



(20245) VOKANAMET, Janssen-Cilag AG

Änderung der Limitierung in der Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2019

1 Zulassung Swissmedic

VOKANAMET wurde von Swissmedic per 16. Mai 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Vokanamet ist in Ergänzung zu Diät und körperlicher Betätigung bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 indiziert:

- *Anstelle von Metformin*
- *Als Ersatz für die bereits separat verabreichten Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin*
- *Als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln*
- *Als initiale Kombinationstherapie*

Siehe Abschnitt «Klinische Wirksamkeit» für Ergebnisse zu den in klinischen Studien untersuchten Kombinationen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: DIA4004

A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. Clinical Overview.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 2-armige, Parallelgruppen-Studie über 26 Wochen zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin als Add-on zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und dem DPP4-Inhibitor Sitagliptin. Patienten (n=218) mit ungenügender Blutzuckerkontrolle ($HbA_{1c} \geq 7.5\%$ und $\leq 10.5\%$) unter Metformin (≥ 1500 mg/d) und Sitagliptin (100 mg/d) wurden stratifiziert nach HbA_{1c} -Wert beim Screening ($< 8\%$ oder $\geq 8\%$) 1:1 randomisiert und erhielten einmal täglich Canagliflozin 100 mg als Add-on (n=106, ITT) oder Placebo (n=107, ITT).

Bei ungenügender glykämischer Kontrolle bestand nach den ersten 6 Wochen die Möglichkeit einer Auftitrierung der Canagliflozin-Dosis auf 300 mg einmal täglich. Bei 90% der Patienten im Canagliflozin-Arm wurde eine Auftitrierung vorgenommen.

Im primären Endpunkt wurde die prozentuale HbA_{1c} -Senkung nach 26 Wochen in der Intention-to-treat-Population beurteilt. Dabei zeigte sich unter Canagliflozin als Add-on eine Reduktion um 0.91% gegenüber 0.01% unter Placebo (Differenz zu Placebo 95% CI -0.89 [$-1.19, -0.59$], $p < 0.001$). Die Patienten im Canagliflozin-Arm wiesen dabei einen etwas höheren HbA_{1c} -Ausgangswert auf (8.53 vs. 8.38).

Als sekundäre Endpunkte wurde die Nüchtern-Plasmaglukose (fasting plasma glucose, FPG) das Körpergewicht, der Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ und der systolische Blutdruck (systolic blood pressure, SBP) evaluiert. Canagliflozin als Add-on zu Sitagliptin und Metformin bewirkte eine signifikante Reduktion der FPG gegenüber Placebo (-30 vs. -3 , Differenz zu Placebo 96% CI: -27 [$-40, -14$], $p < 0.001$). Unter Canagliflozin erreichten mehr Patienten einen $HbA_{1c} < 7\%$ als im Placebo-Arm

(32% vs. 12%). Weiter konnte unter Canaglifozin eine Reduktion des Körpergewichts von -3.4 kg gegenüber -1.6 kg unter Placebo erzielt werden (Differenz zu Placebo 95% CI -1.8 [-2.7, -0.9], p<0.001). Die Patienten im Canaglifozin-Arm wiesen dabei ein etwas höheres Ausgangsgewicht auf (93.8 kg vs. 89.9 kg). Bezüglich des SBP konnte unter Canaglifozin eine Reduktion um -5.76 mmHg verzeichnet werden gegenüber +0.09 mmHg unter Placebo (Differenz zu Placebo -5.85 [p<0.001]).

Studie 2: DIA3011

Rosenstock J et al. Initial combination therapy with canaglifozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 39.3 (2016): 353-362.

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, aktiv-kontrollierte, 5-armige, Parallelgruppen-Studie über 26 Wochen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Canaglifozin plus retardiertes Metformin (Metformin XR) als Initialtherapie. Patienten (n=1'186) mit ungenügender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} ≥7.5% und ≤12.0%) unter Diät und gesteigerter körperlicher Aktivität wurden stratifiziert nach HbA_{1c}-Wert beim Screening (<9% oder ≥9%) nach einer zweiwöchigen Run-in Phase mit Placebo auf die folgenden Studienarme randomisiert:

- Canaglifozin 100 mg (n=237)
- Canaglifozin 300 mg (n=238)
- Metformin XR (n=237)
- Canaglifozin 100 mg + Metformin XR (n=237)
- Canaglifozin 300 mg + Metformin XR (n=237)

Metformin XR wurde über neun Wochen von 500 mg/d auf 2000 mg/d oder auf die maximal verträgliche Dosis auftitriert (Woche 0: 500 mg/d, Woche 1-3: 2 x 500 mg/d, Woche 4-6: 3 x 500 mg/d, Woche 7-9: 4 x 500 mg/d).

Im primären Endpunkt wurde die prozentuale HbA_{1c}-Senkung nach 26 Wochen in der ITT-Population beurteilt. Dabei zeigte Canaglifozin 100 mg + Metformin XR eine signifikant bessere HbA_{1c}-Senkung vs. Canaglifozin 100 mg in Monotherapie (-0.40, 95% KI [-0.59, -0.21], p=0.001). Canaglifozin 300 mg + Metformin XR führte zu einer signifikant besseren HbA_{1c}-Senkung vs. Canaglifozin 300 mg in Monotherapie (-0.36, 95% CI [-0.56, -0.17], p=0.001). Für beide Behandlungsarme mit einer Kombination von Canaglifozin + Metformin XR wurde zudem über eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA_{1c} vs. Metformin XR in Monotherapie berichtet (-0.46, 95% CI [-0.66, -0.27], p=0.001 bzw. -0.48, 95% CI [-0.67, -0.28], p=0.001).

Als sekundäre Endpunkte wurden die Nüchtern-Plasmaglukose, das Körpergewicht, die Nüchtern-Lipidwerte, der Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert <7% und der systolische Blutdruck evaluiert. Dabei zeigte sich in der mITT-Population (Patienten, welche mindestens 1 Dosis erhalten haben) lediglich bei der Reduktion des Körpergewichts und beim Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert <7% eine statistische Signifikanz der beiden Kombinationsarme vs. Metformin XR.

mITT-Population	Canaglifozin 100 mg + Metformin XR (n=235)	Canaglifozin 300 mg + Metformin XR (n=236)	Metformin XR (n=230)
Körpergewicht			
Ausgangswert (Mittelwert) in kg	88.3	91.5	92.1
% Abweichung vom Ausgangswert (angepasster Mittelwert)	-3.5	-4.2	-2.1
Unterschied zu Metformin XR (angepasster Mittelwert, 95% CI)	-1.4 (-2.1, -0.6), p=0.001	-2.1 (-2.9, -1.4), p=0.001	
Patienten (%), die einen HbA_{1c} <7% erreichten			
Anteil	49.6	56.8	43.0
Unterschied zu Metformin XR (95% CI)	6.6 (-3.3, 16.4), p=0.027	13.8 (3.9, 23.8), p=0.016	

Sicherheit/Verträglichkeit

Gemäss Fachinformation sind die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die während der Behandlung mit VOKANAMET auftreten: Hypoglykämie in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen, vulvovaginale Candidiasis, Harnwegsinfektionen und Polyurie oder Pollakisurie.

In der Studie DIA4004 wurde über keine neuen unerwünschten Nebenwirkungen berichtet. Im Canagliflozin-Arm wurde über mehr genitale mykotische Infektionen (12.2%) berichtet als im Placebo-Arm (1.5%). Ebenso traten bei den mit Canagliflozin behandelten Patienten häufiger UAW im Zusammenhang mit osmotischer Diurese auf (5.6% vs. 3.7% mit Placebo).

In der Studie DIA3011 wurde über keine neuen unerwünschten Nebenwirkungen berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen und Diarrhoe. Bei den mit Canagliflozin 300 mg bzw. Canagliflozin 300 mg + Metformin XR behandelten Patienten brachen jeweils 7 (2.9% bzw. 3.0%) der Patienten die Behandlung aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Bei den mit Canagliflozin 300 mg bzw. Canagliflozin 300 mg + Metformin XR behandelten Patienten waren 3 (1.3%) bzw. 4 (1.7%) Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu verzeichnen. Im Metformin XR-Monotherapie-Arm betrug die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen 4 (1.7%).

In klinischen Langzeitstudien mit Canagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung (CVD) oder mindestens zwei Risikofaktoren für CVD wurde unter Behandlung mit Canagliflozin ein ungefähr um das 2-Fache erhöhtes Risiko einer Amputation an den unteren Gliedmassen (in erster Linie der Zehen und am Mittelfuss) festgestellt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

VOKANAMET ist in 4 Dosisstärken (50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, 150 mg/1000 mg) à jeweils 60 und 180 Filmtabletten auf dem Markt. VOKANAMET wird zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen. Die angebotenen Packungsgrössen decken den Bedarf für 1 Monat bzw. 3 Monate.

Medizinischer Bedarf

Zur Behandlung eines Typ 2 Diabetes mellitus stehen eine Anzahl von Präparaten aus unterschiedlichen Arzneimittelklassen zur Verfügung. Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, welche im Verlauf häufig eine Intensivierung der Therapie erfordert. Metformin wird in den Leitlinien als Therapie der 1. Wahl genannt. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen wird eine Monotherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel empfohlen. Eine initiale Kombinationstherapie kann bei einer eingeschränkten Patientenpopulation in Erwägung gezogen werden (HbA_{1c}-Ausgangswert $\geq 9\%$, $\leq 10\%$), wobei einer schrittweisen Intensivierung der medikamentösen Therapie klar den Vorzug gegeben wird. Es besteht demnach ein medizinischer Bedarf nach Arzneimitteln, welche in Anwendung als Zweifach- oder Dreifachkombination wirksam und sicher sind. Ein medizinischer Bedarf für eine initiale Kombinationstherapie zur Behandlung eines Typ 2 Diabetes mellitus ist nicht gegeben.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung von Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus, wenn durch Diät und gesteigerte körperliche Aktivität keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird:
 - *Anstelle von Metformin, wenn mit der maximal tolerierten Dosis Metformin allein oder in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, einem DPP4-Inhibitor oder Insulin keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird.*
 - *Als Ersatz für die bereits separat verabreichten Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin.“*

- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für VOKANAMET 60 Filmtabletten, 50/850 mg (60 Filmtabletten, 50/850 mg und 60 Filmtabletten, 150/850 mg im Verhältnis 0.46 zu 0.54):

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK [Fr.]
Jardiance Met (Empagliflozin, Metformin)	60 Filmtabletten, 5 mg/1000 mg	53.99	10 mg/2000 mg	1.80
Segluromet (Ertugliflozin, Metformin)	56 Filmtabletten, 2.5 mg/1000 mg	44.00	5 mg/2000 mg	1.57
			TQV-Niveau	1.69
			TQV-Preis (FAP)	40.81

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 7. Juni 2019, Preisen aus 4 Referenzländern (A, B, DK, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.15/Euro, Fr. 1.31/GBP, Fr. 0.1549/DKK und Fr. 0.1126/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
1 FI 60 Filmtabletten, 50 mg + 850 mg	Fr. 49.31
3 FI 60 Filmtabletten, 50 mg + 850 mg	Fr. 139.66
1 FI 60 Filmtabletten, 50 mg + 1000 mg	Fr. 49.31
3 FI 60 Filmtabletten, 50 mg + 1000 mg	Fr. 139.66
1 FI 60 Filmtabletten, 150 mg + 850 mg	Fr. 101.90
3 FI 60 Filmtabletten, 150 mg + 850 mg	Fr. 260.16
1 FI 60 Filmtabletten, 150 mg + 1000 mg	Fr. 101.90
3 FI 60 Filmtabletten, 150 mg + 10000 mg	Fr. 260.16

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 FI 60 Filmtabletten, 50 mg + 850 mg	Fr. 45.06	Fr. 68.15
3 FI 60 Filmtabletten, 50 mg + 850 mg	Fr. 131.06	Fr. 166.85
1 FI 60 Filmtabletten, 50 mg + 1000 mg	Fr. 45.06	Fr. 68.15
3 FI 60 Filmtabletten, 50 mg + 1000 mg	Fr. 131.06	Fr. 166.85
1 FI 60 Filmtabletten, 150 mg + 850 mg	Fr. 66.08	Fr. 92.25
3 FI 60 Filmtabletten, 150 mg + 850 mg	Fr. 198.23	Fr. 243.95
1 FI 60 Filmtabletten, 150 mg + 1000 mg	Fr. 66.08	Fr. 92.25
3 FI 60 Filmtabletten, 150 mg + 10000 mg	Fr. 198.23	Fr. 243.95