

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014139009

Datum 4 november 2014
Betreft Uitbreiding nadere voorwaarden canagliflozine (Invokana)
Uw kenmerk Farma-3183495

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2014139009

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 13 oktober 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of de nadere voorwaarden van het middel canagliflozine (Invokana®) kunnen worden uitgebreid. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling op basis van een marginale toetsing inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Canagliflozine is beschikbaar als tabletten (filmomhuld) in de sterkten 100 mg en 300 mg. Het is een SGLT2-remmer ('sodium glucose co-transporter 2'-remmer). Canagliflozine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2 (DM type 2), om de bloedglucoseregulatie te verbeteren. Het kan worden gebruikt in monotherapie, bij ongeschiktheid voor metformine, en in combinatie met orale antidiabetica en/of insuline, wanneer deze behandeling, in combinatie met dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft. De aanbevolen dosis is 100- 300 mg eenmaal oraal per dag.

Canagliflozine is reeds opgenomen op bijlage 1A in cluster 0A10BXA0, waarin tevens opgenomen de overige SGLT2-remmers dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®). De vergoeding voor canagliflozine is op dit moment beperkt tot de toepassing als tweevoudige therapie in combinatie met metformine. De registratiehouder vraagt voor canagliflozine uitbreiding aan van de nadere voorwaarden, overeenkomstig die van dapagliflozine. Het gaat hierbij om de toepassing van canagliflozine in tweevoudige combinatie met een sulfonyleureumderivaat en in drievoudige combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat.

Uitkomst beoordeling

Bij de behandeling van volwassen patiënten met DM type 2 bestaan er geen klinisch relevante verschillen in gunstige of ongunstige effecten tussen canagliflozine en dapagliflozine, indien toegepast in tweevoudige therapie met een

sulfonylureumderivaat of in drievoudige therapie in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Op grond hiervan adviseren wij u de nadere voorwaarden van canagliflozine uit te breiden en overeenkomstig die van dapagliflozine te formuleren:

Datum
4 november 2014

Onze referentie
2014139009

Uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 bij wie:

a. het gebruik van metformine of een sulfonylureumderivaat op bezwaren stuit vanwege contra-indicaties of intolerantie en die dit middel gebruikt als tweevoudige behandeling in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat, of

b. het gebruik van insuline op bezwaren stuit vanwege contra-indicaties of intolerantie en die dit middel gebruikt als drievoudige behandeling in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat.

Hoogachtend,



Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Programmahoofd Pakket

GVS-rapport 14/22
canagliflozine (Invokana®)
uitbreiding aanvullende vergoedingsvoorwaarden

Datum 4 november 2014
Status definitief

Colofon

Volgnummer	2014122025
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	canagliflozine (Invokana®)—5
1.2	Voorstel fabrikant voor uitbreiding nadere voorwaarden—5
2	Beoordeling uitbreiding nadere voorwaarden—7
2.1	Inleiding—7
2.2	Beoordeling gunstige en ongunstige effecten—9
3	Conclusie—15
4	FK-advies—17
5	Literatuur—19

1 Inleiding

In de brief van 13 oktober j.l. verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland om te adviseren over de uitbreiding van de nadere voorwaarden van het geneesmiddel canagliflozine (Invokana®).

1.1 **canagliflozine (Invokana®)**

Samenstelling

Invokana® bevat canagliflozine (als hemihydraat) als werkzame stof en is beschikbaar als filmomhulde tablet van 100 mg en 300 mg. ¹

Geregistreerde indicatie

Invokana® is geïndiceerd bij type 2 diabetes mellitus (DM2) bij volwassenen (≥18 jaar), om de bloedglucoseregulatie te verbeteren:

- als monotherapie, wanneer dieet en lichaamsbeweging onvoldoende effect hebben en gebruik van metformine ongeschikt is vanwege intolerantie of contra-indicaties;
- of in combinatie met andere glucoseverlagende middelen incl. insuline, wanneer deze samen met dieet en lichaamsbeweging onvoldoende effect hebben. ¹

Dosering

De aanbevolen startdosering van canagliflozine is 100 mg eenmaal daags. Bij patiënten die canagliflozine 100 mg eenmaal daags verdragen en die een eGFR hebben van ≥60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van ≥60 ml/min en die een striktere bloedglucoseregulatie nodig hebben, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg oraal eenmaal daags.¹

1.2 **Voorstel fabrikant voor uitbreiding nadere voorwaarden**

Canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine zijn allen opgenomen in het cluster 0A10BXAO V. In eerste instantie was vergoeding van deze middelen beperkt tot de toepassing als tweevoudige therapie in combinatie met metformine.

Voor dapagliflozine zijn per 1 augustus 2014 de vergoedingsvoorwaarden uitgebreid met de toepassing als tweevoudige combinatietherapie met een sulfonylureum (SU)-derivaat en als drievoudige combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat. De fabrikant stelt dat de vergoedingsvoorwaarden van canagliflozine (Invokana®) gelijk kunnen worden gesteld aan de huidige geldende vergoedingsvoorwaarden van dapagliflozine.

2 Beoordeling uitbreiding nadere voorwaarden

2.1 Inleiding

Al eerder is vastgesteld dat canagliflozine bij de belangrijkste indicatie (in combinatie met metformine) onderling vervangbaar is met dapagliflozine (GVS rapport 14/08 canagliflozine (Invokana®)², op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid. Om die reden is dit rapport beperkt tot een toetsing van de vraag of de nadere voorwaarden van canagliflozine kunnen worden uitgebreid.

Canagliflozine is op basis van de hoofdindicatie, tweevoudige therapie in combinatie met metformine, reeds opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0A10BXAO V samen met de andere beschikbare SGLT2-remmer (sodium glucose co-transporter 2-remmer), te weten dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®).

In dit rapport zal worden onderzocht of canagliflozine in aanmerking komt voor de uitbreiding van de nadere vergoedingsvoorwaarden, overeenkomstig die van dapagliflozine, namelijk als toepassing in tweevoudige combinatietherapie met een SU-derivaat of in drievoudige combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat.

De aanvraag zal via een marginale toetsing worden afgehandeld.

Behandeling volgens richtlijnen

Bij de behandeling van DM2 wordt met orale bloedglucoseverlagende middelen in principe pas gestart indien met voedingsadviezen, met name gericht op gewichtsreductie, en stimulering van de lichamelijke activiteit, na drie maanden de streefwaarden voor de bloedglucosespiegels niet worden bereikt.³

De volgende (groepen) middelen zijn beschikbaar:

- oraal: metformine, SU-derivaten, acarbose, repaglinide, pioglitazon, DPP-4 remmers (sitagliptine, linagliptine, vildagliptine, saxagliptine en alogliptine) en de SGLT2 remmer dapagliflozine, canagliflozine en empagliflozine.
- subcutaan: insuline, GLP-1 receptor agonisten (exenatide, liraglutide, lixisenatide)

Alleen voor de SU-derivaten, metformine en insuline is een vermindering van (met name microvasculaire) langetermijn complicaties aangetoond.

Het volgende stappenplan wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn (NHG-Standaard 2013).³

Stap 1: starten met metformine (monotherapie).

Stap 2: voeg een SU-derivaat toe, bij voorkeur gliclazide (tweevoudige therapie)

Stap 3: voeg eenmaal per dag een avonddosering middellangwerkend NPH-insuline toe aan de orale bloedglucoseverlagende middelen (drievoudige therapie). Bij personen met frequent ernstige nachtelijke hypoglykemieën kan worden overgestapt op een langwerkend insuline analoog (insuline glargine, insuline detemir). Indien de glykemische instelling onvoldoende blijft, kan worden overgestapt op:

- tweemaal daags mix-insuline met een combinatie van een kort- en langwerkend insuline óf
- een basaal-bolus regime met een snel/kortwerkend insuline vóór de hoofdmaaltijden gecombineerd met middellangwerkend insuline voor de nacht.

Indien niet wordt uitgekomen met één van bovenstaande middelen (metformine, een SU-derivaat, insuline) vanwege bijwerkingen of contra-indicaties, dan dienen eerst de andere twee genoemde middelen uit het stappenplan te worden ingezet. De overige bloedglucoseverlagende middelen hebben slechts een plaats indien hiermee niet wordt uitgekomen.

Canagliflozine als add-on therapie in combinatie met een SU-derivaat of in combinatie met metformine en een SU-derivaat kan dus alleen worden toegepast bij patiënten bij wie gebruik van resp. metformine en insuline op bezwaren stuit in verband met klinisch relevante bijwerkingen of contra-indicaties. Keuzeaspecten die hierbij een rol kunnen spelen zijn de mate van HbA1c daling, risico van hypoglykemieën, eventuele gewichtstoename, veiligheid op langere termijn en het kostenaspect. Voor de tweedelijnsbehandeling van DM2 zijn er geen behandelrichtlijnen. Diverse disciplines hebben een Landelijk Transmurale Afspraak (LTA) DM2 opgesteld voor doorverwijzing naar de tweede lijn van patiënten met DM2 die moeilijk zijn in te stellen.⁴

Vergelijkende behandeling

Deze beoordeling betreft, op verzoek van de registratiehouder, uitsluitend de uitbreiding van de nadere vergoedingsvoorwaarden met toepassing van canagliflozine als tweevoudige combinatietherapie met een SU-derivaat en als drievoudige combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat. Bij een marginale toetsing vergelijken we idealiter direct met een van de andere middelen uit het betreffende cluster, in dit geval dapagliflozine. Omdat dit middel eveneens recent is geregistreerd, is het begrijpelijk dat er geen directe vergelijking tussen canagliflozine en dapagliflozine in onderzoeksverband heeft plaatsgevonden. Om die reden volstaat een indirecte vergelijking. Hierbij zullen de studies betrokken worden met canagliflozine (toegevoegd aan een SU-derivaat of toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat) en de studies waarin dapagliflozine (toegevoegd aan een SU-derivaat of toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat) zijn vergeleken met placebo. Daarbij zullen we bekijken of deze studies wat betreft studieopzet en patiëntkarakteristieken indirect met elkaar vergeleken kunnen worden.

Deze beoordeling betreft de toepassing van canagliflozine in tweevoudige orale combinatietherapie met een SU-derivaat en in drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat. De toepassing van dapagliflozine in tweevoudige orale combinatietherapie met een SU-derivaat en in drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat, is reeds eerder beoordeeld.⁵

Relevante uitkomstmaten

Bij onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen ter behandeling van diabetes raadt de EMA (European Medicines Agency) het HbA1c gehalte in het bloed aan als maat voor de overall lange termijn bloedglucosecontrole.⁶ Chronische hyperglykemie (verhoogde bloedglucosewaarde) is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. De verandering van HbA1c ten opzichte van placebo of een vergelijkende behandeling wordt geschikt bevonden als primair eindpunt in studies. Ook het aandeel van patiënten dat een absolute waarde van het HbA1c ≤ 7 en/of 6,5 % (≤ 53 en/of 48 mmol/mol) bereikt en/of behoudt moet bij de verschillende behandelgroepen worden bepaald. Tevens dient het lichaamsgewicht van patiënten gedocumenteerd te worden om veranderingen hierin op korte- en langetermijn te kunnen bepalen. Ook de afname van het aantal hypoglykemieën kan aanvullende informatie geven over de werkzaamheid. De EMA geeft verder aan dat therapeutische confirmatory trials gericht moeten zijn op het aantonen van onder andere non-inferioriteit van het nieuwe middel ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling, waarvan de effectiviteit al onderzocht is in goed

opgezette trials. De duur van dergelijke studies moet minimaal zes maanden (24-26 weken) zijn.

2.2 Beoordeling gunstige en ongunstige effecten

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in de bestanden van Medline op 27 oktober 2014. De volgende zoektermen zijn gebruikt: canagliflozine en clinical trial. Er zijn 19 publicaties gevonden. Alle relevante publicaties over canagliflozine waren opgenomen in het dossier van de fabrikant.

Canagliflozine toegepast als tweevoudige therapie (SU) is onderzocht in de SU-substudie van fase III studie DIA3008 (DIA3008-SU)^{7,8}. Canagliflozine toegepast als drievoudige combinatietherapie (MET+SU) is onderzocht in de studie DIA3002 (CANTATA-MSU)⁹.

Dapagliflozine toegepast als tweevoudige therapie (SU) is onderzocht in fase III studie D1690C^{10,11}. Dapagliflozine toegepast als drievoudige combinatietherapie (MET+SU) is onderzocht in fase III studie D1693C¹².

Kenmerken van bovenstaande studies zijn opgenomen in tabellen 1 en 2. In tabel 3 zijn de overige bronnen die zijn betrokken bij de beoordeling weergegeven.

Tabel 1. Klinische studies betrokken in de beoordeling van canagliflozine in combinatie met een SU-derivaat (tweevoudige therapie)

1e auteur/ jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksozet (level of evidence) [ITT/PP]	Patiënten		interventie en controle	follow- opduur	belangrijkst e uitkomstma- ten	Kans op bias
		Aantal	Kenmerken				
Tweevoudige combinatietherapie CANA+SU-derivaat							
EPAR, 2013 ⁷	gerandomiseerd dubbelblind, placebo- gecontroleerd, parallel groepen, prespecified substudy mITT-analyse	127	DM2 historie van hoog risico op CV; ≥30 jaar en HbA1c onvoldoend e gecontrolee rd (≥7% en ≤ 10,5%) ondanks SU monotherapie	SU + CANA 100 mg (n=42) en SU + CANA 300 mg (n=40) SU + PCB (n=45)	18 wkn	primair: Δ HbA1c wk 18 secundair: Δ gewicht - % patiënten met HbA1c<7% ;	Laag
(DIA3008 -SU) ⁸							
Tweevoudige combinatietherapie DAPA+SU-derivaat							
Strojek, 2011 en 2014 ^{10,11}	gerandomiseerd dubbelblind, placebo- gecontroleerd (4- armig), multicentre studie (A2) D1690C00005 mITT-analyse	592	DM2 en HbA1c onvoldoend e gecontrolee rd (≥7% en ≤ 10%) op GLIM > 18 jaar	DAPA 2,5 mg +GLIM 4 mg (n=154) DAPA 5 mg +GLIM 4 mg (n=142) DAPA 10 mg +GLIM 4 mg (n=151) PCB +GLIM 4 mg (n=145)	primair: 24 wkn extensie : 24 wkn (totaal: 48 wkn)	primair: Δ HbA1c wk 24 secundair: Δ HbA1c wk 48 % patiënten HbA1c <7% Δ gewicht	Laag
PCB : placebo MET: metformine CANA: canagliflozine				DAPA: dapagliflozine		SU: sulfonyleureumderivaat GLIM:	
glimepiride (SU-derivaat)							

Tabel 2. Klinische studies betrokken in de beoordeling van canagliflozine in combinatie met een SU-derivaat en metformine (drievoudige therapie)

1 ^e auteur/jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksoptzet (level of evidence) [ITT/PP]	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		Aantal	Kenmerken				
Drievoudige combinatietherapie CANA+SU-derivaat+MET							
Wilding, 2013 (DIA3002) ⁹	Gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, multicenter fase III onderzoek. mITT DIA3002.	469	DM2; 18-80 jaar; HbA1c $\geq 7\%$ tot $\leq 10,5\%$ ondanks MET+SU therapie.	MET+SU+CANA 100 mg (n=157)	Kern: 26 wkn	Primair: Δ HbA1c na 26 weken. Secundair: Δ HbA1c na 52 weken; % patiënten met HbA1c < 7%; Δ gewicht;	laag
Drievoudige combinatietherapie DAPA+SU-derivaat+MET							
EMA Type 2 Variation Assessment Report, 2013 ¹²	gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd, parallelgroep multicentre studie (A2) D1693C00005 mITT-analyse	216	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd ($\geq 7,0\%$ en $\leq 10,5\%$) op MET 1500 mg+SU ($\geq 50\%$ max. dosis) > 18jaar (gemidd. 61jr)	DAPA 10 mg +[SU+MET] (n=108) PCB +[SU+MET] (n=108)	primair: 24 wkn extensie: 28 wkn (geen rapportage)	primair: Δ HbA1c wk 24 secundair: - % patiënten met HbA1c < 7% - Δ gewicht	Laag
PCB : placebo MET: metformine CANA: canagliflozine DAPA : dapagliflozine SU: sulfonylureumderivaat							

Tabel 3. Andere bronnen bij beoordeling dapagliflozine in combinatie met een SU-derivaat(+MET)

titel [ref]	uitgevende instantie
EPAR Invokana® ⁷	EMA, Londen, 2013
SmPC Invokana® ¹	EMA, Londen, 2014
Guideline on the clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. ⁶	EMA, Londen, 2012
NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Derde herziening ³	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 2013
FT-rapport dapagliflozine (Forxiga®) ¹³	Zorginstituut Nederland, Diemen, 2014
SmPC Forxiga® ¹⁴	EMA, Londen, 2013
FT-rapport canagliflozine (Invokana®) ²	Zorginstituut Nederland, Diemen, 2014

Deze studies zullen bij de beoordeling betrokken worden, waarbij we zullen bekijken of deze studies wat betreft studieopzet en patiëntkarakteristieken indirect met elkaar vergeleken kunnen worden. Hieronder in tabel 4 staan de belangrijkste baseline patiëntkarakteristieken van de verschillende studies weergegeven.

	Cana 2-voudig ^{8,7}	Dapa 2-voudig ^{10,11}	Cana 3-voudig ⁹	Dapa 3-voudig ¹²
Leeftijd	67.2	59.8	56.8	61
Mannelijk geslacht	57%	48.1	51.0	n.a.
HbA1c	8.36	8.11	8.1	8.16
Gewicht (kg)	83.7	85.9	92.8	89.3
Duur DM2	10.2	7.4	9.6	9.45

Tabel 4: Overzicht van de belangrijkste baselinekarakteristieken van de bij de beoordeling betrokken onderzoeken.

Gunstige effecten

In tabellen 5 en 6 zijn de belangrijkste resultaten weergegeven van de studies waarbij canagliflozine en dapagliflozine respectievelijk als tweevoudige therapie en drievoudige therapie zijn toegepast. De resultaten op de relevante uitkomstmaten Δ HbA1c, percentage patiënten met een HbA1c kleiner dan 7 en gewicht zijn weergegeven.

Tweevoudige therapie

De gunstige effecten van canagliflozine (met SU) als tweevoudige therapie zijn grotendeels vergelijkbaar met de gunstige effecten van dapagliflozine (tweevoudige therapie).

- De daling in HbA1c die met canagliflozine 100 mg en 300 mg in vergelijking met placebo werd bereikt (resp. -0.74 en -0.83) ligt iets hoger dan de daling die met dapagliflozine 5 en 10 mg ten opzichte van placebo werd bereikt (resp. -0.49 en -0.68). De interpretatie van dit verschil wordt bemoeilijk doordat het om een indirecte vergelijking gaat. De baselinewaarde van het HbA1c was in de canagliflozinepopulatie (8.36) hoger dan in de dapagliflozinepopulatie (8.11). Ook scoorde de placebogroep in de canagliflozine studie slechter op de uitkomstmaat Δ HbA1c t.o.v. baseline dan in de dapagliflozine studie (+0.04 versus -0.13), wat dit verschil ook zou kunnen verklaren.
- De dapagliflozinegroepen laten een grotere afname in gewicht zien. Dit is mogelijk te verklaren door het hogere startgewicht van de patiënten in de dapagliflozine studie (85.9 kg versus 83.7 kg).

Tabel 5. Gunstige effecten in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met canagliflozine of dapagliflozine, in tweevoudige combinatie met SU bij patiënten met DM2

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Interventie	Studieduur (primair eindpunt)	Δ HbA1c (%) t.o.v. baseline	Δ HbA1c (%) t.o.v. PCB (95% CI)	% HbA1c <7%	Δ gewicht (p-waarde) t.o.v. pcb
EPAR	SU + CANA 100 mg	18 wkn	-0.70	-0.74	25.0	-0.2 kg (p=0.557)
	SU + CANA 300 mg	18 wkn	-0.79	-0.83	33.3	-1.4 kg (p=0.014)
	SU + PCB	18 wkn	0.04		5.0	
Strojek 2011 ²³	SU+DAPA 5 mg	24 wkn	-0.63	-0.49 (-0.67; -0.32) (p<0.0001)	30.3	-0.84 kg (-1.47; -0.21) (p=0.0091)
	SU+DAPA 10 mg	24 wkn	-0,82	-0,68 (-0,86; -0,51) (p<0.0001)	31.7	-1.54 kg (-2.17; -0.92) (p<0.001)
	SU+PCB	24 wkn	-0,13		13.0	

SU: SU-derivaat CANA: canagliflozine DAPA: dapagliflozine PCB : placebo
 CI : betrouwbaarheidsinterval

Drievoudige therapie

De gunstige effecten van canagliflozine als drievoudige therapie (i.c.m. MET + SU) zijn grotendeels vergelijkbaar met de gunstige effecten van dapagliflozine (i.c.m. MET + SU).

- De HbA1c daling (in vergelijking met placebo) is voor canagliflozine 100 mg en dapagliflozine 10 mg vergelijkbaar (resp. -0.71 en -0.69). Met canagliflozine 300 mg treedt een iets grotere daling van het HbA1c gehalte (t.o.v. placebo) op (-0.92) in vergelijking met dapagliflozine 10 mg. Bij deze studies liggen de HbA1c-baselinewaardes minder ver uit elkaar (canagliflozine 8.1 en dapagliflozine 8.16) en ook de placebogroepen in beide studies laten een vergelijkbare afname zien van het HbA1c gehalte ten opzichte van baseline.
- In de dapagliflozinegroep treedt een iets grotere afname van het gewicht op dan in de met canagliflozine 100 mg en 300 mg behandelde patiënten (-2.07 kg versus resp. -1.1 kg en -1.7), echter in dit geval kende de dapagliflozine studie een lagere baselinewaarde (89.3 kg versus 92.8 kg).
- Het aantal patiënten met een HbA1c kleiner dan 7% ligt in de canagliflozinegroepen aanmerkelijk hoger dan in de dapagliflozinegroep. Dit is mogelijk te verklaren door het hoge aantal patiënten (50%) dat aan het begin van de canagliflozine studie een HbA1c-waarde hadden kleiner dan 8%. Deze informatie is niet beschikbaar over de patiënten die deel uit hebben gemaakt van de dapagliflozine studie.

Tabel 6. Gunstige effecten in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met canagliflozine of dapagliflozine, in drievoudige combinatie met MET + SU bij patiënten met DM2

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Interventie	Studieduur (primair eindpunt)	Δ HbA1c (%) t.o.v. baseline	Δ HbA1c (%) t.o.v. PCB (95% CI)	% HbA1c <7% (p<0.001)	Δ gewicht (p-waarde) t.o.v. pcb
Wilding 2013	CANA 100 mg + MET + SU	26 wkn	-0.85	-0.71 (-0.90; -0.52) (p<0.001)	43.2 (p<0.001)	-1.1 kg (p<0.001)
	CANA 300 mg + MET + SU	26 wkn	-1.06	-0.92 (-1.11; -0.73) (p<0.001)	56.6 (p<0.001)	-1.7 kg (p<0.001)
	PCB + MET + SU	26 wkn	-0.13		18	
EMA	DAPA 10 mg + MET + SU	24 wkn	-0.86	-0.69 (-0.89; -0.49) (p<0.0001)	31.8 (p<0.0001)	-2.07 (-2.79; -1.35) (p<0.0001)
	PCB + MET +SU	24 wkn	-0.17		11.1	

SU: SU-derivaat CANA: canagliflozine DAPA: dapagliflozine PCB : placebo
CI : betrouwbaarheidsinterval

Discussie

- Het was alleen mogelijk canagliflozine indirect te vergelijken met dapagliflozine. Indirecte vergelijken bij de toepassing als tweevoudige therapie werd enigszins bemoeilijkt door verschillen in inclusiecriteria, studieopzet en baseline-karakteristieken van patiënten tussen de studies. De studies waarbij de drievoudige therapie is onderzocht waren zowel qua patiëntkarakteristieken als opzet beter vergelijkbaar. De studies naar de tweevoudige therapie verschilden op de volgende punten:
 - * In de studie waarbij canagliflozine werd onderzocht, werden alleen patiënten geïncludeerd met een historie van hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen. Dit was echter geen inclusie criterium bij de studie van dapagliflozine.
 - * De studie met canagliflozine slechts 18 weken duurde, zes weken korter dan de studie met dapagliflozine.
 - * De baselinekarakteristieken van leeftijd, geslacht, HbA1c-gehalte, gewicht en duur van DM2 verschilden enigszins van elkaar.
Door deze verschillen neemt de onzekerheid voor wat betreft de vergelijkbaarheid van canagliflozine en dapagliflozine als tweevoudige therapie toe.
- De beperkte duur van de studies (zowel dapagliflozine als canagliflozine) maakt het niet mogelijk om uitspraken te doen over lange termijn effecten van het geneesmiddel op harde uitkomstmaten, zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Ondanks bovenstaande punten bestaat er voldoende vertrouwen in de conclusie dat de gunstige effecten van canagliflozine overeenkomen met dapagliflozine voor zowel de tweevoudige (i.c.m. SU) als de drievoudige combinatietherapie (i.c.m. SU + MET). Daarbij is meegewogen dat in alle studies die met canagliflozine zijn uitgevoerd in combinatietherapie een consistente verlaging van het HbA1c gehalte wordt gevonden ten opzichte van placebo in de range van -0,57% tot -0,74% met de 100 mg dosering en met -0,70% tot -0,92% met de 300 mg dosering⁷.

Ongunstige effecten

De ongunstige effecten van canagliflozine zijn bepaald op basis van een gepoolde analyse (n=2313) van vier placebogecontroleerde fase III studies (DIA3005, DIA3006, DIA3002 en DIA3012).⁷ De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die zijn behandeld met canagliflozine was vergelijkbaar met de incidentie van bijwerkingen in de placebo-arm. Kenmerkend voor het bijwerkingenprofiel van canagliflozine zijn genitale infecties, urineweginfecties en hypoglykemie. Bij

ongeveer 10% van de vrouwen die een behandeling ondergaan met canagliflozine treedt vulvovaginale candidiasis op. Bij mannen doet zich vaak balanitis voor. Het werkingsmechanisme van canagliflozine geeft geen aanleiding tot het optreden van hypoglykemie, maar bij combinatie van canagliflozine met insuline of een SU-derivaat, geneesmiddelen die hypoglykemie kunnen veroorzaken, neemt het risico op het ontstaan van hypoglykemieën sterk toe. Het veiligheidsprofiel van canagliflozine komt overeen met dat van dapagliflozine: het type, de ernst en de frequenties van de gemelde bijwerkingen zijn vergelijkbaar voor beide geneesmiddelen. In tabel 7 staan de meest frequent gemelde bijwerkingen voor canagliflozine en dapagliflozine vermeld. Op basis van bovenstaande bevindingen kunnen de ongunstige effecten van canagliflozine en dapagliflozine als vergelijkbaar worden beschouwd.

Tabel 7. Ongunstige effecten van canagliflozine en dapagliflozine

	<i>canagliflozine</i> ¹	<i>dapagliflozine</i> ¹⁴
Meest frequent	<p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Balanitis of of balanoposthitis - Urineweginfecties - Polyurie of pollakisurie - Verstopping - Dorst - Misselijkheid <p>Zeer vaak (≥ 1/10):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline) - Vulvovaginitis 	<p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties - Urineweginfecties - Rugpijn - Dys- en polyurie - Verhoogd hematocriet <p>Zeer vaak (≥ 1/10):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline)
Ernstig	Tot nu toe niet bekend	Tot nu toe niet bekend
Leidend tot stoppen medicatie	3,6 – 4,0%	3,2%

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in gunstige of ongunstige effecten zijn tussen canagliflozine en dapagliflozine als tweevoudige (i.c.m. SU-derivaat) en drievoudige (i.c.m. SU+ MET) combinatietherapie.

3 Conclusie

Op grond van bovenstaande adviseren wij de vergoedingsvoorwaarden zoals opgenomen in bijlage 2 met betrekking tot canagliflozine (Invokana®) uit te breiden met de toepassing van canagliflozine in tweevoudige en drievoudige combinaties met respectievelijk SU-derivaat en de combinatie met metformine en een SU-derivaat. Dit betekent dat de vergoedingsvoorwaarden van canagliflozine gelijk kunnen worden gesteld aan de vergoedingsvoorwaarden zoals die reeds van toepassing zijn op dapagliflozine.

4 FK-advies

Medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2 komt pas in aanmerking indien met voorlichting, educatie, aanpassing van de voeding en stimulering van lichaamsbeweging geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt. Metformine is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat hiermee, kan een kortwerkend sulfonylureumderivaat (voorkeur gliclazide) worden toegevoegd. De volgende stap is (toevoeging van) insulinetherapie. De overige bloedglucoseverlagende middelen komen pas in aanmerking indien gebruik van bovenstaande middelen op bezwaren stuit. Er is geen bewijs dat canagliflozine (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit vermindert. Canagliflozine is voor de indicatie 'monotherapie' nog niet beoordeeld.

Aan de vergoeding van canagliflozine zijn voorwaarden verbonden, zie: [Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering.](#)

5 Literatuur

- 1 SmPC Invokana © EMA Londen, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
- 2 <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1403-canagliflozine-invokana/1403-canagliflozine-invokana/canagliflozine+%28Invokana%29.pdf>
- 3 Rutten GEHM et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts en Wetensch. 2013;56(10):512-525.
- 4 Sluiter AC, Van Wijland JJ, Arntzenius AB et al. Landelijke transmurale afspraak Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2012; 55; S1-S12.
- 5 Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®) voor behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 in 2-voudige orale combinatie met SU-derivaat of 3-voudige orale combinatie met metformine en SU-derivaat. Zorginstituut Nederland, Diemen 2014
- 6 EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev.1. November 2012.
- 7 European Assessment Report Invokana: 19 september 2013. Procedure No. EMEA/H/C/002649/0000.
- 8 Fulcher G, Matthews D, Perkovic V, et al. Canagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea monotherapy: a CANVAS substudy. Diabetes 2013;62(S1):A292 (Abstract 1124-P)
- 9 Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P et al. Efficacy and safety of canagliflozine in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. Int J Clin Pract 2013; 36:2508-15.
- 10 Strojek K, Yoon KH, Hruby V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011;13:928-38.
- 11 Strojek K, Yoon KH, Hruby V, et al. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycaemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Diabetes Ther 2014;5:267-83.
- 12 Rapporteur type II variation assessment report Forxiga: procedure no. EMEA/H/C/2322/II/08.
- 13 Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®) voor behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 in 2-voudige orale combinatie met DU-derivaat of 3-voudige orale combinatie met metformine en SU-derivaat. Zorginstituut Nederland, Diemen 2014
<http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1406-dapagliflozine-forxiga/1406-dapagliflozine-forxiga>
- 14 SmPC Forxiga® EMA Londen, 2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf.