



## (20611) QTERN, AstraZeneca AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

QTERN wurde von Swissmedic per 26. Juni 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

- Qtern ist in Kombination mit Metformin zusammen mit Diät und körperlicher Aktivität bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 indiziert: zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn mit Diät und körperlicher Aktivität in Kombination mit Metformin und 10 mg Dapagliflozin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird

oder

- wenn bereits mit der Kombination aus 10 mg Dapagliflozin und 5 mg Saxagliptin als separate Tabletten behandelt wird.

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Studie 1: CV181169

**Rosenstock J et al. Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. Diabetes Care 38.3 (2015): 376-383.**

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Parallelgruppen Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin und Dapagliflozin in Kombination im Vergleich zu den beiden Monosubstanzen als Zusatztherapie zu Metformin über 24 Wochen. Es wurden 534 Patienten, die seit mindestens 8 Wochen stabil mit  $\geq 1500$  mg/d Metformin therapiert wurden, 4 Wochen auf 1500-2000 mg/d Metformin XR eingestellt und anschliessend 1:1:1 randomisiert zu Saxagliptin 5 mg/d + Dapagliflozin 10 mg/d + Metformin (SAXA+DAPA+MET), Placebo + Saxagliptin 5 mg/d + Metformin (SAXA+MET) oder Placebo + Dapagliflozin 10 mg/d + Metformin (DAPA+MET).

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der 2 h postprandialen Plasmaglukose und der Nüchternplasmaglukose und der Anteil der Patienten, die HbA<sub>1c</sub><7% erreichen.

Die Behandlung mit SAXA+DAPA+MET führte zu einer stärkeren Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts verglichen mit SAXA+MET und DAPA+MET (-1.47% vs. -0.88% vs. -1.20%) mit signifikanten Unterschieden von -0.59% (95% CI, -0.81, -0.37; p<0.0001) und -0.27% (95% CI, -0.48, -0.05; p<0.0166). Die postprandiale Plasmaglukose veränderte sich unter SAXA+DAPA+MET um -80 mg/dl, unter SAXA+MET um -36 mg/dl und unter DAPA+MET um -70 mg/dl. Der Unterschied von -44 mg/dl (95% CI, -53.7, -34.3; p<0.0001) zu SAXA+MET war signifikant, jedoch war der Unterschied von -9 mg/dl (95% CI, -18.8, 0.5; p<0.06) zu DAPA+MET nicht signifikant. Die Veränderung der Nüchternplasmaglukose mit SAXA+DAPA+MET (-38 mg/dl) war grösser als mit SAXA+MET (-14 mg/dl) und vergleichbar mit DAPA+MET (-32 mg/dl). Unter SAXA+DAPA+MET erreichten 41%, unter SAXA+MET 18% und unter DAPA+MET 22% einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von <7%.

### **Studie 2: CV181168**

**Matthaei S et al. Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 38.11 (2015): 2018-2024.**

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu Dapagliflozin + Metformin über 24 Wochen mit einer Verlängerungsperiode von 28 Wochen. Es wurden 315 Patienten, die seit mindestens 8 Wochen stabil mit  $\geq 1500$  mg/d Metformin therapiert wurden, 16 Wochen mit 10 mg/d Dapagliflozin und Metformin IR vorbehandelt und anschliessend 1:1 randomisiert zu Saxagliptin 5 mg/d + Dapagliflozin 10 mg/d + Metformin (SAXA+DAPA+MET) oder Placebo + Dapagliflozin 10 mg/d + Metformin (DAPA+MET).

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der 2 h postprandialen Plasmaglukose und der Nüchternplasmaglukose, der Anteil der Patienten, die HbA<sub>1c</sub><7% erreichen und die Veränderung des Körpergewichts.

Die Behandlung mit SAXA+DAPA+MET führte zu einer stärkeren Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts verglichen mit DAPA+MET (-0.51% vs. -0.16%) mit einem signifikanten Unterschied von -0.35% (95% CI, -0.52, -0.18; p<0.0001). Die postprandiale Plasmaglukose veränderte sich unter SAXA+DAPA+MET um -37 mg/dl und unter DAPA+MET um -31 mg/dl mit einem nicht signifikanten Unterschied von -6 mg/dl (95% CI, -14.9, 3.1; p<0.2014). Die Nüchternplasmaglukose veränderte sich unter SAXA+DAPA+MET um -9 mg/dl und unter DAPA+MET um -5 mg/dl. Unter SAXA+DAPA+MET erreichten 35.3% und unter DAPA+MET 23.1% einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von <7%. Das Körpergewicht veränderte sich unter SAXA+DAPA+MET um -0.53 kg und unter DAPA+MET um -0.51 kg.

### **Studie 3: MB102129**

**Mathieu C et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 38.11 (2015): 2009-2017.**

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu Saxagliptin + Metformin über 24 Wochen mit einer Verlängerungsperiode von 28 Wochen. In Stratum A wurden 219 Patienten, die seit mindestens 8 Wochen stabil mit  $\geq 1500$  mg/d Metformin therapiert wurden, 16 Wochen mit 5 mg/d Saxagliptin und Metformin IR vorbehandelt. In Stratum B wurden 101 Patienten, die seit mindestens 8 Wochen stabil mit  $\geq 1500$  mg/d Metformin und einem DPP-4-Inhibitor in der maximalen Dosierung therapiert wurden, 8 Wochen mit 5 mg/d Saxagliptin und Metformin IR vorbehandelt. Die Patienten wurden anschliessend 1:1 randomisiert zu Dapagliflozin 10 mg/d + Saxagliptin 5 mg/d + Metformin (DAPA+SAXA+MET) oder Placebo + Saxagliptin 5 mg/d + Metformin (SAXA+MET).

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der 2 h postprandialen Plasmaglukose und der Nüchternplasmaglukose, der Anteil der Patienten, die HbA<sub>1c</sub><7% erreichen und die Veränderung des Körpergewichts.

Die Behandlung mit SAXA+DAPA+MET führte zu einer stärkeren Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts verglichen mit SAXA+MET (-0.82% vs. -0.10%) mit einem signifikanten Unterschied von -0.72% (95% CI, -0.91, -0.53; p<0.0001). Die postprandiale Plasmaglukose veränderte sich unter DAPA+SAXA+MET um -74 mg/dl und unter SAXA+MET um -38 mg/dl mit einem signifikanten Unterschied von -36 mg/dl (95% CI, -46.3, -24.7; p<0.0001). Die Nüchternplasmaglukose veränderte sich unter DAPA+SAXA+MET um -33 mg/dl und unter SAXA+MET um -5 mg/dl mit einem signifikanten Unterschied von -28 mg/dl (95% CI, -35.4, -19.6; p<0.0001). Unter DAPA+SAXA+MET erreichten 38.0% und unter SAXA+MET 12.4% einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von <7% mit einem signifikanten Unterschied von 25.5% (95% CI, 16.7, 34.4; p<0.0001). Das Körpergewicht veränderte sich unter DAPA+SAXA+MET um -1.9 kg und unter SAXA+MET um -0.4 kg mit einem signifikanten Unterschied von -1.5 kg (95% CI, -2.12, -0.89; p<0.0001).

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Das Sicherheitsprofil bei kombinierter Anwendung von Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin war vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die bei den jeweiligen Monokomponenten festgestellt wurden. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Harnwegsinfektionen (5.5%),

Nasopharyngitis (4.3%) und Kopfschmerzen (4.3%). Die Inzidenz von Hypoglykämie-Ereignissen war gering (1.2%). Es wurden keine schweren Hypoglykämie-Episoden gemeldet und kein Teilnehmer brach die Studie aufgrund einer Hypoglykämie ab.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Dosisstärke 5 mg Saxagliptin + 10 mg Dapagliflozin wird in den Packungsgrössen 28 und 98 Filmtabletten angeboten. QTERN wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Packungen decken den Bedarf für 1 und 3 Monate.

#### Medizinischer Bedarf

Häufig müssen für eine adäquate glykämische Kontrolle mehrere Antidiabetika kombiniert werden. QTERN ist eine Fixkombination von zwei komplementären Wirkstoffen, die bereits in Kombination zugelassen sind und vergütet werden und als Ergänzung zu Metformin gegeben werden können. Dadurch dass die Anzahl einzunehmender Tabletten reduziert wird, könnte die Compliance verbessert werden.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln 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 die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:  
*Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle:  
In Kombination mit Metformin zusammen mit Diät und körperlicher Aktivität, wenn mit Diät und körperlicher Aktivität in Kombination mit Metformin und 10 mg Dapagliflozin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird oder wenn bereits mit der Kombination aus 10 mg Dapagliflozin und 5 mg Saxagliptin als separate Tabletten behandelt wird.*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit ONGLYZA und FORXIGA auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Der TQV beträgt Fr. 94.46.
- Aufgrund der durchschnittlichen Fabrikabgabepreise der Referenzländer von Fr. 68.77 / Fr. 236.90.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
28 Filmtabletten, 5 mg / 10 mg	Fr. 81.07	Fr. 109.45
98 Filmtabletten, 5 mg / 10 mg	Fr. 283.76	Fr. 342.15