



## (20149) INVOKANA, Janssen-Cilag AG

### Änderung der Limitierung per 1. Juli 2019

#### 1 Zulassung Swissmedic

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

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

- *Als Monotherapie*
- *Als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.*

*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 Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) Inhibitor Sitagliptin. Patienten (n=218) mit ungenügender Blutzuckerkontrolle ( $HbA_{1c} \geq 7.5\%$  und  $\leq 10.5\%$ ) unter Metformin ( $\geq 1500$  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 Canagliflozin 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 Canagliflozin-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  $-5.85$  [ $p < 0.001$ ]).

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Gemäss Fachinformation sind die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die während der Behandlung mit INVOKANA 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 Canaglifozin-Arm wurde über mehr genitale mykotische Infektionen (12.2%) berichtet als im Placebo-Arm (1.5%). Ebenso traten bei den mit Canaglifozin behandelten Patienten häufiger UAWs im Zusammenhang mit osmotischer Diurese auf (5.6% vs. 3.7% mit Placebo).

In klinischen Langzeitstudien mit Canaglifozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung (CVD) oder mindestens zwei Risikofaktoren für CVD wurde unter Behandlung mit Canaglifozin 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**

INVOKANA ist in 2 Dosisstärken (100 mg, 300 mg) à jeweils 30 und 100 Filmtabletten auf dem Markt. Die empfohlene Dosis von INVOKANA beträgt 100 mg einmal täglich. Die Dosis kann bei Patienten, die eine stärkere glykämische Kontrolle benötigen und die ein geringes Risiko für unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit einem reduzierten intravaskulären Volumen unter der Behandlung mit INVOKANA aufweisen und eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> haben, auf 300 mg erhöht werden. 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. Es besteht demnach ein medizinischer Bedarf nach Arzneimitteln, welche in Anwendung als Zweifach- oder Dreifachkombination wirksam und sicher sind sowie zu einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führen.

### **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:*
  - *Als Monotherapie bei Patienten, die nicht mit Metformin behandelt werden können.*
  - *In Kombination mit den blutzuckersenkenden Arzneimitteln Metformin, einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin), einem DPP4-Inhibitor (mit oder ohne Metformin) oder Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn mit diesen Behandlungen keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird.“*
- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für INVOKANA 30 Filmtabletten, 100 mg (30 Filmtabletten, 100 mg und 30 Filmtabletten, 300 mg im Verhältnis 0.6 zu 0.4):

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK [Fr.]
Forxiga (Dapagliflozin)	28 Filmtabletten, 5 mg	46.27	5 mg	1.65
Jardiance (Empagliflozin)	30 Filmtabletten, 10 mg	50.35	10 mg	1.68
Steglatro (Ertugliflozin)	28 Filmtabletten, 5 mg	43.15	5 mg	1.54
			TQV-Niveau	1.62
			TQV-Preis (FAP)	41.19

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 7. Juni 2019, Preisen aus 7 Referenzländern (A, B, DK, FI, NL, S, 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)
30 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 46.87
100 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 150.80
30 Filmtabletten, 300 mg	Fr. 66.80
100 Filmtabletten, 300 mg	Fr. 214.76

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

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
30 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 44.03	Fr. 66.95
100 Filmtabletten, 100 mg	Fr. 146.77	Fr. 184.90
30 Filmtabletten, 300 mg	Fr. 63.41	Fr. 89.20
100 Filmtabletten, 300 mg	Fr. 211.35	Fr. 259.05