

## 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. Die Nutzenbewertung ist Teil der Bewertung des Bestandsmarkts der Gliptine, die am 07.06.2012 vom G-BA veranlasst wurde. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2013 übermittelt.

#### Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Saxagliptin wurde gemäß Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Innerhalb dieses Anwendungsgebiets ergeben sich durch die Art der Vorbehandlung unterschiedliche Indikationen für den Einsatz von Saxagliptin und damit unterschiedliche Fragestellungen.

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für die verschiedenen Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Festlegung des G-BA wird in der Nutzenbewertung jeweils gefolgt.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Saxagliptin

Fragestellung <sup>a</sup>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <sup>b</sup>
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 (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
D	Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU benennt für alle 4 Indikationen jeweils eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie. Die entsprechenden Bewertungen wurden in der vorliegenden Dossierbewertung nicht weiter betrachtet, da der Argumentation des pU jeweils nicht gefolgt wurde.

### **Ergebnisse**

Der pU legt für keine der betrachteten Fragestellungen relevante Studien gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### ***Kombination Saxagliptin plus Metformin***

Für den Vergleich von Saxagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wurde eine direkt vergleichende Studie (D1680L00002) identifiziert (Fragestellung A1). Für den Vergleich von Saxagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin lag eine direkt vergleichende Studie (D1680C00001) vor (Fragestellung A2). Beide Studien wurden vom pU bereits für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin vorgelegt und bewertet (Bewertung A13-14). Aus den vom pU jetzt vorgelegten Daten ergaben sich keine neuen Aspekte, weshalb im Grundsatz auf die Bewertung A13-14 verwiesen wird.

#### ***Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff***

Der pU präsentiert einen adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf der Saxagliptin-Seite schließt der pU eine placebokontrollierte Studie ein (CV181040). Auf der Komparator-Seite schließt der pU 5 aus seiner Sicht relevante Studien ein (Shank 1995, Birkeland 1994, Tovi 1998, Nathan 1999 und Turner 1998). In 4 von 6 Studien (CV181040, Birkeland 1994, Nathan 1999 und Turner 1998) wurde jeweils eine nicht geeignete Patientenpopulation untersucht (keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis von Sulfonylharnstoff der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war). Darüber hinaus sprachen insbesondere noch folgende Gründe gegen die Verwendbarkeit der Studien:

- Bei 2 Studien (CV181040 und Turner 1998) lag weder eine Kontraindikation noch eine Unverträglichkeit gegen Metformin vor.
- Die relevante Studienphase in der Studie Shank 1995 betrug nur 3 Monate und war damit zu kurz.
- Der Brückenkompator der Studien Shank 1995 und Birkeland 1994 war inhaltlich nicht zu dem der Studie CV181040 vergleichbar.

#### ***Kombination Saxagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin***

Der pU legt 2 direkt vergleichende Studien vor (CV181057 [auch bereits für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin vorgelegt, siehe Dossierbewertung A12-16] und D1680C00007). Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in den Studien – insbesondere in den Vergleichsgruppen – die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase untersagt war. In der zweiten

Studienphase wurde die Therapie aus der ersten Behandlungsphase fortgeführt. Im Unterschied zur ersten Behandlungsphase konnte in den Studien die Insulindosierung jedoch in den beiden Behandlungsarmen patientenindividuell verändert werden. Für beide Studien bleibt unklar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp durchgeführt wurde und ob der Wechsel des Insulintyps und gegebenenfalls Insulinregimes von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde. Da zudem die Patienten des Interventionsarms zu diesem Zeitpunkt in beiden Studien schon mit Saxagliptin vorbehandelt waren, während die Patienten des Vergleichsarms keine Optimierung ihrer Vorbehandlung erhielten, bestanden zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Phase für die Interventions- und Kontrollgruppen beider Studien keine gleichen Bedingungen mehr. Insgesamt können auch die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphasen und damit die gesamten Studien nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Ungeachtet dessen wären die vom pU vorgelegten Daten zur Studie D1680C00007 nicht relevant gewesen, da er den Zulassungsstatus von Saxagliptin und die Fragestellung nicht angemessen berücksichtigt. Zum einen ist Saxagliptin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht zugelassen (ca. 23 % der Patienten der Studie hatten eine terminale Niereninsuffizienz). Zum anderen wurden die Patienten teilweise mit OAD (andere als Metformin) zusätzlich zu Saxagliptin und Insulin behandelt (ca. 27 % der Patienten), was nicht der Zulassung von Saxagliptin und damit auch nicht der vorliegenden Fragestellung entspricht.

### ***Kombination Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin***

Der pU präsentiert einen adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf der Saxagliptin-Seite schließt der pU eine placebokontrollierte Studie ein (D1680L00006). Auf der Komparator-Seite schließt der pU 3 aus seiner Sicht relevante Studien ein. In allen 3 Studien wurde jeweils nicht die geeignete Patientenpopulation untersucht (keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war) und sie waren überdies zu kurz (Studiendauer jeweils < 24 Wochen). Eine Optimierung der Insulintherapie war in der Vergleichsgruppe nicht oder nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus sprachen insbesondere noch folgende Gründe gegen die Verwendbarkeit der 3 Studien:

- Bei Calle-Pascuale 1995 handelt es sich um eine nicht randomisierte kontrollierte Studie, in der Metformin nur in submaximaler Dosis (850 mg täglich) eingesetzt wurde.
- In Kavapil 2006 und Malone 2003 wurde der Sulfonylharnstoff weder zulassungskonform noch so wie in der Saxagliptin-Studie eingesetzt.

### 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: Saxagliptin - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Saxagliptin plus Metformin	Metformin plus Glipizid <sup>a</sup>	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: Gemäß Auftrag des G-BA wurde zusätzlich der Zusatznutzen von Saxagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Da der Zusatznutzen in keiner Indikation belegt ist, gibt es folglich auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.