063.557
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Saxagliptin +Insulin (mit oder ohne Metformin)	Insulin (mit oder ohne Metformin, gesamte Zielpopulation C)	gesamte Zielpopulation	581,87 - 1.357,31	400.136.289 -941.472.293
		Insulin (mit Metformin, Teilpopulation C1)	Teilpopulation C1	640,31 - 1.357,31	140.506.425 -303.502.660
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie Saxagliptin +Metformin +Sulfonylharnstoff	Insulin+Metformin	gesamte Zielpopulation	640,31 - 1.357,31	59.450.863 -128.519.612
		Insulin	gesamte Zielpopulation	581,87 - 1.258,27	54.024.884 -119.141.811

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle Kodierungen und Patientenpopulationen gleichermaßen.

Onglyza[®] soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation einmal täglich eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder Tageszeit erfolgen. Die empfohlene Dosis von Onglyza[®] ist 5 mg in Kombination mit Met, Insulin (+/-Met) oder einem SU bzw. Met+SU. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es erforderlich sein, die Insulin- oder SU-Dosis zu reduzieren.

Vor Beginn der Behandlung mit Onglyza[®] wird eine Nierenfunktionskontrolle empfohlen. Danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen stattfinden.

Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis von Onglyza[®] auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden. Onglyza[®] sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßiger Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz oder hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird Onglyza[®] nicht empfohlen.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Onglyza[®] bei Kindern <18 Jahren vor. Bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) sollte Onglyza[®] mit Vorsicht angewendet werden.

Für immunsupprimierte Patienten liegen keine Erfahrungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxa vor. Erfahrungen mit Onglyza[®] bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind limitiert.

Onglyza[®] ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen DPP4i. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxa vermutet wird, sollte Onglyza[®] abgesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Behandlung mit Saxa wurden gelegentlich Pankreatitiden berichtet. Die Patienten sollten über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollten Onglyza[®] und andere potenziell unter Verdacht stehende Arzneimittel abgesetzt werden.

Im Rahmen der Routinebetreuung von T2D-Patienten wird eine Überwachung hinsichtlich Hauterkrankungen, wie z. B. Blasenbildung, Ulzeration oder Hautausschlag, empfohlen.

Cytochrom P₄₅₀ 3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin können die blutzuckersenkende Wirkung von Onglyza[®] reduzieren.

Da Onglyza[®] Lactose-Monohydrat enthält, sollten Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption Onglyza[®] nicht anwenden.

Die im European Public Assessment Report beschriebenen routinemäßigen Risiko-Minimierungsmaßnahmen im Rahmen des Risk Management Plans wurden vom Committee for Medicinal Products for Human Use als adäquat für die Überwachung der Sicherheit dieses Produkts angesehen. Weitere Aktivitäten zur Risikominimierung wurden nicht als notwendig erachtet. Eine Übersicht der aktuellen Maßnahmen findet sich in den Modulen 3.

Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen potenziellen unerwünschten Ereignissen wurden in der Langzeitsicherheitsstudie (SAVOR) erfasst. Die Ergebnisse der Studie belegen die Langzeitsicherheit von Onglyza[®].