

IQWiG-Berichte – Nr. 464

**Saxagliptin und
Saxagliptin/Metformin
(Diabetes mellitus Typ 2) –
Addendum zu den Aufträgen A16-42
und A16-43**

Addendum

Auftrag: A16-71
Version: 1.0
Stand: 16.11.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zu den Aufträgen A16-42 und A16-43

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

07.11.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-71

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Jana Kalz
- Thomas Kaiser
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Saxagliptin, Metformin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Saxagliptin, Metformin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Daten	2
2.2 Bewertung der Daten zu schweren Hypoglykämien, zu Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien und zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien.....	2
2.3 Bewertung der Analysen zur Abhängigkeit des Hypoglykämierisikos von der Vorbehandlung.....	4
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse zu Hypoglykämien – SAVOR-TIMI 53	3

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Abbildung zur Analyse des Hypoglykämierisikos in Abhängigkeit von der Vorbehandlung in der Stellungnahme des pU zu Saxagliptin (Seite 68 der Stellungnahme).... 5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SU	Sulfonylharnstoff
TZD	Thiazolidindion

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.11.2016 mit ergänzenden Bewertungen zu den Aufträgen A16-42 (Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] und A16-43 (Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [2] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) weitere Daten an den G-BA übermittelt [3-6], die über die Angaben in den Dossiers zu Saxagliptin [7-10] und Saxagliptin/Metformin [11,12] hinausgehen. Das IQWiG wurde vom G-BA mit der Bewertung der durch den pU mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Auswertungen der Hypoglykämien (Studie SAVOR-TIMI 53) beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Nachgereichte Daten

Mit seiner Stellungnahme hat der pU folgende für das vorliegende Addendum relevante Daten der Studie SAVOR-TIMI 53 nachgereicht:

- Auswertungen zu Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien sowie symptomatischen bestätigten (Blutglukosewert < 50 mg / dl) Hypoglykämien; diese Auswertungen lagen nur zu Saxagliptin bereits im ursprünglichen Dossier vor und wurden für Saxagliptin/Metformin nachgereicht.
- Auswertungen zu schweren Hypoglykämien, operationalisiert als Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien oder intravenöse Glucose-Infusion oder / und Glucagon-Gabe zur Behandlung von Hypoglykämien; diese Auswertungen lagen weder für Saxagliptin noch für Saxagliptin/Metformin im ursprünglichen Dossier vor und wurden sowohl für Saxagliptin als auch für Saxagliptin/Metformin nachgereicht.
- Analysen zur Abhängigkeit des Hypoglykämierisikos von der Vorbehandlung; diese Auswertungen lagen weder für Saxagliptin noch für Saxagliptin/Metformin im ursprünglichen Dossier vor und wurden sowohl für Saxagliptin als auch für Saxagliptin/Metformin nachgereicht.

Die Auswertungen zu schweren Hypoglykämien, zu Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien und zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien werden nachfolgend im Abschnitt 2.2 bewertet. Die Analysen zur Abhängigkeit des Hypoglykämierisikos von der Vorbehandlung werden im Abschnitt 2.3 bewertet.

2.2 Bewertung der Daten zu schweren Hypoglykämien, zu Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien und zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien zu schweren Hypoglykämien, zu Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien und in der Studie SAVOR-TIMI 53 für die Gesamtpopulation und die vom pU gebildete Saxagliptin/Metformin-Teilpopulation zusammen. Der Vollständigkeit halber werden neben den mit der Stellungnahme nachgereichten Daten auch die bereits in der Dossierbewertung A16-42 berichteten Daten dargestellt.

Zusätzlich zu den in Tabelle 1 dargestellten Ergebnissen hat der pU sowohl für Saxagliptin als auch für Saxagliptin/Metformin fragestellungsbezogene Auswertungen zu den genannten Endpunkten vorgelegt (d. h. Auswertungen zum Vergleich mit der jeweiligen fragestellungsspezifischen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, siehe Dossierbewertungen A16-42 [1] und A16-43 [2]). Diese fragestellungsbezogenen Analysen des pU sind jedoch aus den in den Dossierbewertungen A16-42 und A16-43 genannten Gründen nicht interpretierbar bzw. nicht relevant.

Tabelle 1: Ergebnisse zu Hypoglykämien – SAVOR-TIMI 53

Studie Population Endpunkt	Saxagliptin		Placebo		Saxagliptin vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
SAVOR-TIMI 53					
Gesamtpopulation					
symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ^a	8280	703 (8,5)	8212	578 (7,0)	1,21 [1,09; 1,34] <0,001
schwere Hypoglykämien ^b	8280	110 (1,3)	8212	96 (1,2)	1,14 [0,87; 1,49]; 0,530 ^c
Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien	8280	53 (0,6)	8212	43 (0,5)	HR: 1,22 [0,82; 1,83]; 0,327 ^d
Saxagliptin/Metformin-Population^e					
symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ^a	2994	279 (9,3)	2925	199 (6,8)	1,37 [1,15; 1,63]; < 0,001 ^c
schwere Hypoglykämien ^b	2994	33 (1,1)	2925	21 (0,7)	1,54 [0,89; 2,65]; 0,130 ^c
Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien	2994	17 (0,6)	2925	9 (0,3)	HR: 1,85 [0,84; 4,33] 0,127 ^f
<p>a: laut Angaben des pU in Modul 5 liegt bei diesen Ereignissen sowohl ein Blutglukosewert < 50 mg/dl als auch ein hypoglykämisches UE oder ein entsprechender Eintrag im Case Report Form vor.</p> <p>b: definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien oder intravenöse Glucose-Infusion oder/und Glucagon-Gabe zur Behandlung von Hypoglykämien</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [13])</p> <p>d: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert eigene Berechnung</p> <p>e: laut pU definiert als Patienten, die zu Studienbeginn Metformin in einer Dosierung von ≥ 1700 mg erhielten und eine Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min aufwiesen; die vom pU vorgelegten Unterlagen sind hierzu jedoch widersprüchlich; siehe auch nachfolgender Text.</p> <p>f: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: log-rank-Test</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>					

Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI-53

Die Ergebnisse zu den Endpunkten symptomatische bestätigte Hypoglykämien und Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien wurden für die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 bereits in der Dossierbewertung A16-42 [1] dargestellt. Für symptomatische bestätigte Hypoglykämien zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Saxagliptin. Das Ergebnis zu Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien war gleichgerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant.

Die vom pU nachgereichten Auswertungen zu schweren Hypoglykämien zeigen ebenfalls ein gleichgerichtetes, jedoch nicht statistisch signifikantes Ergebnis. Hieraus ergibt sich für den

Endpunkt schwere Hypoglykämien weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Saxagliptin gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“).

Saxagliptin/Metformin-Population der Studie SAVOR-TIMI-53

Die Ergebnisse in der vom pU gebildeten Saxagliptin/Metformin-Population sind zu denen der Gesamtpopulation kongruent: Es zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Saxagliptin/Metformin im Endpunkt symptomatische bestätigte Hypoglykämien. Das Ergebnis zum Endpunkt schwere Hypoglykämien sowie zum Endpunkt Hospitalisierungen wegen Hypoglykämien ist jeweils gleichgerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant.

Allerdings sind die Angaben des pU zur Bildung der Saxagliptin/Metformin-Population widersprüchlich. Im Dossier und in seiner Stellungnahme gibt der pU an, dass er zur Bildung einer zulassungskonformen Population gemäß der Fachinformation der Fixkombination Saxagliptin/Metformin [14] folgende Kriterien angelegt hat:

- Behandlung mit Metformin in einer Dosis von 1700 mg oder höher
- Kreatinin-Clearence ≥ 60 ml / min

Dem widersprechen allerdings die mit der Stellungnahme nachgereichten Basisdaten der vom pU gebildeten Saxagliptin/Metformin-Population. Aus diesen lässt sich postulieren, dass entweder kein oder ein Grenzwert deutlich unterhalb 60 ml / min für die Kreatinin-Clearence gewählt wurde, denn für Patienten der Saxagliptin-Gruppe lag demnach der minimale Wert bei 50,1 ml / min, für Patienten der Placebogruppe bei 46,5 ml / min. Wie die Saxagliptin/Metformin-Population des pU genau gebildet wurde, bleibt aufgrund der widersprüchlichen Angaben unklar.

2.3 Bewertung der Analysen zur Abhängigkeit des Hypoglykämierisikos von der Vorbehandlung

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Analysen zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien in Abhängigkeit von der Vorbehandlung vorgelegt. Mit diesen Analysen will der pU nachweisen, dass das Hypoglykämie-Risiko unter Saxagliptin bzw. Saxagliptin/Metformin nur für Patienten erhöht ist, die gleichzeitig mit einem Sulfonylharnstoff behandelt werden.

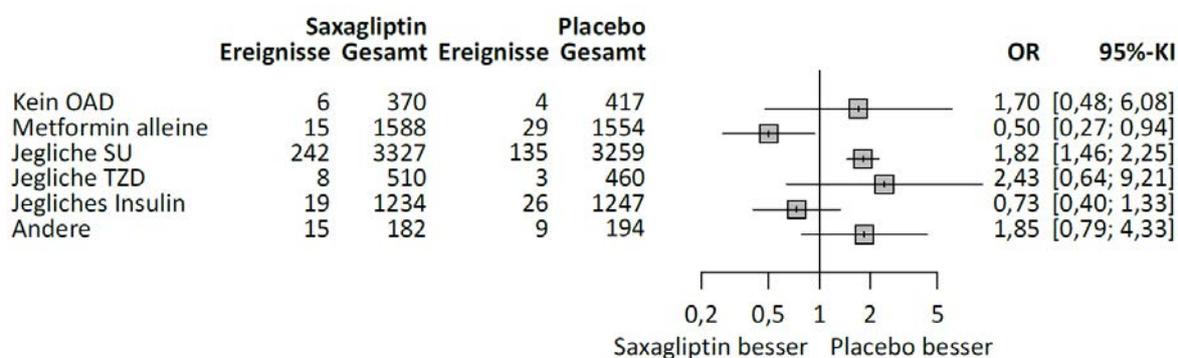
Die vom pU vorgelegten Analysen sind jedoch aus mehreren Gründen nicht verwertbar:

- Zwischen den vom pU gebildeten Subgruppen gibt es Überlappungen, und es lassen sich aus den Angaben des pU auch keine vollständig disjunkten Gruppen bilden. Beispielsweise wurden vom pU die Subgruppen „Jegliche SU“ und „Jegliche TZD“ gebildet, die beide solche Patienten enthalten, die mit einem Sulfonylharnstoff (SU) und einem Thiazolidindion (TZD) vorbehandelt wurden. Der Gruppe der Patienten mit

jeglicher SU-Behandlung wird keine Auswertung für die Gruppe aller Patienten, die keine SU-Begleitmedikation erhielten, gegenübergestellt. Der Behandlungseffekt für die Gruppe der Patienten ohne SU-Medikation kann daher auch nicht eigenständig berechnet werden. Damit ist ein Vergleich der Gruppen mit vs. ohne SU-Behandlung nicht möglich.

- Die vom pU gebildeten Subgruppen sind unvollständig. Aus den in der Analyse aufgeführten Patientenzahlen geht hervor, dass im Saxagliptin-Arm weniger als 7211 der 8280 Patienten erfasst wurden. Die Obergrenze von 7211 ergibt sich durch Addition der Patientenzahlen in den vom pU einzeln aufgeführten Gruppen. Die genaue Anzahl der Patienten ist unklar, da diese Gruppen nicht disjunkt sind. Auch im Placebo-Arm wurden Patienten in ähnlicher Größenordnung nicht berücksichtigt.
- Die vom pU vorgelegte Analyse berücksichtigt nur einen kleinen Teil der symptomatischen bestätigten Hypoglykämien. Für Saxagliptin wurden beispielsweise nur höchstens 305 der 703 (siehe auch Tabelle 1) aufgetretenen Ereignisse herangezogen. Die Obergrenze von 305 ergibt sich durch Addition der vom pU je Subgruppe angegebenen Ereignisse. Die genaue Anzahl der Ereignisse ist unklar, da die Gruppen nicht disjunkt sind. Auch im Placebo-Arm wurden Ereignisse in ähnlicher Größenordnung nicht berücksichtigt.

Zur Illustration der genannten Gründe zeigt Abbildung 1 die vom pU vorgelegte Abbildung zur Analyse zu Saxagliptin.



KI: Konfidenzintervall; OAD: Orales Antidiabetikum; OR: Odds Ratio; SU: Sulfonylharnstoff; TZD: Thiazolidindion

Abbildung 1: Abbildung des pU zur Analyse des Hypoglykämierisikos in Abhängigkeit von der Vorbehandlung (Seite 68 der Stellungnahme zu Saxagliptin)

Insgesamt lässt sich aus den vom pU vorgelegten Analysen nicht ableiten, dass Saxagliptin nur bei Patienten mit einer SU-Vorbehandlung das Hypoglykämierisiko erhöht.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-42 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 14.11.2016]. (IQWiG Berichte). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1575/2016-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Saxagliptin_D-243.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-43 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 14.11.2016]. (IQWiG Berichte). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1591/2016-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Saxagliptin-Metformin_D-244.pdf.
3. AstraZeneca GmbH. Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen zur Studie SAVOR-TIMI 53 als Anhang zur Stellungnahme von A16-43 [unveröffentlicht]. 2016.
4. AstraZeneca GmbH. Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen zur Studie SAVOR-TIMI 53 als Anhang zur Stellungnahme von A16-42 [unveröffentlicht]. 2016.
5. AstraZeneca GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 442: Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), Dossierbewertung; Auftrag A16-42 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/245/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"] [online].
6. AstraZeneca GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 443: Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), Dossierbewertung; Auftrag A16-43 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/246/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"] [online].
7. AstraZeneca GmbH. Saxagliptin (Onglyza 2,5 / 5 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A: Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Kombinationstherapie mit Metformin, wenn diese Behandlung alleine, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 30.06.2016 [Zugriff: 14.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1571/2016-06-30_Modul4A_Saxagliptin.pdf.

8. AstraZeneca GmbH. Saxagliptin (Onglyza 2,5 / 5 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B: Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 30.06.2016 [Zugriff: 14.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1572/2016-06-30_Modul4B_Saxagliptin.pdf.
9. AstraZeneca GmbH. Saxagliptin (Onglyza 2,5 / 5 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 C: Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung alleine, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 30.06.2016 [Zugriff: 14.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1573/2016-06-30_Modul4C_Saxagliptin.pdf.
10. AstraZeneca GmbH. Saxagliptin (Onglyza 2,5 / 5 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 D: Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 30.06.2016 [Zugriff: 14.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1574/2016-06-30_Modul4D_Saxagliptin.pdf.
11. AstraZeneca GmbH. Metforminhydrochlorid + Saxagliptin (Komboglyze 2,5 mg / 850 mg Filmtabletten und 2,5 mg / 1000 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A: Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 30.06.2016 [Zugriff: 14.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1589/2016-06-30_Modul4A_Saxagliptin-Metformin.pdf.

12. AstraZeneca GmbH. Metforminhydrochlorid + Saxagliptin (Komboglyze 2,5 mg / 850 mg Filmtabletten und 2,5 mg / 1000 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B: Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Insulin, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 30.06.2016 [Zugriff: 14.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1590/2016-06-30_Modul4B_Saxagliptin-Metformin.pdf.
13. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
14. AstraZeneca. Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 14.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.