

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmals zum 15.11.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A12-16 sowie dem zugehörigen Addendum A13-14 bewertet. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.02.2015 bis zum 01.07.2016 verlängert. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin (Saxagliptin/Metformin) bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Saxagliptin/Metformin:** 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.

Die Bewertung wird für 2 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Saxagliptin/Metformin.	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Saxagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für beide Fragestellungen den Vorgaben des G-BA.

Für die Fragestellung A beschränkt der pU die Sulfonylharnstoffe jedoch nicht auf Glibenclamid und Glimepirid und benennt für diese Fragestellung zusätzlich Glipizid als Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für beide Fragestellungen gegenüber den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt. Für Fragestellung A wurden Studien mit Glipizid ebenfalls berücksichtigt und separat bewertet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studie SAVOR-TIMI 53

Zu beiden Fragestellungen legt der pU Auswertungen der Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Bei der Studie SAVOR-TIMI 53 handelt es sich um eine mehrjährige RCT, die bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt wurde und in der Saxagliptin mit Placebo (jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“) verglichen wurde. Ziel dieser Studie war es sowohl auszuschließen, dass unter Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftreten als unter Placebo (Auflage der Zulassungsbehörden), als auch nachzuweisen, dass Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse reduziert (Therapieziel beim Einsatz von Saxagliptin).

Bei den vom pU dargestellten fragestellungsbezogenen Auswertungen werden jeweils unterschiedliche Teilpopulationen der Studie SAVOR-TIMI 53 betrachtet, mit denen der pU einen Vergleich zwischen Saxagliptin/Metformin und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie anstrebt. Diese sind für die Fragestellungen nicht geeignet, da entweder die Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen aufgehoben ist (Fragestellung A) und/oder ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben ist (Fragestellungen A und B).

Davon unabhängig ist die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund ihrer Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) von besonderer Bedeutung für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen jedoch zum Großteil nicht der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung. Der Anteil der Patienten der Gesamtpopulation, die entweder kein Metformin oder Metformin in einer Dosierung unter 1700 mg/Tag erhielten, lag zwischen 47 % und 65 % (die genaue Anzahl ist den Angaben in den Studienunterlagen nicht zu entnehmen).

Die Studie SAVOR-TIMI 53 wird einschließlich ihrer Limitationen in der Nutzenbewertung A16-42 zu Saxagliptin (Monosubstanz) detailliert bewertet und beschrieben, die zeitgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination veröffentlicht wird.

Ergebnisse

Fragestellung A: Saxagliptin/Metformin

Der pU schließt für Fragestellung A 3 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Saxagliptin ein: Studie D1680C00001, Studie D1680L00002 und die Studie SAVOR-TIMI 53.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden bereits in der Erstbewertung von Saxagliptin/Metformin (A12-16) bzw. in dem zugehörigen Addendum zur Erstbewertung (A13-14) bewertet. Der pU legt im jetzigen Dossier keine neuen Daten zu den beiden Studien vor. Die Ergebnisse entsprechen denen der Erstbewertung.

Die vom pU für die Fragestellung A vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der pU wählt aus beiden Behandlungsarmen der Studie Patienten aus, die eine für die Fragestellung A zulassungskonforme Vorbehandlung erhalten haben. Von dieser Teilpopulation wählt der pU aus der Saxagliptin-Gruppe nur diejenigen Patienten aus, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden. In der Placebogruppe wählt der pU diejenigen Patienten aus, denen innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoffe als Teil ihrer antidiabetischen Begleitmedikation verabreicht wurden. Durch dieses Vorgehen ist die Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen nicht gegeben. Dies zeigt sich bereits an den drastisch unterschiedlichen Patientenzahlen: Es wurden 563 (6,8 %) Patienten der Saxagliptin-Gruppe und 24 (0,3 %) Patienten der Vergleichsgruppe in die Auswertung eingeschlossen.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 zu Fragestellung A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der einer Metformin-Monotherapie allein nicht

ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B: Saxagliptin/Metformin plus Insulin

Der pU identifiziert die Studien CV181057 und SAVOR-TIMI 53, die er für die Bewertung der Fragestellung B heranzieht. Die Studie CV181057 hatte der pU bereits für die Erstbewertung von Saxagliptin/Metformin (A12-16) vorgelegt. Der pU legt im Dossier keine neuen Daten zu dieser Studie vor. Die Ergebnisse entsprechen denen der Erstbewertung.

Die vom pU für die Fragestellung B vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der pU wählt aus beiden Behandlungsarmen der Studie diejenigen Patienten aus, die eine für die Fragestellung B zulassungskonforme Vorbehandlung mit Metformin ≥ 1700 mg und Insulin erhalten haben und entsprechend der Zulassung keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min) aufwiesen. Die Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen der so gebildeten Teilpopulation bleibt in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit erhalten. Das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 gewährleistet jedoch keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zielpopulation der Fragestellung B sind Patienten, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist. Für die Patienten besteht somit ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie. Im Saxagliptinarm ist eine Therapieeskalation durch Saxagliptin gegeben. Im Vergleichsarm ist hingegen keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet. Aus dem Studienbericht der Studie SAVOR-TIMI 53 geht hervor, dass in der Gesamtpopulation der Studie weniger als ein Drittel der Patienten eine Erhöhung ihrer Insulindosis um ≥ 25 % für mindestens 3 Monate erhielten. Dabei bleibt unklar, ob diese Therapien entsprechend den Zulassungsvorgaben der Fachinformation eingesetzt wurden und der Vorgabe des G-BA (Humaninsulin) entsprechen.

Selbst wenn man dann davon ausgehen würde, dass ein Großteil der vom pU gebildeten Teilpopulation keine Therapieeskalation benötigt, ist die vom pU vorgelegte Auswertung ungeeignet: Die Teilpopulation entspricht dann nicht der Zulassung von Saxagliptin/Metformin (und damit nicht der Zielpopulation für Fragestellung B), da die Notwendigkeit einer Therapieeskalation Voraussetzung für den Einsatz von Saxagliptin/Metformin ist.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin plus Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin.

Tabelle 3: Saxagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Saxagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin/Metformin plus Insulin	Metformin + Humaninsulin <i>(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.