



(20358) XIGDUO XR, AstraZeneca AG

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2016

1 Zulassung Swissmedic

XIGDUO XR wurde von Swissmedic per 16. Juli 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

Xigduo XR ist indiziert bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle,

- *wenn der Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird;*
- *wenn bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt wird;*
- *in Kombination mit einem DPP4 Inhibitor oder Insulin, wenn unter der Behandlung mit Metformin und einem DPP4 Inhibitor oder mit Metformin und Insulin keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht wird.*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

Bei der Studie von **Nauck et al. (Diabetes Care. 2011; 34:2015-2022)** handelt es sich um eine randomisierte, 52-wöchige, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase III Noninferiority-Studie. Zudem liegt in Form eines Posters ein Update mit 4-Jahresdaten vor (präsentiert September 2013, European Association for the Study of Diabetes (EASD), Barcelona).

Die Patienten (N=814) wurden in einer 8-wöchigen Stabilisierungsphase auf 1500-2500mg Metformin eingestellt und danach 1:1 randomisiert in einen Behandlungsarm wo zusätzlich zu Metformin (MET) entweder Dapagliflozin (DAP) oder Glipizide (GLI) (ein Sulfonylharnstoff) verabreicht wurde.

Sowohl DAP+MET wie auch GLI+MET zeigten in Woche 52 eine absolute Veränderung des HbA1c-Wertes von -0.52%. Es konnte Nichtunterlegenheit zwischen den beiden Armen gezeigt werden.

Weiter führte DAP in Woche 52 zu Gewichtsverlust (-3.22kg) während GLI zu einer Gewichtszunahme (+1.44kg) führte mit einer absoluten durchschnittlichen Differenz von 4.65 kg (p<0.0001).

Der Anteil der Patienten mit mind. einer Episode mit Hypoglykämie bis Woche 52 betrug im DAP+MET-Arm 3.5% versus 40.8% im GLI+MET-Arm.

Studie 2

Die Studie von **Bailey CJ et al. (BMC Medicine 2013; 11:43)** ist eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte 102-wöchige Phase III Studie.

Es erfolgte eine 1:1:1:1 Randomisierung zu Placebo+MET, DAP 2.5mg+MET, DAP 5mg+MET oder DAP 10mg+MET. Die MET-Dosis war jeweils ≥ 1500 mg/d.

Die mittlere Veränderung vom HbA1c in Woche 102 (Ausgangswert 8.06%) betrug +0.02% für Placebo+MET verglichen mit -0.48% ($p=0.0008$), -0.58% ($p<0.0001$) und -0.78% ($p<0.0001$) für DAP 2.5, 5 und 10mg in Kombination mit MET.

Die mittlere Veränderung der Nüchtern-Plasma-Glucose in Woche 102 betrug unter Placebo+MET -0.58mmol/l versus -1.07, -1.47 und -1.36mmol/l für 2.5, 5 und 10mg DAP in Kombination mit MET.

Bei den mit DAP behandelten Patienten konnte eine Verminderung des Gesamtkörpergewichtes gezeigt werden, während es im Placebo+MET-Arm eine Gewichtszunahme gab.

Es erreichten in den DAP+MET-Armen mit 5 und 10mg DAP statistisch signifikant mehr Patienten eine therapeutische glykämische Kontrolle als im Placebo+MET-Arm.

Studie 3

Bei der Studie von **Wilding JPH et al. (Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014; 16:124-136)** handelt es sich um eine 24-wöchige, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Multicenter-Studie. Die eingeschlossenen Patienten waren inadäquat kontrolliert unter ≥ 30 IU Insulin pro Tag, ohne bzw. mit bis zu 2 oralen Antidiabetika (OAD).

Die Patienten wurden zu einer Behandlung mit Placebo+Insulin+OAD bzw. DAP (2.5, 5 oder 10mg/d) +Insulin+OAD zugeordnet.

In Woche 104 wurde in der Placebo-Gruppe eine HbA1c-Veränderung von -0.4% beobachtet versus -0.6 bis -0.8% in den DAP-Gruppen.

Die Unterschiede der mittleren Veränderung des Gesamtkörpergewichtes bei 104 Wochen im Vergleich zur Placebokombination versus Ausgangswert betragen -2.86kg ($p<0.0001$) und -3.33kg ($p<0.0001$) in den DAP 5/10mg und 10mg Kombinationsgruppen.

Der Insulinbedarf erhöhte sich in der Placebokombinationsgruppe zunehmend bis zu +18.3 IE/d bei 104 Wochen, während der Insulinbedarf in den DAP-Kombinationsgruppen stabil blieb (-16.8 bzw. -19.2 Einheiten in der 5/10mg bzw. 10mg DAP-Kombinationsgruppen).

Die Zulassung von DAP in Kombination mit einem DPP4-Inhibitor beruht auf der Publikation von **Jabour SA et al. (Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2014; 37:740-750)**. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von DAP als Add-on Kombinationstherapie zu einem DPP4-Inhibitor (mit oder ohne MET) im Vergleich zu einem DPP4-Inhibitor (mit oder ohne MET) untersucht. Die Studienergebnisse zeigen, dass DAP in Kombination mit einem DPP4-Inhibitor über den ganzen Behandlungszeitraum von 48 Wochen eine gute Sicherheit und Verträglichkeit besitzt. Die glykämischen Parameter wie HbA1c und FPG sowie das Gesamtkörpergewicht konnten unter DAP im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verbessert bzw. klinisch relevant reduziert werden.

Zusammenfassung

Mit der aktiven Vergleichsstudie von Nauck MA et al. und dem Update von Langkilde A et al. konnte gezeigt werden, dass DAP+MET eine langfristige HbA1c-Senkung bewirkt, die numerisch vergleichbar und statistisch nicht-unterlegen ist zu GLI+MET bei Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter MET-Monotherapie. Die Wirksamkeit von DAP+MET wurde mit deutlich weniger Hypoglykämien zusammen mit einer anhaltenden Gewichtsabnahme erreicht im Vergleich zu GLI+MET. In der Studie von Bailey CJ et al. wurde gezeigt, dass die Reduktion vom HbA1c mit DAP+MET dosisabhängig ist und statistisch signifikant besser verglichen mit Placebo+MET über 102 Wochen. Die mittlere Verringerung der Nüchtern-Plasma-Glucose sowie die Verringerung des Körpergewichtes waren in den mit DAP+MET behandelten Gruppen ausgeprägter.

In der Studie von Wilding JPH et al. konnte aufgezeigt werden, dass in Kombination mit Insulin und bis zu zwei oralen Antidiabetika die glykämische Kontrolle ohne Zunahme der mittleren Insulintagesdosis über einen 104-wöchigen Zeitraum stabil blieb.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

In der Studie von Nauck et al. (DAP+MET versus GLI+MET) führten unerwünschte Ereignisse über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen in der DAP-Gruppe in 9.1% und in der Vergleichsgruppe in 5.9% zum Studienabbruch. Hypoglykämische Ereignisse wurden in der DAP-Gruppe weniger häufig beobachtet als in der Vergleichsgruppe (3.4 vs. 39.7%). Genitale Infektionen traten in der DAP-Gruppe häufig auf (12.3 vs. 2.7%), ebenso waren Harnwegsinfektionen häufig (7.4 vs. 4.2%). Weitere Nebenwirkungen die in über 5% auftraten: Nasopharyngitis, Hypertension, Influenza, Infektionen des oberen Respirationstraktes, Kopfschmerzen.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

Die Dosierung richtet sich individualisiert nach dem laufenden Behandlungsregime des Patienten, sowie der Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Einnahme erfolgt im Allgemeinen 1 x täglich mit dem Abendessen. Die Höchstdosis von XIGDUO XR liegt bei 10mg Dapagliflozin/2000mg Metformin XR; dabei werden 1 x täglich 2 Tabletten XIGDUO XR 5mg/1000mg eingenommen.

Es werden Monats- und Dreimonatspackungen angemeldet mit den Dosisstärken 5/500, 5/1000, 10/500 und 10/1000mg.

Medizinischer Bedarf

XIGDUO XR ist das erste Arzneimittel, in dem ein SGLT2-Inhibitor fix mit retardiertem Metformin kombiniert ist. Durch die Retardierung von Metformin soll eine Compliance-fördernde 1x tägliche Gabe ermöglicht werden. Als Kombinationspräparat eines SGLT2-Inhibitors mit unretardiertem Metformin ist in der SL bereits VOKANAMET aufgeführt. Daneben gibt es in der SL mehrere Kombinationspräparate mit Metformin und DPP-4-Inhibitoren. Die SGLT2-Inhibitoren führen dazu, dass Hypoglykämien durch konzentrationsabhängige Glukoseausscheidung vermieden werden können. Mit XIGDUO XR kann das Körpergewicht sowie der systolische und diastolische Blutdruck gesenkt werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
 - Zur Behandlung von Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus. Für Patienten, welche mit den bisherigen oralen Therapien nur ungenügend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen.*
 - In Kombination mit einem DPP4-Inhibitor oder Insulin, wenn durch die maximal tolerierte Dosis an Metformin und einem DPP4-Inhibitor oder Insulin keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht wird.*
 - Für Patienten, die bereits mit einer freien Kombination von Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.*
 - Kombinationstherapien mit weiteren Antidiabetika bedürfen der vorgängigen Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

- aufgrund der Anwendung der 100+50%-Regel (100% Forxiga, 50% Metformin) nach dem Handbuch betreffend die Spezialitätenliste vom 1. September 2011 (Stand 1. März 2013) Ziffer C.7.1.2. Für Metformin wurde der Durchschnittspreis aller in der SL gelisteten 500mg- und 1000mg-Packungen berücksichtigt. Die 5mg-Kombinationen werden zum halben Preis der 10mg-Kombinationen in die SL aufgenommen.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
28 Filmtabletten 5/500	Fr. 25.85	Fr. 46.10
98 Filmtabletten 5/500	Fr. 90.28	Fr. 120.05
28 Filmtabletten 5/1000	Fr. 25.85	Fr. 46.10
98 Filmtabletten 5/1000	Fr. 90.28	Fr. 120.05
28 Filmtabletten 10/500	Fr. 51.69	Fr. 75.75
98 Filmtabletten 10/500	Fr. 180.55	Fr. 223.65
28 Filmtabletten 10/1000	Fr. 51.69	Fr. 75.75
98 Filmtabletten 10/1000	Fr. 180.55	Fr. 223.65