

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2012 übermittelt.

#### Fragestellung

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin wurde gemäß Zulassung für die folgenden Indikationen durchgeführt:

- **Kombination aus Saxagliptin und 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 aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden
- **Kombination aus Saxagliptin und 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

#### Kombination aus Saxagliptin und Metformin

Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Der pU benennt für dieses Anwendungsgebiet zwar ebenfalls Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid. Er weist darauf hin, dass der Zusatznutzen auf Basis einer Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid ist, wie der pU in seinem Dossier selbst anmerkt, jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Die Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid begründet der pU im Weiteren insbesondere mit der Vergleichbarkeit von Glipizid mit diesen Wirkstoffen. Die vom pU angeführten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme des pU zu stützen. Zusätzlich benennt der pU die Kombinationsbehandlung von Metformin plus andere DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie, und zwar für Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff nicht angewendet werden kann oder für die ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist, bei denen eine

Insulintherapie jedoch noch nicht angezeigt ist. Laut Angaben des pU bezieht sich diese Einschränkung der Patientenpopulation hauptsächlich auf die am häufigsten bei der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen beobachtete Nebenwirkung der Hypoglykämien. Der pU benennt hierzu mehrere Risikofaktoren wie beispielsweise höheres Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Gemäß Fachinformation von Glibenclamid gibt es für die vom pU aufgeführten Patientengruppen keine Gegenanzeigen. Für höheres Alter wird darauf hingewiesen, dass die Einstellung besonders vorsichtig erfolgen soll; dies bedeutet jedoch nicht, dass Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet sind. Der pU schließt folglich auch ältere Patienten nicht aus der Studie zum Direktvergleich mit Glipizid aus. Patienten mit kürzlich zurückliegenden kardiovaskulären Vorerkrankungen werden zwar aus der Studie ausgeschlossen, dies gilt jedoch auch für die placebokontrollierten Studien zu Saxagliptin, in denen Sulfonylharnstoffe gar nicht eingesetzt wurden. Der pU legt überdies keinerlei Daten zum Nachweis eines Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin gegenüber der von ihm gewählten alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Sitagliptin plus Metformin vor.

Zusammenfassend wurde die Bewertung für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) durchgeführt.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin hat der G-BA mangels Beratungsanfrage keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Vorfeld festgelegt. Der pU schließt sich jedoch derjenigen zweckmäßigen Vergleichstherapie an, die der G-BA nach Ausführungen des pU im Rahmen einer Beratungsanfrage für die Einzelsubstanz Saxagliptin für das gleiche Anwendungsgebiet festgelegt hatte:

- Metformin + Humaninsulin

Der Festlegung des G-BA für die Einzelsubstanz und damit auch der Wahl des pU wird in der vorliegenden Bewertung gefolgt.

Für beide Anwendungsgebiete erfolgte die Bewertung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

### **Ergebnisse**

#### ***Kombination aus Saxagliptin und Metformin***

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zur Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin und Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor. Die einzige vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie D1680C00001 führt einen Vergleich der (freien) Kombination aus Saxagliptin plus Metformin mit Glipizid plus Metformin durch. Als zentrales Argument für den Einschluss dieser Studie nennt der pU die Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid

oder Glibenclamid. Zum Nachweis der Gleichwertigkeit führt der pU eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid durch. Die identifizierten 5 Studien fasst der pU in einer Meta-Analyse zusammen, wobei nur für wenige vom pU betrachteten Endpunkte Daten vorliegen und dies auch nicht für alle der 5 Studien. Da sich aus Sicht des pU insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied für Glipizid gegenüber Glibenclamid hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit ergibt, sieht der pU die Gleichwertigkeit als bestätigt an.

Der grundsätzliche Ansatz des pU einer Suche nach relevanten Studien zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid ist nachvollziehbar. Bereits die Suche des pU nach solchen Studien war jedoch aufgrund einer Einschränkung des Suchzeitraums auf die Jahre 1991 bis 2011 unvollständig. Eine eigene, orientierende Suche für den Zeitraum vor 1991 und das Jahr 2012 ergab 2 zusätzliche Studien – ebenfalls ausschließlich zum Vergleich von Glipizid mit Glibenclamid. Darüber hinaus waren 3 der 5 vom pU identifizierten Studien für einen Nachweis der Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe zu kurz (< 24 Wochen). Anhand der verbleibenden 4 Studien (aber auch mit den 5 ursprünglich vom pU eingeschlossenen Studien) lässt sich die Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid nicht nachweisen. So schließen 3 der 4 Studien Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung ein (d. h. die unter Diät eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle aufweisen und / oder keine medikamentöse Vorbehandlung erhalten haben). Die Kombination aus Saxagliptin und Metformin ist jedoch nur für Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium zugelassen (nicht ausreichende Kontrolle mit Metformin oder bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt). In die vierte Studie wurden bis auf eine Ausnahme Patienten mit einer Insulinvorbehandlung eingeschlossen, und in der Studie selbst wurden die Sulfonylharnstoffe als Monotherapie, nicht jedoch in Kombination mit Metformin gegeben. Nachweise zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die zulassungskonforme Patientenpopulation legt der pU nicht vor. Dessen ungeachtet zeigt sich in allen Studien eine zumindest numerisch stärkere Blutzuckersenkung unter Glibenclamid als unter Glipizid (z. B. HbA1(c)-Werte am Studienende: 5,76 % unter Glipizid vs. 5,13 % unter Glibenclamid bzw. 11 % unter Glipizid vs. 9 % unter Glibenclamid), woraus sich eher ein Hinweis auf fehlende Gleichwertigkeit der beiden Wirkstoffe ergibt.

Der pU bezieht als weitere Untersuchung eine Meta-Analyse zu Saxagliptin (als Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika) ein mit dem Ziel, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter einer Saxagliptinbehandlung zu bewerten. Der pU führt zudem einen nach seinen Angaben indirekten Vergleich dieser Meta-Analyse mit 2 weiteren systematischen Übersichten mit Sulfonylharnstoffen (allein oder in Kombination mit Metformin) an. Als „gemeinsamen Brückenkomparator“ verwendet er andere blutzuckersenkende Therapien. Dieser Ansatz des pU ist nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

***Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin***

Zum Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin legt der pU eine direkt vergleichende Studie (CV181057) vor. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Studie - insbesondere in der Vergleichsgruppe - die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase untersagt war.

In die Studie CV181057 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen die vorhergehende Therapie mit Insulin (gegebenenfalls plus Metformin) unzureichend war. Die Studie bestand aus einer Einleitungsphase und 2 Behandlungsphasen.

In der ersten Behandlungsphase (24 Wochen, stabile Insulinphase) sollte die Basistherapie (Insulin, gegebenenfalls plus Metformin) unverändert bleiben, d. h., dass weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie (z. B. basal unterstützte orale Therapie) geändert werden durfte. Ein Wechsel zu einer flexiblen Therapie war nur bei Erfüllen der Kriterien für eine Notfalltherapie erlaubt. Etwaige Änderungen der Insulindosis mussten zudem mit dem Studienarzt besprochen werden, der den Patienten jedoch zum Beibehalten der Insulindosis ermutigen sollte. Diese Behandlungsphase ist aufgrund der Vorgaben des Studiendesigns nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu treffen.

In der flexiblen Insulinphase (keine erneute Randomisierung, 28 Wochen) wurde die Therapie der Patienten aus der ersten Behandlungsphase fortgeführt. Im Unterschied zur ersten Behandlungsphase konnten die Insulindosierung sowie der verabreichte Insulintyp jedoch in beiden Behandlungsarmen patientenindividuell verändert werden. Allerdings ist 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 schon 24 Wochen mit Saxagliptin vorbehandelt waren, während die Patienten des Vergleichsarms keine Optimierung ihrer Vorbehandlung erhielten, bestanden zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Behandlungsphase für die Interventions- und Kontrollgruppe keine gleichen Bedingungen mehr. Insgesamt können auch die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphase und damit die gesamte Studie CV181057 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

***Zusammenfassung***

Für beide Anwendungsgebiete liegen im Dossier keine relevanten Daten vor. Damit ergibt sich für beide Anwendungsgebiete kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der jeweiligen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin und der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

***Kombination aus Saxagliptin und Metformin***

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

***Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin***

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.