

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Saxagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 28.03.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A13-01 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 von Saxagliptin bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Kombination aus Saxagliptin und Metformin:** wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;
- **Kombination aus Saxagliptin und 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;
- **Kombination aus Saxagliptin und Insulin und ggf. Metformin:** wenn die Behandlung mit Insulin plus ggf. Metformin allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;
- **Kombination aus Saxagliptin und Metformin und Sulfonylharnstoff:** wenn die Behandlung mit Metformin plus Sulfonylharnstoff allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Die Bewertung wird für 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	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; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für alle 4 Fragestellungen gegenüber den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt. Für die Fragestellungen A und B 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 allen 4 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).

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht den jeweiligen Zielpopulationen der Fragestellungen A bis D.

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

Unabhängig von der Eignung dieser Auswertungen für die Fragestellungen A bis D wird die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund ihrer Bedeutung für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt bewertet.

Ergebnisse

Fragestellung A: Saxagliptin plus 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 hatte der pU bereits für die Erstbewertung von Saxagliptin (A13-01) vorgelegt.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden bereits in der Dossierbewertung A13-01 sowie dem Addendum A13-14 (Addendum zur Bewertung von Saxagliptin / Metformin) 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 1299 Patienten (15,7 %) der Saxagliptin-Gruppe und 39 Patienten (0,5 %) 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 der Kombination aus Saxagliptin und 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 plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert zum einen die Studie SAVOR-TIMI 53, zum anderen 2 Studien für einen indirekten Vergleich, die Studie CV181040 (Saxagliptin vs. Placebo) und die Studie Tovi 1998 (Sulfonylharnstoff vs. Placebo).

Die beiden Studien CV181040 und Tovi 1998 hatte der pU bereits zur Erstbewertung von Saxagliptin vorgelegt, zusammen mit 4 weiteren Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darauf basierend hatte der pU einen indirekten Vergleich durchgeführt, der für die Nutzenbewertung irrelevant war. Der jetzt anhand der Studien CV181040 und Tovi 1998 vorgelegte indirekte Vergleich ist ebenfalls ungeeignet, weil die Studie CV181040 nicht die Zielpopulation untersucht.

Die vom pU für die Fragestellung B vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Das Vorgehen des pU entspricht dem unter Fragestellung A beschriebenen Vorgehen, wobei der pU für Fragestellung B für die Saxagliptin-Gruppe Patienten auswählt, die mit Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff behandelt werden, und für die Vergleichsgruppe solche, die mit Insulin (ggf. plus Sulfonylharnstoff) behandelt werden. Auch bei Fragestellung B zeigt sich die fehlende Strukturgleichheit. Dies zeigt sich bereits an den drastisch unterschiedlichen Patientenzahlen: Es wurden 396 Patienten (4,8 %) der Saxagliptin-Gruppe und 9 Patienten (0,1 %) der Vergleichsgruppe in die Auswertung eingeschlossen.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, und deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung C: Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin

Der pU identifiziert die Studien CV181057 und SAVOR-TIMI 53, die er für die Bewertung der Fragestellung C heranzieht. Die Studie CV181057 hatte der pU bereits für die Nutzenbewertung A13-01 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 C 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 C zulassungskonforme Vorbehandlung (ausschließlich mit Insulin und Metformin) erhalten haben. 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 C sind Patienten, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus ggf. 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 $\geq 25\%$ 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 (und damit nicht der Zielpopulation für Fragestellung C), da die Notwendigkeit einer Therapieeskalation Voraussetzung für den Einsatz von Saxagliptin ist.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Insulin (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung D: Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert die Studie SAVOR-TIMI 53 und für einen indirekten Vergleich die Studie D1680L00006 (Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Placebo plus Metformin plus Sulfonylharnstoff). Die Studie D1680L00006 und einen darauf basierenden indirekten Vergleich hatte der pU bereits zur Erstbewertung von Saxagliptin vorgelegt. Dieser war für die Nutzenbewertung irrelevant, da die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeignet waren.

Die vom pU für die Fragestellung D vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der pU wählt aus der Gesamtpopulation Patienten beider Behandlungsarme aus, die eine für die Fragestellung D zulassungskonforme Vorbehandlung erhalten haben. Von dieser Teilpopulation selektiert der pU aus der Saxagliptin-Gruppe der Studie nur diejenigen Patienten, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Insulin (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden. In der Placebogruppe beabsichtigt der pU nur diejenigen Patienten zu betrachten, die innerhalb von 3 Monaten nach

der Randomisierung von Sulfonylharnstoff auf Insulin als Teil ihrer antidiabetischen Begleitbehandlung wechselten. Solche Patienten waren nach Angaben des pU in der Placebogruppe jedoch nicht eingeschlossen, weshalb für den geplanten Vergleich keine Ergebnisse vorliegen. Unabhängig von der Argumentation des pU wäre durch dieses Vorgehen bei der Patientenselektion für die beiden Behandlungsarme der Studie SAVOR-TIMI 53 keine Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen mehr gegeben.

Für den indirekten Vergleich schließt der pU zu Saxagliptin die placebokontrollierte Studie D1680L00006 und die Studie SAVOR-TIMI 53 ein. Als Brückenkomparator wählt der pU Metformin plus Sulfonylharnstoff. Der pU identifiziert jedoch keine Studie, die die zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem Brückenkomparator vergleicht.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff keine relevanten Daten vor.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff 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 des Wirkstoffs Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Saxagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
C	Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	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.

Studie SAVOR-TIMI 53

Der pU legt in seinem Dossier neben den fragestellungsbezogenen Auswertungen auch Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Aus der Studie SAVOR-TIMI 53 können jedoch insgesamt keine Aussagen zu positiven oder negativen Effekten von Saxagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Hierfür sind insbesondere folgende Gründe maßgeblich:

- Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht den jeweiligen Zielpopulationen der Fragestellungen A bis D.
- Saxagliptin (plus eine antidiabetische Begleitmedikation) wurde mit Placebo (plus eine antidiabetische Begleitmedikation) verglichen. Ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht gegeben.
- Die blutzuckersenkende Behandlung war bei einem Großteil der Patienten inadäquat (entweder nicht ausreichend optimiert oder keine zulassungsgemäße Anwendung):
 - Eine ausreichende Therapieeskalation insbesondere im Placeboarm ist trotz bestehenden Eskalationsbedarfs der Patienten nicht erkennbar.
 - Die nur in geringem Maße vorgenommenen Therapieeskalationen könnten auch darauf hindeuten, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten kein Eskalationsbedarf

bestand, weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf. Für diese Patienten ist die Therapie mit Saxagliptin jedoch nicht zugelassen.

- Etwa 40 % der Patienten hatten sowohl zu Studienbeginn als auch zum Behandlungsende einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg. Es ist unklar, ob und wann bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung blutdrucksenkender Medikamente oder die Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte.
- Die Daten zum Blutdruck sowie der antidiabetischen Therapie weisen darauf hin, dass regionale Versorgungsstandards in der Studie SAVOR-TIMI 53 eine nicht unerhebliche Rolle spielen können und die Daten der Gesamtpopulation nicht ohne weiteres auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Ergebnisse aus der Studie SAVOR-TIMI 53

Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus der Studie SAVOR-TIMI 53 für die Anwendung von Saxagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardtherapie“:

- Keinen Nachteil von Saxagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität
- Keinen Vorteil von Saxagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität
- Einen Nachteil von Saxagliptin für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“
- Keinen Nachteil von Saxagliptin hinsichtlich weiterer Endpunkte der kardiovaskulären Morbidität
- Keinen Vorteil von Saxagliptin hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität
- Einen Nachteil von Saxagliptin für den Endpunkt „symptomatische Hypoglykämien“; für den Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ ist keine Aussage möglich, da keine Auswertung in einer validen Operationalisierung vorliegt.