

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin/Metformin, Nr. 443, A16-43, Version: 1.0, Stand: 29. September 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (1). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (2). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (3).</p> <p>Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) ist eine Kombination zweier anti-hyperglykämischer Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen. Saxagliptin ist ein Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitor. Durch eine Erhöhung des Spiegels der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent-insulinotropic Polypeptid (GIP) führt es eine Steigerung der Insulinsynthese sowie eine Senkung der Glucagonkonzentration herbei. Dadurch werden die Nüchtern- und postprandialen Glukosekonzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gesenkt. Metformin ist ein Biguanid, das durch die Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse in der Muskulatur eine Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion, eine Erhöhung der Insulinsensitivität und Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung sowie eine Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption herbeiführt (4).</p> <p>Saxagliptin/Metformin ist zugelassen als:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ergänzung zu Diät und Bewegung bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren; • Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (4). 	
<p>Der G-BA hatte das IQWiG bereits 2013 erstmals mit der Nutzenbewertung der Kombination Saxagliptin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. In der Zweifachkombination Saxagliptin/Metformin, wenn mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein die Blutglukosespiegel nicht ausreichend kontrolliert sind, wurde im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. In der Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin + Insulin bestand kein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT Metformin + Humaninsulin (5). Dieser Beschluss wurde zunächst bis zum 01.10.2015 und im Verlauf noch einmal bis zum 01.07.2016 befristet. Die Befristung wurde mit fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil begründet.</p> <p>Die AkdÄ hatte in ihrer Stellungnahme in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen für Saxagliptin/Metformin gesehen (6).</p>	
<p>Nach Ablauf der Befristung erfolgt 2016 das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Saxagliptin/Metformin erneut.</p> <p>Die Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich auf ausgewählte, durch das Verfahren vorgegebene Fragestellungen der IQWiG-Dossierbewertung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte in den folgenden zugelassenen Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. • Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. <p>Folgende Fragestellungen wurden hinsichtlich des Zusatznutzens der vom G-BA festgelegten (und vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausgewählten) ZVT betrachtet:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 9	<table border="1" data-bbox="353 576 1191 767"> <thead> <tr> <th data-bbox="353 576 465 651">Frage- stellung</th> <th data-bbox="465 576 835 651">Indikation</th> <th data-bbox="835 576 1191 651">Zweckmäßige Vergleichs- therapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="353 651 465 719">A</td> <td data-bbox="465 651 835 719">Saxagliptin/Metformin</td> <td data-bbox="835 651 1191 719">Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 719 465 767">B</td> <td data-bbox="465 719 835 767">Saxagliptin/Metformin + Insulin</td> <td data-bbox="835 719 1191 767">Humaninsulin + Metformin*</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="353 767 1191 831">*Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichs- therapie des G-BA	A	Saxagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin	B	Saxagliptin/Metformin + Insulin	Humaninsulin + Metformin*	
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichs- therapie des G-BA									
A	Saxagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin									
B	Saxagliptin/Metformin + Insulin	Humaninsulin + Metformin*									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 13	<p data-bbox="353 874 813 906"><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p data-bbox="353 922 1191 1018">Hinsichtlich der ZVT verweist die AkdÄ auf ihre Stellungnahme zur Erstbewertung von Saxagliptin/Metformin (6) sowie auf ihre Stellungnahme zur Bewertung von Linagliptin (7).</p>										
IQWiG Dossier- bewertung, S. 11–12 Dossier pU, Modul 4A, S. 82 ff.; Modul 4B, S. 75 ff.	<p data-bbox="353 1042 707 1074"><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p data-bbox="353 1090 1191 1361">Für alle Fragestellungen berücksichtigt der pU neben den bereits bei der ersten Bewertung eingereichten Studiendaten, anhand derer das IQWiG in der Dossierbewertung A12-16 und seinem Addendum A13-14 2013 keinen Zusatznutzen feststellen konnte, jetzt zusätzlich Auswertungen basierend auf den Daten der SAVOR-TIMI-53-Studie. Hinsichtlich der Studiendaten, die der pU bereits bei der Erstbewertung vorgelegt hat, verweist die AkdÄ auf ihre Stellungnahme aus dem Jahr 2013 (6).</p>										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ verweist hinsichtlich der Darstellung und Bewertung der SAVOR-TIMI-53-Studie auf die Ausführungen zu ihrer Stellungnahme zu der IQWiG Dossierbewertung Nr. 442, A16-42 (8). In der Folge wird dargestellt, wie der pU die Daten der SAVOR-TIMI-53-Studie für die Bewertung von Saxagliptin/Metformin in den Fragestellungen A und B verwendet.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 12–13</p>	<p><u>Ad A): Saxagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin</u></p> <p>Für die Fragestellung A selektiert der pU aus der Studie SAVOR-TIMI 53 Patienten, die ausschließlich mit Metformin in Dosierungen ≥ 1700 mg/Tag vorbehandelt waren und eine Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min aufwiesen. Auch Patienten mit anderen Kontraindikationen für Metformin schließt der pU aus, ohne dass die Kriterien dafür und die Anzahl der auf diese Art ausgeschlossenen Patienten genannt werden. Der pU zieht dann aus dem Saxagliptin/Metformin-Arm nur diejenigen Patienten heran, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin/Metformin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen behandelt wurden. Aus dem Placebo-Arm selektiert der pU diejenigen Patienten, denen innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoffe als Teil ihrer antidiabetischen Begleitmedikation verabreicht wurden. Der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 89 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 12–13</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, A. 89–90</p>	<p>pU betrachtet dies als eine „Imitation einer direkten Randomisierung“ zu Sulfonylharnstoff, räumt aber ein, dass die Randomisierung wohl nicht erhalten bleibt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass das Vorgehen des pU aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Dazu gehört insbesondere die mangelnde Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen, da beispielsweise die vom pU für die Fragestellung A gebildete Teilpopulation 563 Patienten aus dem Saxagliptin/Metformin-Arm (6,8 %) und nur 24 Patienten aus dem Placebo-Arm (0,3 %) umfasst. Diese Art und v. a. auch die unterschiedliche Art der Selektion der Patienten aus der Studie SAVOR-TIMI 53 in den beiden Behandlungsarmen ist aus Sicht der AkdÄ inakzeptabel und erlaubt keinerlei verwertbare Auswertung für Fragestellung A. Des Weiteren waren die HbA_{1c}- und Nüchternblutglukose-Werte ungleich verteilt.</p>	
	<p><u>Ad B): Saxagliptin/Metformin + Insulin vs. Metformin + Humaninsulin</u></p> <p>Für Fragestellung B selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 Patienten, die ausschließlich mit einer Metformindosis von ≥ 1700 mg und Insulin vorbehandelt waren und entsprechend der Zulassung keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min) aufwiesen. Dann betrachtet der pU diejenigen Patienten, die nach</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 15–16</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 81 ff.</p>	<p>Randomisierung Saxagliptin erhielten, vergleicht sie mit denjenigen Patienten, die nach Randomisierung Placebo erhielten, und sieht darin einen direkten Vergleich von Saxagliptin/Metformin + Insulin vs. Metformin + Humaninsulin. Die Randomisierung soll dabei aufrecht erhalten gewesen sein.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die herangezogenen Daten für die Fragestellung B nicht geeignet sind, da das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 keine adäquate Umsetzung der ZVT gewährleistet. In der SAVOR-TIMI-53-Studie konnte und sollte die antidiabetische Therapie auch im Verlauf angepasst werden, und dies gemäß der regionalen Standards ohne Vorgaben für die gesamte Studie noch für den Saxagliptin/Metformin-Arm oder Placebo-Arm. In der vom pU gebildeten, oben genannten Subgruppe der SAVOR-TIMI-53-Studie lagen die HbA_{1c}-Werte zu Beginn bei 8,3 % (Saxagliptin/Metformin-Arm) bzw. bei 8,4 % (Placebo-Arm), so dass offenbar für einen Großteil der Patienten beider Gruppen die Therapie eskaliert werden musste. Der pU macht keine Angaben darüber, wie und bei wie vielen Patienten die antidiabetische Therapie in den beiden Armen eskaliert oder anderweitig geändert wurde. Es ist somit unklar, wie die Patienten nach Randomisierung (außer mit Saxagliptin/Metformin bzw. Placebo) mit Antidiabetika weiter behandelt wurden und ob die vom pU gebildete Subgruppe für den Vergleich Saxagliptin/Metformin + Insulin vs. Humaninsulin + Metformin verwertbar ist.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Da für keine der Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin erlauben, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin gegenüber der ZVT.</p> <p>Die SAVOR-TIMI-53-Studie ist aus den oben dargestellten Gründen für einen Vergleich von Saxagliptin/Metformin in den genannten Kombinationen mit der vom G-BA festgelegten ZVT nicht verwertbar. Deshalb verändert sich die Bewertung der AkdÄ von Saxagliptin/Metformin gegenüber der Stellungnahme aus dem Jahr 2013 nicht. Nach Einschätzung der AkdÄ ist ein Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in den oben genannten Indikationen nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des IQWiG in seiner Dossierbewertung.</p> <p>In seinen Tragenden Gründen zum Beschluss vom 01.10.2013 bewertet der G-BA bei Anlegung von Maßstäben gemäß gültiger Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard „das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Saxagliptin/Metformin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da ausreichend gesi-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>cherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt wurden“. Ein befristeter Zusatznutzen wurde jedoch für gerechtfertigt gehalten, da „Der pharmazeutische Unternehmer...im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen [hat], dass er eine Studie für Saxagliptin (SAVOR-TIMI) initiiert hat, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.“(9)</p> <p>Nach Auffassung der AkdÄ lassen die Ergebnisse der SAVOR-TIMI-53-Studie zwar deutliche Risikosignale, aber keinerlei Nutzensignale erkennen. Stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz, symptomatischer Hypoglykämien und Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe traten unter Saxagliptin signifikant häufiger auf, ohne dass auf der Nutzenseite auch nur eine positive Tendenz zu erkennen war.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an: aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT für alle zwei bewerteten Indikationen: A) Saxagliptin/Metformin und B) Saxagliptin/Metformin + Insulin.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
2. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 4, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: November 2014.
4. AstraZeneca AB: Fachinformation "Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Saxagliptin/Metformin: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=f8e5327fa0035dfa47361e7a48bde0f3&fts_search_list.destHistoryId=41471&fts_search_list.selected=ec2b0f21b05abd31&state.filename=BAanz%20AT%2012.11.2013%20B3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 1. Oktober 2013.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin, Nr. 152, A12-16, Version 1.0, 13.02.2013. Berlin, Stand: 8. März 2013.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Linagliptin, Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012. Berlin, Stand: 21. Dezember 2012.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin, Nr. 442, A16-42, Version: 1.0, Stand: 29. September 2016. Berlin, Stand: 25. Oktober 2016.
9. 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 (neues Anwendungsgebiet): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_TrG.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 1. Oktober 2013.