



Saxagliptin

- Saxagliptin wurde 2009 in den deutschen Markt eingeführt. Es steht als Monopräparat oder als Fixkombination mit Metformin zur Verfügung.
- Saxagliptin hat gemäß dem G-BA-Beschluss aus dem Jahr 2016 in allen zugelassenen Indikationen keinen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es senkt zwar das HbA_{1c}, verbessert aber nicht die patientenrelevanten Endpunkte wie Morbidität und kardiovaskuläre Mortalität. Symptomatische Hypoglykämien treten unter Saxagliptin zusätzlich zu einer Standardtherapie (SOC)¹ häufiger auf als unter Placebo zusätzlich zu SOC. Saxagliptin führte häufiger als Add-on von Placebo zu Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz. In den beiden Zulassungsstudien D1680C00001 und D1680L00002 traten unter Saxagliptin in Kombination mit Metformin weniger Hypoglykämien als unter einem Sulfonylharnstoff + Metformin auf.

Primär sind Wirkstoffe vorzuziehen, bei denen eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt werden konnte (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen auch Empagliflozin und Liraglutid). Gliptine (DPP-4-Inhibitoren) sind nur für diejenigen Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA_{1c}-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.

Indikation (1)²

Saxagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist,
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes senkt Saxagliptin in der Monotherapie oder als Add-on zu Sulfonylharnstoffen, Metformin, Pioglitazon oder Insulin den HbA_{1c}-Wert um durchschnittlich 0,4–0,8 % gegenüber Placebo (1).
- Auf die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (Reduzierung von Herzinfarkten, instabiler Angina oder Schlaganfällen) hatte Saxagliptin in der SAVOR-TIMI-53-Studie keinen Einfluss. Symptomatische Hypoglykämien traten unter Saxagliptin zusätzlich zur SOC häufiger auf als unter Placebo zusätzlich zu einer SOC. Stationäre Behandlungen wegen einer Herzinsuffizienz waren im Interventionsarm mit Saxagliptin verglichen mit Placebo zusätzlich zu SOC statistisch signifikant erhöht (3).
- Die Anwendung von Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wird hierzu ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko für akute Pankreatitis unter DPP-4-Inhibitoren hinweisen, eine abschließende Bewertung aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch noch nicht abgegeben werden kann (4).
- Für das Risiko eines Pankreaskarzinoms unter einer Behandlung mit Saxagliptin konnten bisher keine eindeutigen Hinweise gefunden werden. Eine abschließende Beurteilung ist daher weiterhin nicht möglich (5).

¹Die Standardtherapie (SOC) richtete sich bez. Antidiabetika nach regionalen Standards und konnte während der Studie angepasst werden. DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten waren nicht erlaubt.

²Die zugelassenen Anwendungsgebiete für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen (2).

- In der antidiabetischen Behandlung sind Wirkstoffe vorzuziehen, für die eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt wurde (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen Empagliflozin und Liraglutid). Saxagliptin ist nur für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA_{1c}-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.

Frühe Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V (6)

- In der Nutzenbewertung im Jahr 2013 beschloss der G-BA für Saxagliptin in Kombination mit Metformin sowie für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auf Basis der Studien D1680C00001 und D1680L00002 (7;8). Begründet wurde dies mit der Vermeidung symptomatischer nicht schwerer Hypoglykämien. Aufgrund nicht vorliegender Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil wurde der Beschluss bis zum 01.07.2016 befristet (9;10).

- Für die erneute Bewertung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) im Jahr 2016 neben den bereits bekannten Daten die Ergebnisse der SAVOR-TIMI-53-Studie vor. Hinsichtlich der Mortalität und der Morbidität wurde kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer SOC belegt: Die Studiendaten zeigen im Saxagliptin-Arm statistisch signifikant mehr Fälle von Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz und Hypoglykämien (3). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU weitere Daten zum Endpunkt Hypoglykämien in der Studie SAVOR-TIMI 53 ein. Diese waren aus Sicht des IQWiG aufgrund methodischer Mängel bei der Subgruppenbildung nicht verwertbar (11). Für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin lagen aus Sicht des G-BA keine auswertbaren Daten aus der Studie SAVOR-TIMI 53 für die Patienten vor, die eine zulassungskonforme Kombinationstherapie bekommen hatten (12). Der G-BA beschloss auf Basis der Studien D1680C00001, D1680L00002 und SAVOR-TIMI 53, dass der Zusatznutzen für Saxagliptin oder Saxagliptin/Metformin in keiner der Indikationen belegt ist (13;14).

Wirkungsweise

Saxagliptin ist ein DDP-4-Inhibitor, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Polypeptid (GIP) im Körper blockiert und somit deren Plasmakonzentrationen erhöht. Zusätzlich unterdrückt Saxagliptin die Glukagonsekretion und führt zu einer Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion. GLP-1 und Saxagliptin haben keine insulinsekreti-

onssteigernde Wirkung bei erniedrigten Blutzuckerwerten. Die Metabolisierung von Saxagliptin erfolgt hauptsächlich über das CYP3A4/5. Für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten betragen die mittleren terminalen Plasmahalbwertszeiten 2,5 bzw. 3,1 Stunden, die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal (24 % bzw. 36 %) (1).

Wirksamkeit

In mehreren für die Zulassung relevanten doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien mit einer Dauer von 24 Wochen wurde die Wirksamkeit von Saxagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Primärer Endpunkt war jeweils die HbA_{1c}-Differenz zwischen Baseline und Woche 24.

In den beiden Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Saxagliptin in der Monotherapie wurde der HbA_{1c}-Wert in den Dosierungen 2,5 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag im Vergleich zu Placebo um 0,35–0,73 % gesenkt (jeweils $p < 0,0001$). In Studien zur Add-on-Therapie mit Saxagliptin (2,5 mg/Tag, 5 mg/Tag, 10 mg/Tag) zusätzlich zu Metformin bei Patienten mit nicht ausreichend durch Metformin-Monotherapie kontrollierten Typ-2-Diabetes (Vergleiche mit Placebo + Metformin, Glipizid + Metformin und TZD + Metformin) wurde der HbA_{1c}-Wert jeweils signifikant gegenüber Placebo gesenkt (0,36–0,83 %, jeweils $p < 0,0001$, Saxagliptin 2,5 mg/Tag + TZD $p < 0,0007$) (15).

In einer doppelblinden, randomisierten, vom Hersteller ge-

sponserten Studie (SAVOR-TIMI 53) zur Untersuchung der kardiovaskulären Langzeitsicherheit wurde Saxagliptin vs. Placebo jeweils zusätzlich zu einer SOC an 16.492 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung untersucht. Die HbA_{1c}-Werte der Patienten lagen zwischen 6,5 % und 12 %. Die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Add-on von Placebo zu einer SOC wurde für den primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskuläre Todesfälle, nichttödliche Herzinfarkte und nichttödliche Schlaganfälle (ischämisch)) (Hazard Ratio [HR] 1,00; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,89–1,12; $p = 0,986$) nachgewiesen. Für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Auch Todesfälle insgesamt (5,1 % vs. 4,6 %) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz war unter der Therapie mit Saxagliptin statistisch signifikant häufiger als Add-on von Placebo (3,5 % vs. 2,8 %; HR 1,27; 95 % CI 1,07–1,51; $p = 0,007$) (3).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (1)¹

□ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels oder Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen DPP-4-Inhibitor, einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem.

□ Interaktionen

- Die Gabe von CYP3A4/5-Inhibitoren wie Ketocanazol führt zu erhöhten Saxagliptin-Plasmaspiegeln. Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Saxagliptin reduzieren.

□ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Saxagliptin wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sollten über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende starke Abdominalschmerzen. Besteht Verdacht auf eine Pankreatitis, muss Saxagliptin abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Saxagliptin nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.
- Sulfonylharnstoffe und Insulin sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff- oder Insulin-Dosis bei Kombination mit Saxagliptin zu reduzieren.

Nebenwirkungen

häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis, Sinusitis, Nasopharyngitis, Schwindel, Kopfschmerz, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Schwindel, Kopfschmerz, Erschöpfung
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Überempfindlichkeitsreaktionen, Pankreatitis, Dermatitis, Pruritus, Urtikaria
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	anaphylaktische Reaktionen einschließlich Schock, Angioödem
Häufigkeit nicht bekannt	Obstipation

Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	keine Dosisanpassung
Kinder und Jugendliche	keine Zulassung
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden. Saxagliptin wird für hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (end stage renal disease, ESRD) nicht empfohlen. Da die Dosis, basierend auf der Nierenfunktion, auf 2,5 mg begrenzt werden sollte, wird eine Kontrolle der Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung empfohlen. Danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen stattfinden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz vorsichtige Anwendung. Keine Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	keine Anwendung

¹ Die Angaben zu Nebenwirkungen beziehen sich auf eine Saxagliptin-Monotherapie aus placebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung. In Abhängigkeit der Kombination von Saxagliptin mit oralen Antidiabetika kann die Häufigkeit der Nebenwirkungen variieren. Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr [€] ³
Gliptine				
Saxagliptin	Onglyza [®] 5 mg TAB	5 mg	5 mg / Tag	400,23
Saxagliptin/ Metforminhydrochlorid	Komboglyze [®] 2,5 mg/850 mg TAB	Standarddosis: 2 DE	5 mg/1700 mg / Tag	400,23
Sitagliptin	Januvia [®] ; Xelevia [®] 100 mg TAB	100 mg	100 mg / Tag	505,00
Sitagliptin/ Metforminhydrochlorid	Janumet [®] 50 mg/850 mg TAB	Standarddosis: 2 DE	100 mg/1700 mg / Tag	472,27 ⁴
Sitagliptin/ Metforminhydrochlorid	Velmetia [®] 50 mg/850 mg TAB	Standarddosis: 2 DE	100 mg/1700 mg / Tag	472,71
GLP-1-Analoga				
Albiglutid	Eperzan [®] 30 mg Einzeldosispen	5,7 mg	30 mg / Woche	1286,10
Dulaglutid	Trulicity [®] 0,75 mg Fertigpen	0,16 mg	0,75 mg / Woche	1324,56
Exenatid	Byetta [®] 10 µg Fertigpen	15 µg	20 µg / Tag ⁵	1257,59 ^{4,6}
Liraglutid	Victoza [®] 6 mg/ml Fertigpen	1,2 mg	1,2 mg / Tag ⁷	1308,84 ⁶
Insuline und Insulinanaloga				
Insulin-Isophan, human (Basalinsulin)	Humulin [®] Basal (NPH) KwikPen [™] ⁸ 100 I.E./ml Fertigpen	40 E.	0,5 – 1 I.E. / kg KG / Tag	377,26 ^{4,6,9} – 754,53 ^{4,6,9}
Insulin glargin	Biosimilar (Abasaglar [®]) 100 E./ml Fertigpen	40 E.	0,5 – 1 E. / kg KG / Tag	541,76 ^{4,6,9} – 1083,52 ^{4,6,9}
Insulin detemir	Levemir [®] FlexPen [®] 100 E./ml Fertigpen	40 E.	0,5 – 1 E. / kg KG / Tag	621,88 ^{4,6,9} – 1243,77 ^{4,6,9}
SGLT2-Inhibitoren				
Dapagliflozin	Forxiga [®] 10 mg TAB	10 mg	10 mg / Tag	402,54
Empagliflozin	Jardiance [®] 10 mg TAB	17,5 mg	10 mg / Tag	657,22 ⁴
Biguanid				
Metforminhydrochlorid	Generikum 850 mg TAB	2000 mg	1700 mg / Tag	57,18
Sulfonylharnstoffe				
Glibenclamid	Generikum 3,5 mg TAB	7 mg	3,5 mg / Tag	25,85
Glimepirid	Generikum 3 mg TAB	2 mg	3 mg / Tag	59,23

Stand Lauertaxe: 01.06.2018

¹nach (16); ²Dosierung gemäß Fachinformation (FI); ³Kostenberechnung bezogen auf die Dosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴preisgünstiger Import; ⁵Anfangsdosis für mindestens 1 Monat: 10 µg/d; ⁶Kosten für Nadeln nicht enthalten; ⁷Anfangsdosis bis zu 1 Woche: 0,6 mg/d; ⁸preisgünstiger Import von Huminsulin[®] Basal KwikPen[™]; ⁹Kostenberechnung für eine 76,3 kg schwere Person.

Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen/Titrierungsempfehlungen sowie Dosierungen bei Kombinationstherapie sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

1. AstraZeneca: Fachinformation "Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2017.
2. AstraZeneca: Fachinformation "Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten - Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2017.
3. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.
4. EMA: European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). London, 26. März 2013.
5. Egan AG, Blind E, Dunder K et al.: Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794-797.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Saxagliptin (Onglyza®) und Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) (frühe Nutzenbewertung, Neubewertung nach Ablauf der Befristung). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2017; 44: 85-88.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). Berlin, 01. Oktober 2013.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). Berlin, 02. Mai 2013.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RLXII_Saxagliptin_TrG.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). Berlin, 1. Oktober 2013.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). Berlin, 2. Mai 2013.
11. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zu den Aufträgen A16-42 und A16-43: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1674/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_Addendum.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). Köln, Auftrag: A16-71, Version 1.0. IQWiG-Bericht-Nr. 464. Stand: 16. November 2016.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4134/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244_TrG.pdf. (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). Berlin, 15. Dezember 2016.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). Berlin, 15. Dezember 2016.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2796/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). Berlin, 15. Dezember 2016.
15. European Medicines Agency (EMA): Onglyza® - Saxagliptin: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2018). Doc.Ref.: EMEA/538345/2009, Procedure No. EMEA/H/C/001039. Stand: 27. Oktober 2009.
16. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Berlin 2018.