

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
16 april 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2926420

Datum
25 augustus 2009

Ons kenmerk
PAK/29072629

Behandeld door
dr. M.H.J. Eijgelshoven
P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 85 54

Onderwerp
aanpassing nadere voorwaarden sitagliptine (Januvia®)
drie-oudige combinatiebehandeling

Geachte heer Klink,

In de brief van 16 april 2009 vraagt u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) om een advies over de uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van het geneesmiddel sitagliptine (Januvia®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling over de indicatie-uitbreiding van sitagliptine met de drie-oudige orale combinatietherapie inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport en kostenconsequentieraming, die als bijlagen zijn toegevoegd. Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over de wijziging van de nadere voorwaarden van sitagliptine vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om de nadere voorwaarden voor sitagliptine uit te breiden zodat de nieuwe indicatie, het gebruik als drie-oudige orale therapie bij patiënten met diabetes mellitus type 2, ook onder de te verzekeren prestatie valt.

Achtergrond

Sitagliptine is een oraal bloedsuikerverlagend middel, behorend tot de groep van de dipeptidylpeptidase 4 remmers (DPP-4 remmers). Sitagliptine is opgenomen op bijlage 1A en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en komt momenteel alleen voor vergoeding in aanmerking als wordt voldaan aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Dit betekent dat sitagliptine uitsluitend vergoed wordt voor "een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige behandeling in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat". Deze formulering van de vergoedingsvoorwaarden is op dit moment ook van toepassing voor vildagliptine, een ander DPP-4 remmer.

DPP-4 remmers zijn niet opgenomen in de huidige richtlijnen voor de behandeling van diabetes mellitus, zoals de NHG-standaard. Het ligt in de verwachting dat behandelaren van de eerste lijn deze middelen met de nodige terughoudendheid zullen inzetten.

Recentelijk is de geregistreerde indicatie van sitagliptine uitgebreid met de indicatie *“verbetering van de bloedglucoseregulatie in combinatie met een sulfonylureumderivaat en metformine als met dieet en lichaamsbeweging plus behandeling met deze beide middelen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht”*. De vraag is of deze nieuwe indicatie ook voor vergoeding in aanmerking moet komen.

Uitkomsten CFH beoordeling

In de vergadering van 22 juni 2009 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uitgesproken over het toepassen van sitagliptine als drievoudige orale therapie bij diabetes mellitus type 2. Het eindoordeel van de CFH over de therapeutische waarde van sitagliptine bij deze indicatie luidt:

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft sitagliptine een therapeutische waarde die gelijk is aan die van pioglitazon en rosiglitazon bij drievoudige orale therapie met metformine en een sulfonylureumderivaat bij patiënten waarbij toevoeging van insuline op bezwaren stuit, zoals door aanhoudende problemen op de injectieplaats (t.g.v. huidaanandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfobie.

De kosten van behandeling met sitagliptine zijn vergelijkbaar met de kosten van de huidige behandeling met rosiglitazon of pioglitazon: € 625 per patiënt per jaar voor sitagliptine versus € 430-764 voor de thiazolidinedionen (glitazonen). Uitbreiding van de vergoeding van sitagliptine met de drievoudige orale therapie zal daarom vermoedelijk kostenneutraal zijn ten opzichte van de huidige meevoudige behandeling met rosiglitazon of pioglitazon. Het aantal patiënten dat niet kan worden behandeld met insuline vanwege problemen op de injectieplaats schat de CFH in op ongeveer 300-600 per jaar. Een onzekere factor in deze kostenconsequentieraming betreft het gebruik van sitagliptine voor patiënten die geen ernstige problemen op de injectieplaats hebben, maar geen insuline willen gebruiken.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een bestuurlijke consultatie gehouden onder vertegenwoordigers van behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de registratiehouder.

De fabrikant van Januvia® (MSD) is het eens met het voorstel van het CVZ met betrekking tot sitagliptine. MSD is, net als Zorgverzekeraars Nederland (ZN), erop tegen om de vergoedingsvoorwaarden voor vildagliptine gelijk te laten luiden als die van sitagliptine. Hiermee pleiten ze voor aparte voorwaarden voor sitagliptine en vildagliptine. Dit voorstel is door het CVZ overgenomen.

Verder heeft ZN bezwaren tegen de formulering van de nadere voorwaarden voor sitagliptine. ZN is van mening dat de zinsnede “geen insuline gebruikt” vervangen moet worden door de zinsnede “voor wie het gebruik van insuline op bezwaren stuit”. Echter, bij een eerdere consultatie over een ander middel bij diabetes heeft ZN aangegeven dat de formulering “wanneer het gebruik van insuline op bezwaren stuit” zal leiden tot uitvoeringsproblemen. Dit voorstel van ZN neemt het CVZ niet over.

De Nederlandse Diabetes Federatie heeft geen rechtstreekse commentaren gegeven op het conceptadvies zelf, maar heeft een aantal algemene opmerkingen geplaatst over de geldende beoordelingsprocedures en reactietermijn.

Overwegingen CVZ:

- De CFH heeft voor patiënten met diabetes mellitus type 2 geconcludeerd dat bij drievoudige orale therapie een behandeling met metformine, een sulfonylureumderivaat en sitagliptine therapeutisch gelijkwaardig is aan de

combinatie metformine, een sulfonyleureumderivaat en pioglitazon/rosiglitazon. Dit bij patiënten bij wie toevoeging van insuline op bezwaren stuit. Deze groep patiënten zal dus ook geen insuline gebruiken.

- De omvang van de beoogde patiëntenpopulatie ligt tussen de 300 en 600. Bij een marktaandeel van 100% zouden de kosten van sitagliptine voor deze indicatie tussen € 187.000 en € 375.000 bedragen, afhankelijk van het aantal patiënten. Deze kosten zijn vrijwel even hoog als wanneer deze patiëntenpopulatie rosiglitazon of pioglitazon zou gebruiken. Onzeker bij deze raming is het aantal sitagliptine-gebruikers, dat insuline wel had kunnen toepassen maar deze behandeling niet wenst.
- Sitagliptine is onder voorwaarden opgenomen in het pakket. De huidige nadere voorwaarden beperken de vergoeding tot een aantal toepassingen van sitagliptine en geven tevens een duidelijke plaats van het middel in de behandeling van diabetes mellitus type 2. Zo vormt de tweevoudige behandeling van sitagliptine met een thiazolidinedion geen te verzekeren prestatie. De argumenten voor plaatsing op bijlage 2, *i.e.* het risico van inzet bij indicaties waarvoor de therapeutische (meer)waarde en doelmatigheid (nog) niet zijn aangetoond dan wel bij patiënten die nog kunnen uitkomen met bestaande middelen, gelden nog steeds. Het merendeel van de patiënten met diabetes mellitus type 2 blijkt in de praktijk immers goed behandelbaar met de eerstekeuze middelen metformine en sulfonyleureumderivaten. Het verbinden van nadere voorwaarden aan de aanspraak van sitagliptine is daarom aangewezen.
- Het relatief terughoudend voorschrijven van sitagliptine is waarschijnlijk het gevolg van het gehanteerde behandelprotocol en de plaatsing van sitagliptine op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Het CVZ is dan ook van mening dat het hanteren van nadere voorwaarden nog steeds nodig is om de doelmatige inzet van dit relatief kostbare geneesmiddel te borgen.
- Op dit moment is onderdeel 55 van de bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering van toepassing voor zowel sitagliptine als vildagliptine. Door deze indicatie-uitbreiding van sitagliptine met de drievoudige behandeling kunnen de vergoedingsvoorwaarden niet langer meer aan elkaar worden gelijkgesteld. Het CVZ stelt voor om de nadere voorwaarden voor sitagliptine opnieuw onder te brengen in onderdeel 51 van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. De voorwaarden voor vildagliptine kunnen ongewijzigd gehandhaafd blijven in onderdeel 55. Omdat onderdeel 55 dan alleen van toepassing is voor het middel vildagliptine, dient de titel wel overeenkomstig te worden aangepast.

Op basis van het bovenstaande adviseert het CVZ u de aanspraak van sitagliptine (Januvia®) uit te breiden. De nadere voorwaarden van sitagliptine op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering kunnen opnieuw onder nummer 51 worden gebracht met de volgende formulering:

51. sitagliptine

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport sitagliptine (Januvia®)

Uitbreiding indicatie: Drievoudige orale combinatie therapie bij diabetes mellitus type 2

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel sitagliptine (Januvia®) tablet 100 mg in drievoudige orale combinatie therapie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de thiazolidinedionen (pioglitazon en rosiglitazon). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Werkzaamheid. De verlaging van het HbA1c gehalte door drievoudige therapie met sitagliptine, metformine en glibenclamide is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met drievoudige therapie met thiazolidinedionen (pioglitazon, rosiglitazon), glibenclamide en metformine.

Effectiviteit Voor sitagliptine is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Ook voor pioglitazon en rosiglitazon is de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten niet aangetoond. Voor metformine, de sulfonyleureumderivaten en insuline is de effectiviteit op met name microvasculaire complicaties wel aangetoond.

Bijwerkingen Er bestaan verschillen in de bijwerkingenprofielen van sitagliptine en de thiazolidinedionen. Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon voor sitagliptine vooral nog mild van aard. Bij gebruik van thiazolidinedionen dient rekening te worden gehouden met het optreden van potentieel ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied zoals oedeem en hartfalen, terwijl er voor rosiglitazon bovendien aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico van hartinfarct.

Ervaring De ervaring met sitagliptine is beperkt. De ervaring met pioglitazon en rosiglitazon is voldoende.

Toepasbaarheid Er bestaan verschillen in toepasbaarheid tussen sitagliptine en de thiazolidinedionen. Bij patiënten met hartfalen (in de anamnese) of leverinsufficiëntie zijn de thiazolidinedionen niet toepasbaar. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie hoeft de dosering van sitagliptine niet te worden aangepast. Bij acuut coronair syndroom is rosiglitazon niet toepasbaar.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft sitagliptine een therapeutische waarde die gelijk is aan die van pioglitazon en rosiglitazon bij drievoudige orale therapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat bij patiënten waarbij toevoeging van insuline op bezwaren stuit, zoals door aanhoudende problemen op de injectieplaats (t.g.v. huidandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfobie.

2. Inleiding

sitagliptine

Geneesmiddel	Sitagliptine
Samenstelling	Tablet 100 mg
Geregistreerde indicatie	<p><i>Als tweevoudige combinatie therapie bij diabetes mellitus type 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - in combinatie met metformine, indien met dieet en lichaamsbeweging plus metformine onvoldoende resultaat wordt behaald; - in combinatie met een sulfonyleureumderivaat, indien met dieet en lichaamsbeweging plus het sulfonyleureumderivaat in maximaal te verdragen dosering onvoldoende resultaat wordt behaald en metformine niet in aanmerking komt vanwege contra-indicaties of intolerantie; - in combinatie met een thiazolidinedion, indien met dieet en

	<p>lichaamsbeweging plus thiazolidinedion onvoldoende controle van de glucosespiegel wordt verkregen en gebruik van een thiazolidinedion geschikt is.</p> <p><i>In drievoudige combinatie therapie bij diabetes mellitus type 2:</i></p> <p>- in combinatie met metformine en een sulfonyleuonderivaat indien met dieet en lichaamsbeweging plus behandeling met deze middelen onvoldoende resultaat wordt behaald</p>
Dosering	<p>100 mg eenmaal per dag, gelijktijdig toegediend met de onveranderde dosis van metformine óf het thiazolidinedionderivaat.</p> <p>In combinatie met een sulfonyleuonderivaat kan een lagere dosis van het sulfonyleuonderivaat worden overwogen om de kans op door het sulfonyleuonderivaat geïnduceerde hypoglykemie te verminderen.</p> <p>Bij vergeten van de dosering, deze innemen zodra eraan wordt gedacht; maximaal één dosering per dag.</p>
Werkingsmechanisme	<p>Selectieve dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) remmer. Voorkomt hydrolyse van incretinehormonen door het enzym DPP-4. Hierdoor stijgen de plasmaconcentraties van de actieve vorm van GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) en GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide). Door deze toename van GLP-1 en GIP wordt de insulineafgifte verhoogd en de glucagonconcentraties verlaagd op glucoseafhankelijke wijze. Dit leidt bij diabetes mellitus type 2 tot een lager HbA1c gehalte en lagere nuchtere en postprandiale glucosewaarden.</p>
Bijzonderheden	<p>Sitagliptine is reeds eerder beoordeeld voor de behandeling in combinatie met metformine bij patiënten die niet uitkomen met metformine en een SU-derivaat (CFH rapport 07/22, 31 juli 2007). In 2008 is de sitagliptine beoordeeld voor de combinatiebehandeling met een SU-derivaat (CFH rapport 08/13).</p> <p>De huidige vergoedingsstatus van sitagliptine is als volgt: “Uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonyleuonderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige behandeling in combinatie met metformine of een sulfonyleuonderivaat.”</p>

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Diabetes mellitus is een chronische aandoening, die wordt veroorzaakt door een relatief of absoluut tekort aan insuline. Daarbij ontstaan belangrijke veranderingen in de koolhydraat-, eiwit- en vetstofwisseling. Het belangrijkste kenmerk is het te hoge bloedglucosegehalte. Dit gehalte wordt bepaald door een wisselwerking tussen insuline, geproduceerd door de β -cellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas, en lichaamsgeenstoffen die antagonistisch werken ten opzichte van insuline, zoals glucagon, catecholaminen, groeihormoon en glucocorticoiden. Onder normale omstandigheden wordt het bloedglucosegehalte tussen 4–8 mmol/l gehouden. Bij diabetes mellitus is dit evenwicht verstoord.

Bij het ontstaan van *diabetes mellitus type 2* spelen zowel genetische als omgevingsfactoren, zoals overgewicht en lichamelijke inactiviteit een rol. In de pathogenese staan twee verschijnselen

centraal: een toegenomen insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel en een zekere mate van disfunctie van de β -cellen van de eilandjes van Langerhans, waardoor de insulinesecretie onvoldoende is. Bij de ontwikkeling van insulineresistentie speelt het lichaamsgewicht een belangrijke rol. Bij adipeuze patiënten kan vaak door gewichtsvermindering de gestoorde glucosetolerantie worden hersteld, met name in de vroege fase van de ziekte. Insulineresistentie gaat vaak samen met hypertensie, overgewicht, hypertriglyceridemie en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel. Dit cluster van metabole afwijkingen wordt ook wel syndroom X of insulineresistentiesyndroom genoemd. Het veelvuldig voorkomen van meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 verklaart mede waarom de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen en sterfte hoger ligt dan in de gemiddelde bevolking (2-4x hoger bij mannen en 4-6x hoger bij vrouwen met diabetes mellitus type 2).

In Nederland werden in 2003 ruim 600.000 personen met diabetes mellitus type 1 of 2 geïdentificeerd. Ongeveer 85 tot 90% van alle diabetespatiënten heeft diabetes mellitus type 2. 510.000 tot 540.000 personen. De incidentie en prevalentie van diabetes type 2 nemen vooral de laatste jaren in Nederland flink toe. Redenen hiervoor zijn een verbeterde diagnose, demografische ontwikkelingen en een stijging van het aantal mensen met overgewicht.¹

Bij de behandeling van diabetes mellitus kan men met een optimale bloedglucoseregulatie complicaties op de korte termijn voorkomen. De volgende streefwaarden worden hierbij gehanteerd: nuchtere glucose 4-7 mmol/l, glucose 2 uur postprandiaal <9 mmol/l, HbA1c <7%.² De glykemische controle wordt vooral beoordeeld aan de hand van de nuchtere bloedglucosewaarde en het HbA1c gehalte (vooral informatief over de metabole instelling gedurende de voorafgaande 5-8 weken). Op dit moment is er nog geen bewijs om in het algemeen bij de beoordeling van de bloedglucoseregulatie zich te richten op de postprandiale bloedglucosewaarden.³

Er bestaat een relatie tussen de mate van de hyperglykemie en het ontstaan van langetermijn complicaties, zoals microvasculaire (retinopathie, nefropathie) en macrovasculaire complicaties (coronaire hartziekte, CVA). Een optimale bloedglucoseregulatie met orale bloedglucoseverlagende middelen (metformine en sulfonyleureumderivaten) of insuline leidt tot met name een daling van het aantal microvasculaire complicaties. Voor een vermindering van de macrovasculaire complicaties is het behandelen van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en hypercholesterolemie, alsmede stoppen met roken van veel groter belang.⁴

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 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.

De volgende orale (groepen) middelen zijn beschikbaar: de SU-derivaten, metformine, repaglinide, thiazolidinedionen, en dipeptidylpeptidase IV (DPP-4)-remmers (sitagliptine en vildagliptine).

Gebruik van acarbose wordt niet aanbevolen vanwege de matige werkzaamheid en de bijwerkingen. Alleen voor de SU-derivaten en metformine is een vermindering van langetermijncomplicaties aangetoond. Het volgende stappenplan wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn.

Stap 1: starten met metformine. *Stap 2:* voeg een sulfonyleureum derivaat toe. *Stap 3:* voeg eenmaal per dag een avonddosering middellangwerkend NPH-insuline toe aan de orale bloedglucoseverlagende middelen. *Stap 4:* tweemaal per dag NPH-insuline of mix-insuline (mengsel van kort en middellang werkend insuline) óf eventueel viermaal per dag insuline (basaalbolusregime).

Indien de glykemische instelling onvoldoende is, terwijl ophoging van de dosis door bijwerkingen of door het bereiken van de maximale dagdosering niet meer mogelijk is, kan worden overgegaan naar de volgende stap in het behandelingschema. Bij contra-indicaties of bijwerkingen kan worden overgestapt op een ander middel.

Ad stap 1 Voor de thiazolidinedionen staat de langetermijnveiligheid (hartinfarct), met name voor rosiglitazon, ter discussie en is de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten niet aangetoond.

Als monotherapie hebben de thiazolidinedionen dan ook alleen een plaats indien metformine of een sulfonyleumderivaat als monotherapie niet kan worden toegepast, omdat van deze middelen wel gegevens over langetermijnveiligheid en effectiviteit beschikbaar zijn.

Ad stap 2 Thiazolidinedionen komen als tweevoudige combinatie therapie in aanmerking in combinatie met een sulfonyleumderivaat óf metformine, indien niet behandeld kan worden met een combinatie van sulfonyleumderivaten en metformine. In combinatie met metformine vooral bij overgewicht, in combinatie met sulfonyleumderivaten alleen bij intolerantie of contra-indicaties voor metformine. Sitagliptine kan eveneens een alternatief zijn indien de toevoeging van sulfonyleumderivaten aan maximaal verdraagbare doseringen metformine een probleem vormt, met name bij patiënten met overgewicht.

Ad stap 3 Bij patiënten die niet uitkomen met de combinatie metformine en een sulfonyleumderivaat in maximaal verdraagbare dosering gaat de voorkeur uit naar insuline. Alleen bij patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m² voor wie het afvallen ondanks begeleiding een probleem vormt, kan de toevoeging van exenatide worden overwogen, vanwege het voordeel van de gewichtsdaling (met max. 5 kg). Hierbij dient te worden gerealiseerd dat voor exenatide in tegenstelling tot insuline gegevens over de effectiviteit (vermindering complicaties) en veiligheid op lange termijn ontbreken.

Indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit, zoals door aanhoudende problemen op de injectieplaats (t.g.v. huidandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfobie, kan toevoeging van thiazolidinedionen (drievoudige orale combinatie therapie) worden overwogen. Gerealiseerd dient te worden dat voor de thiazolidinedionen de langetermijnveiligheid (hartinfarct), met name voor rosiglitazon, ter discussie staat en de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten in tegenstelling tot voor insuline niet is aangetoond. De combinatie van pioglitazon met insuline heeft niet de voorkeur, omdat de combinatie gepaard gaat met een toename van vochtretentie en hartfalen.⁵

Vergelijkende behandeling

Voor beoordeling van de therapeutische waarde van sitagliptine als drievoudige therapie is vergelijking met vildagliptine niet aan de orde. Vildagliptine is niet geregistreerd voor drievoudige orale therapie.

Drievoudige orale therapie wordt in het huidige behandelplan nog afgeraden. Indien niet wordt uitgekomen met de combinatie metformine en een sulfonyleumderivaat, wordt overgegaan op de toevoeging van insuline. Als vergelijkende behandeling zou insuline in aanmerking komen. Daarnaast dient vergeleken te worden met de thiazolidinedionen (TZD's), omdat die eveneens geregistreerd zijn voor drievoudige combinatie therapie. Al eerder heeft de commissie geconcludeerd dat de voorkeur blijft uitgaan naar toevoeging van insuline en dat drievoudige orale combinatie therapie alleen in aanmerking komt als injectie met insuline niet mogelijk is, omdat voor insuline een afname van diabetes complicaties is aangetoond.⁶

Sitagliptine wordt in dit rapport daarom vergeleken met de thiazolidinedionen (pioglitazon en rosiglitazon) bij patiënten die niet uitkomen met een tweevoudige combinatie therapie (metformine en SU-derivaat) en bij wie injectie met insuline niet mogelijk is vanwege aanhoudende problemen op de injectieplaats.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 12 mei 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: sitagliptin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, triple therapy pioglitazone, triple therapy rosiglitazone. Dit leverde geen aanvullende referenties op.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van sitagliptine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Klinische studies

De placebogecontroleerde studies die besproken worden zijn Hermansen et al voor sitagliptine, Dormandy et al voor pioglitazon en Dailey et al voor rosiglitazon (zie tabel 1). De studies die niet besproken zijn staan in tabel 2.

Tabel 1. Klinische studies met drievoudige orale therapie meegenomen bij beoordeling

Studie	onderzoeksofzet	geneesmiddelen	N
Hermansen et al Sitagliptine	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd Duur 24 weken Doel: effectiviteit en veiligheid bij patiënten met diabetes mellitus type 2	Patiënten met glibenclamide ± metformine werden gerandomiseerd tot toevoeging van sitagliptine of placebo	441
Dormandy et al (PROactive) Pioglitazon	Gerandomiseerd, placebo gecontroleerd Duur gem. 34,5 maanden. Doel: de totale mortaliteit en macrovasculaire morbiditeit bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met overgewicht en hart- en vaatziekte	Toevoeging van pioglitazon of placebo aan huidige bloedglucoseverlagende middelen.	5238
Dailey et al Rosiglitazon	Dubbelblind gerandomiseerd, placebo gecontroleerd. Duur 24 weken Doel: effectiviteit en veiligheid bij patiënten met diabetes mellitus type 2	Toevoeging van rosiglitazon of placebo aan metformine en glibenclamide.	365

Tabel 2. Klinische studies met drievoudige therapie NIET meegenomen bij beoordeling

Studie	onderzoeksofzet	geneesmiddelen	N	Reden niet beoordeeld
Alabri et al Pioglitazon	Niet geblindeerd, open label, gerandomiseerd. Duur 16 weken Doel: bloedglucose controle en hypoglykemie e.d. bij patiënten met diabetes mellitus type 2	Toevoeging van pioglitazon of NPH-insuline aan metformine en glibenclamide	63	Open studie; vergelijking met insuline
Tran et al Pioglitazon	Retrospectief onderzoek. Duur 4 maanden Doel: effectiviteit bij patiënten met diabetes mellitus	Toevoeging van pioglitazon aan een sulfonyleureumderivaat en metformine	56	Retrospectief onderzoek
Rosenstock et al Rosiglitazon	Open label, gerandomiseerd. Duur 24 weken Doel: effectiviteit bij patiënten met diabetes mellitus	Toevoeging van rosiglitazon of insuline glargine aan een sulfonyleureumderivaat en metformine	217	Open label studie; vergelijking met insuline
Rosak et al Rosiglitazon	Observationeel onderzoek. Duur 6 maanden Doel: effectiviteit bij patiënten met diabetes mellitus	Toevoeging van rosiglitazon aan bestaande therapie volgens dagelijkse praktijk	22.808	Observationeel onderzoek

4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de mate van bloedglucoseregulatie.

Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken gepubliceerd waarin drievoudige therapie van sitagliptine, een SU-derivaat en metformine is vergeleken met drievoudige therapie met thiazolidinedionen, een SU-derivaat en metformine. Er zal dus een indirecte vergelijking gemaakt moeten worden.

Sitagliptine

Er is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek gepubliceerd (Hermans et al) waarin de werkzaamheid van sitagliptine als toevoeging aan een sulfonylureumderivaat met en zonder metformine is onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (gem. duur 8.8 jaar), die onvoldoende waren gereguleerd (HbA1c: 7.5 -10.5%) met glibepride monotherapie of met tweevoudige combinatie therapie van glibepride en metformine.⁷ Dit onderzoek heeft tevens de basis gevormd van de registratie van de indicatie uitbreiding tweevoudige therapie met een SU-derivaat en drievoudige therapie met metformine en een SU-derivaat.⁸

Patiënten werden 1:1 gestratificeerd naar metformine gebruik:

Stratum I: patiënten met alleen glibepride

Stratum II: patiënten met zowel glibepride als metformine

Kenmerken onderzoek

In dit onderzoek werden 441 patiënten (leeftijd: 18-75 jaar) na een instel- en stabilisatiefase op glibepride ± metformine gerandomiseerd tot toevoeging van sitagliptine (100 mg/dag) of placebo.

Van deze patiënten werden 212 patiënten behandeld met glibepride monotherapie (= 4 mg/dag) en 229 patiënten met de combinatie glibepride (= 4 mg/dag) plus metformine (= 1500 mg/dag). Indien de bloedglucosewaarden tijdens de dubbelblinde behandelperiode boven een vooraf vastgestelde grens kwamen, konden de patiënten behandeld worden met pioglitazon (rescue-medicatie).

De uitgangswaarde van het HbA1c gehalte was 8.27% voor sitagliptine en metformine en glibepride en 8.26% voor placebo en metformine en glibepride.

Primair eindpunt

Verandering in de HbA1c waarde versus de uitgangswaarde na 24 weken behandeling.

Secundaire eindpunten:

O.a. de nuchtere en 2-uur postprandiale bloedglucosewaarden, alsmede lipidenwaarden.

Resultaten (zie tabel 3):

In dit rapport worden voornamelijk de resultaten van de subgroep (stratum II) met drievoudige therapie sitagliptine (plus metformine en glibepride) beschreven ten opzichte van placebo (plus metformine en glibepride). De resultaten van stratum I zijn al eerder besproken bij de aanvraag van de vergoeding voor tweevoudige combinatiebehandeling van sitagliptine met een SU-derivaat.⁹

Na 24 weken daalde het HbA1c gehalte in de subgroep waarbij sitagliptine werd toegevoegd aan de combinatie glibepride + metformine met 0.59% (p<0.001). In de placebo groep met glibepride + metformine steeg het HbA1c met 0.30% (p<0.001). Het verschil ten opzichte tussen deze twee groepen was 0.89% (95%BI: -1.10 tot -0.68; p< 0.001) ten gunste van sitagliptine.

In de subgroep sitagliptine + metformine + glibepride werd een HbA1c gehalte <7% bij 22.6% behaald, vergeleken met 1% in de placebogroep (plus metformine en glibepride) (p<0.001).

Twee maal zoveel patiënten in de totale (tweevoudige + drievoudige therapie) placebogroep hadden rescue medicatie (pioglitazon 30 mg/dag) nodig dan in de totale sitagliptinegroep (24.7% vs 11.3%; significantie niveau niet vermeld).

Overigens wordt in het onderzoek niet vermeld in hoeverre de patiënten die werden overgezet op glibepride ± metformine tijdens de inloop- en titratiefase een maximale dosering van deze middelen gebruikten voordat zij in de dubbelblinde fase werden gerandomiseerd tot toevoeging van sitagliptine of placebo.

Pioglitazon

In het gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek van **Dormandy et al (PROactive** onderzoek, n=5238, vervolgduur gem. 34.5 maanden) is pioglitazon onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met overgewicht (BMI gem. 31 kg/m²) en met een hart- en vaatziekte in de voorgeschiedenis.¹⁰ Ongeveer een kwart van de onderzochte patiënten (n=1427) werd bij de start van het onderzoek behandeld met een combinatie van metformine (gem. dosis ca. 1700 mg/dag) plus een sulfonylureumderivaat (vooral glibenclamide [gem. 11.4 mg/dag], daarnaast ook gliclazide [97 mg/dag]/glibepride [1.7 mg/dag]). Deze patiëntengroep is nader geanalyseerd voor de registratie van pioglitazon als drievoudige orale therapie. De uitgangswaarde van het HbA1c gehalte was gemiddeld 7.8% in de pioglitazongroep en 7.9% in de placebogroep (zie tabel 3).

Door toevoeging van pioglitazon aan de behandeling met metformine/sulfonylureumderivaat daalde het HbA1c gehalte met 0.94% [SD 1.29] versus een daling van 0.35% [SD 1.37] door toevoeging van placebo (verschil 0.59%, p<0.0001). De dosering van de gelijktijdig gebruikte bloedglucoseverlagende middelen kon naar behoefte worden aangepast. Een vergelijkbaar aantal patiënten in de pioglitazon- en placebogroep (ca. 13%) staakte het gebruik van metformine. In de pioglitazongroep werd het gebruik van het sulfonylureumderivaat minder vaak gestaakt

(pioglitazon vs placebo: 18 vs 25%) en minder vaak insuline toegevoegd aan het behandelregime (ca. 10 vs 21%).

Rosiglitazon

In het gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek van **Dailey et al** is rosiglitazon onderzocht als drievoudige combinatietherapie.¹¹ Rosiglitazon is toegevoegd aan de medicamenteuze behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2, die onvoldoende waren gereguleerd met metformine plus een sulfonylureu-derivaat in maximaal verdraagbare dosering. De gebruikte dosering van glibenclamide/metformine aan het eind van de studieperiode was gemiddeld 9.6/1914 mg in de rosiglitazongroep en 10.0/1992 mg in de placebogroep. De dosering van rosiglitazon was gemiddeld 7.4 mg. De nachterebloedglucosewaarde daalde in de rosiglitazongroep meer dan in de placebogroep ($p < 0.001$ versus placebo; zie tabel 3). Een HbA1c waarde $< 7\%$ werd bij 42% in de rosiglitazongroep bereikt versus 14% in de placebogroep.

Tabel 3. Drievoudige orale combinatietherapie

Studie, duur	Geneesmiddel	N	Δ in HbA1c waarde (%) t.o.v. uitgangswaarde
Sitagliptine Hermansen et al 24 weken	Glimpiride/metformine plus sitagliptine (gem. 4/1500 mg/dag)	116	- 0.59
	Uitgangswaarde HbA1c = 8.3%	Glimpiride/metformine plus placebo	113
Pioglitazon Dormandy et al gem. 34,5 maanden	Glibenclamide/metformine plus pioglitazon (gem. 11.4/1700mg/dag)	623	- 0.94
	Uitgangswaarde HbA1c = 7.8% en 7.9%	Glibenclamide/metformine plus placebo	613
Rosiglitazon Dailey et al ¹¹ 24 weken	Glibenclamide/metformine (gem. 9.6/1914 mg) plus rosiglitazon (4 mg 2x/d)	177	- 0.9
	Uitgangswaarde HbA1c = 8.1%	Glibenclamide/metformine plus placebo	178

Discussie:

Door toevoeging van sitagliptine aan maximale doseringen metformine en een SU-derivaat kan een verdere verlaging van het HbA1c gehalte (0.89%) worden bereikt. Deze verlaging is vergelijkbaar op basis van indirecte vergelijking met toevoeging van pioglitazon (0.59%) en rosiglitazon (1.0%).

Conclusie: De verlaging van het HbA1c gehalte door drievoudige therapie met sitagliptine, metformine en glimepiride is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met drievoudige therapie met thiazolidinedionen (pioglitazon, rosiglitazon), glibenclamide en metformine.

4.b. Effectiviteit

De effectiviteit wordt beoordeeld op het uitstel van micro- en macrovasculaire complicaties en de verhoging van de levensverwachting.

Voor sitagliptine is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Ook voor pioglitazon en rosiglitazon is de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten niet aangetoond.^{6,13} Voor metformine, de sulfonylureu-derivaten en insuline is de effectiviteit op met name microvasculaire complicaties wel aangetoond.

4.c. Bijwerkingen

Sitagliptine

In het onderzoek van Hermansen et al was de incidentie van de totale bijwerkingen in de met sitagliptine behandelde groep (60 vs 47%) en de geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen (15 vs 7%) hoger dan in de placebogroep. Dit was met name te wijten aan een hogere incidentie van hypoglykemische bijwerkingen (12 vs 2%; $p < 0.001$). Geen van deze hypoglykemische episodes was ernstig of leidde tot het invoeren van medische hulp. De incidentie van hypoglykemie was hoger indien sitagliptine werd toegevoegd aan combinatie therapie van glibenclamide + metformine (16.4% [sitagliptinegroep] vs 0.9% [placebogroep]; $p < 0.001$) dan indien sitagliptine werd toegevoegd aan glibenclamide monotherapie (7.5% [sitagliptinegroep] vs 2.8% [placebogroep]; $p = 0.214$). Het lichaamsgewicht nam toe in de sitagliptine groep ten opzichte van de placebogroep (+0.8 vs -0.4 kg; $p < 0.001$).

Al eerder is op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek geconcludeerd dat de bijwerkingen van sitagliptine vooral nog licht van aard zijn, met als voornaamste bijwerkingen nasofaryngitis en bovenste luchtweginfectie.¹⁴

Pioglitazon

De bijwerkingen die de meeste aandacht vragen bij pioglitazon zijn vochtretentie en hartfalen, cardiovasculaire aandoeningen, leverfunctiestoornissen, gewichtstoename, hypoglykemie en een toename van fracturen (farmacotherapeutisch rapport pioglitazon, 2007).⁶

Rosiglitazon

Het bijwerkingen profiel van rosiglitazon komt overeen met pioglitazon. Ook voor rosiglitazon zijn de bijwerkingen die de meeste aandacht vragen vochtretentie en hartfalen, cardiovasculaire aandoeningen, leverfunctiestoornissen, gewichtstoename, hypoglykemie en een toename van fracturen. Daarnaast zijn meldingen binnengekomen van stoornis van het gezichtsvermogen bij gebruik van thiazolidinedionen. Het risico van leverfunctiestoornissen lijkt beperkt. Bij rosiglitazon zijn er bovendien aanwijzingen voor een verhoogd risico van hartinfarct (farmacotherapeutisch rapport rosiglitazon, 2007).¹³

In tabel 4 is een overzicht gegeven van de geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen die in de 1B tekst specifiek gemeld zijn bij sitagliptine, pioglitazon en rosiglitazon in drievoudige orale combinatie met metformine en een sulfonyleuremderivaat.

Tabel 4. Bijwerkingen gemeld bij drievoudige orale therapie in combinatie met metformine en een sulfonyleuremderivaat

Behandeling	zeer vaak ($\geq 1/10$)	vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
Sitagliptine	hypoglykemie	obstipatie
Pioglitazon	hypoglykemie	gewichtstoename, verhoging van creatinine-fosfokinase in het bloed en artalgie
Rosiglitazon	hypoglykemie en oedeem	anemie, granulocytopenie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, gewichtstoename, hoofdpijn, hartfalen, hartischemie, constipatie en myalgie

Conclusie:

Er bestaan verschillen in de bijwerkingenprofielen van sitagliptine en de thiazolidinedionen. Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon voor sitagliptine vooral nog mild van aard. Bij gebruik van thiazolidinedionen dient rekening te worden gehouden met het optreden van potentieel ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied zoals oedeem en hartfalen, terwijl er voor rosiglitazon bovendien aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico van hartinfarct.

4.d. Ervaring

Sitagliptine is sinds 21 maart 2007 op de markt in de EU. Volgens de 1B tekst zijn in 9 grootschalige klinische onderzoeken die tot 2 jaar duurden meer dan 2700 patiënten behandeld met sitagliptine 100 mg 1dd alleen of in combinatie met metformine, een sulfonyleuremderivaat (met of zonder metformine) of een thiazolidinedion.

Met pioglitazon en rosiglitazon is voldoende ervaring opgebouwd, aangezien het langer dan 3 jaar op de markt is. De ervaring met specifieke toepassing als drievoudige orale therapie is onbekend.

Conclusie: De ervaring met sitagliptine is beperkt. De ervaring met pioglitazon en rosiglitazon is voldoende.

4.e. Toepasbaarheid

Bij de toepasbaarheid van sitagliptine is, evenals bij de thiazolidinedionen, terughoudendheid geboden bij toepassing bij patiënten ≥ 75 jaar of kinderen < 18 jaar vanwege gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid. Vanwege een gebrek aan gegevens mogen sitagliptine en de thiazolidinedionen niet worden toegepast tijdens zwangerschap of lactatie. Zie tabel 5 voor de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid van sitagliptine, rosiglitazon en pioglitazon.

Tabel 5.

Belangrijkste verschillen in toepasbaarheid van sitagliptine, pioglitazon en rosiglitazon

Behandeling	Contra-indicaties	Interacties	Nier-/leverfunctiestoornissen
sitagliptine	- diabetes mellitus type 1 - diabetische ketoacidose.	- theoretisch is het mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers bij ernstige nierinsufficiëntie of ESRD (end stage renal disease) de farmacokinetiek van sitagliptine kunnen veranderen. - bij risico van digoxinetoxiciteit de dosering van digoxine controleren	- gebruik bij matige of ernstige nierinsufficiëntie wordt afgeraden omdat de ervaring hierbij beperkt is. - ervaring bij ernstige leverinsufficiëntie ontbreekt
pioglitazon	- diabetische ketoacidose of diabetisch precoma - hartfalen (in de anamnese; NYHA klasse I tot IV) - verminderde leverfunctie	- tijdens gelijktijdig gebruik met CYP2C8 remmers of induceerders de bloedsuiker-spiegel regelmatig controleren en de dosering van pioglitazon zodanig verlagen respectievelijk verhogen.	- bij verminderde nierfunctie is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk - niet gebruiken bij verminderde leverfunctie
rosiglitazon	- diabetische ketoacidose - hartfalen (in de anamnese; NYHA klasse I tot IV) - leverinsufficiëntie - acuut coronair syndroom	- tijdens gelijktijdig gebruik met CYP2C8 remmers of induceerders de bloedsuikerspiegel regelmatig controleren en de dosering van rosiglitazon zodanig verlagen respectievelijk verhogen.	- ervaring bij ernstige nierinsufficiëntie is beperkt - niet gebruiken bij patiënten met leverinsufficiëntie

Discussie: Pioglitazon en rosiglitazon kunnen vochtretentie veroorzaken wat hartfalen kan verergeren of bespoedigen. Het risico op fracturen moet in overweging worden genomen bij vrouwen die langdurig behandeld worden met pioglitazon of rosiglitazon. Het gebruik van rosiglitazon in drievoudige orale combinatie therapie met metformine en een sulfonylureumderivaat wordt mogelijk in verband gebracht met een verhoogd risico op vochtretentie en hartfalen.

Conclusie: Er bestaan verschillen in toepasbaarheid tussen sitagliptine en de thiazolidinedionen. Bij patiënten met hartfalen (in de anamnese) of leverinsufficiëntie zijn de thiazolidinedionen niet toepasbaar. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie hoeft de dosering van sitagliptine niet te worden aangepast. Bij acuut coronair syndroom is rosiglitazon niet toepasbaar.

4.f. Gebruiksgemak

Sitagliptine wordt eenmaal per dag oraal toegediend met of zonder voedsel, gelijktijdig met metformine en het sulfonylureumderivaat. Pioglitazon wordt eenmaal per dag oraal toegediend en rosiglitazon kan 1 of 2 maal per dag worden gegeven.

Conclusie: Het gebruiksgemak van sitagliptine is vergelijkbaar met die van pioglitazon en rosiglitazon.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 6. Apothekinkoopprijs excl. BTW (Z-index, Taxe mei 2009)

Genees middel	Dosering	Kosten (€) per 4 weken
Sitagliptine	100 mg/dag	41.91
Pioglitazon	30 mg/dag 45 mg/dag	34.48 51.81
Rosiglitazon	4 mg/dag 8 mg/dag	26.47 40.59

De kosten van gebruik van sitagliptine en de thiazolidinedionen komen overeen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van sitagliptine**6.a. Claim van de fabrikant**

“Bij de behandeling van patiënten die niet uitkomen met metformine plus een SU-derivaat en die niet kunnen worden behandeld met insuline vanwege ernstige problemen op de injectieplaats heeft sitagliptine in combinatie met metformine plus een SU-derivaat een therapeutische waarde die gelijk is aan die van rosiglitazon en pioglitazon in dezelfde combinatie met metformine plus een SU-derivaat.

De werkzaamheid van sitagliptine als drievoudige orale combinatie therapie is vergelijkbaar met die van pioglitazon en rosiglitazon. Het bijwerkingenprofiel lijkt gunstiger van sitagliptine, met name vanwege het ontbreken van de oedeemvorming en de beperkte gewichtstoename en het ontbreken van het verhoogd risico op hartfalen, hartinfarct en fracturen. Omdat sitagliptine minder lang op de markt is als de TZD's is een definitief vergelijk van de veiligheidsprofielen nog niet goed mogelijk. De toepasbaarheid van sitagliptine is breder vanwege de toepasbaarheid bij patiënten met leverinsufficiëntie en patiënten met hartfalen of een voorgeschiedenis daarmee. De ervaring met sitagliptine is vooralsnog minder dan met rosiglitazon en pioglitazon.”

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van patiënten die niet uitkomen met metformine plus een SU-derivaat en die niet kunnen worden behandeld met insuline vanwege ernstige problemen op de injectieplaats, t.g.v. huidaanandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfobie, heeft sitagliptine in combinatie met metformine plus een sulfonylureumderivaat een therapeutische waarde die gelijk is aan die van rosiglitazon en pioglitazon in dezelfde combinatie met metformine plus een sulfonylureumderivaat.

De verlaging van het HbA1c gehalte door drievoudige therapie met sitagliptine, metformine en glimepiride is op basis van indirecte vergelijking met drievoudige therapie met pioglitazon en rosiglitazon vergelijkbaar. Er bestaan verschillen in de bijwerkingenprofielen van sitagliptine en de thiazolidinedionen. Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon voor sitagliptine vooralsnog mild van aard. Bij gebruik van thiazolidinedionen dient rekening te worden gehouden met het optreden van potentieel ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied zoals oedeem en hartfalen, terwijl er voor rosiglitazon bovendien aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico van hartinfarct. Er bestaan verschillen in toepasbaarheid tussen sitagliptine en de thiazolidinedionen. Bij patiënten met hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen en patiënten met leverinsufficiëntie zijn de thiazolidinedionen niet toepasbaar. De ervaring met sitagliptine is beperkt. Met pioglitazon en rosiglitazon is voldoende ervaring opgebouwd.

7. CFH-advies

Behandeling van diabetes mellitus type 2 met orale bloedglucoseverlagende middelen komt pas in aanmerking indien met een voedingsadvies 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 (tolbutamide, gliclazide tabletten 80 mg) worden toegevoegd. Sitagliptine kan, evenals de thiazolidinedionen, een alternatief zijn indien de sulfonylureumderivaten niet kunnen worden toegepast. De toevoeging van sitagliptine of thiazolidinedionen aan de combinatie van metformine met een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering komt pas in aanmerking indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit. Hierbij dient te worden gerealiseerd dat voor insuline, in tegenstelling tot voor sitagliptine en de thiazolidinedionen, een afname van diabetische complicaties is aangetoond.

8. Literatuur

- ¹ RIVM, 2005, www.rivm.nl
- ² Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.
- ³ NDF Richtlijn Medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling diabetes mellitus type 2. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Amersfoort 2004.
- ⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
- ⁵ Farmacotherapeutisch Kompas, 2009
- ⁶ Farmacotherapeutisch rapport pioglitazon herbeoordeling 17-12-2007
- ⁷ Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diab Obesity and Metab 2007;9: 733-45.
- ⁸ CHMP Variation Assessment Report sitagliptine
- ⁹ CFH rapport 08/13 sitagliptine (Januvia®), 2008
- ¹⁰ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89. + correspondence
- ¹¹ Dailey GE, Noor MA, Park J-S et al. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. Am J Med 2004;116:223-9.
- ¹² Farmacotherapeutisch rapport sitagliptine (Januvia®) 2007
- ¹³ Farmacotherapeutisch rapport rosiglitazon herbeoordeling 17-12-2007
- ¹⁴ CFH-rapport 07/22 sitagliptine (Januvia®), 2007

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 juni 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/d/12 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Kostenconsequentieraming van uitbreiding van de indicatie van sitagliptine (Januvia®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel

1. Inleiding

Sitagliptine is een selectieve dipeptidylpeptidase 4 remmer. Het middel zorgt voor een verhoogde insulineafgifte en verlaging van de glucagonconcentraties op glucoseafhankelijke wijze. Dit leidt bij diabetes mellitus type 2 tot een lager HbA1c-gehalte en lagere glucosewaarden.

De aangevraagde uitbreiding van de indicatie betreft patiënten die niet uitkomen met tweevoudige orale combinatie therapie met metformine en een SU-derivaat, en bij wie injectie met insuline niet mogelijk is vanwege ernstige problemen op de injectieplaats, veroorzaakt door huidaanandoeningen, te weinig onderhuids vetweefsel, infecties of contactallergie.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Het totale aantal patiënten dat niet kan worden behandeld met insuline vanwege problemen met de injectieplaats is eerder ingeschat op ongeveer 300-400 per jaar¹. In verband met toename van het aantal diabetes patiënten zou dit in de toekomst kunnen oplopen tot 600 patiënten.

Duur van gebruik

Als sitagliptine in combinatie met metformine en een SU-derivaat het bloedglucose gehalte voldoende verlaagd zal de patiënt de combinatie gedurende het hele jaar blijven gebruiken.

Dosering

Voor sitagliptine geldt een dosering van eenmaal daags 100 mg.

Gebruik buiten de gevraagde indicatie voor vergoeding

Sitagliptine zou mogelijk ook gebruikt kunnen worden in drievoudige orale combinatie therapie door patiënten die geen ernstige problemen op de injectieplaats hebben, maar die op grond van een aversie tegen prikken geen insuline willen spuiten. Het aantal patiënten waarbij dit van toepassing is, is echter moeilijk te kwantificeren. Behandeling met sitagliptine in plaats van insuline is alleen mogelijk voor patiënten bij wie een additionele HbA1c verlaging van niet meer dan 0,6-1,0% nodig is, en bij wie nog niet te veel verlies van betacelfunctie opgetreden is².

Kosten

De prijs van sitagliptine bedraagt € 48,82 per verpakking van 28x100 mg inclusief receptregelvergoeding. Als ervan uitgegaan wordt dat sitagliptine het hele jaar door gebruikt wordt komt dit neer op €636,84 per patiënt per jaar.

Substitutie

Patiënten die niet uitkomen met tweevoudige orale combinatie therapie met metformine en een SU-derivaat en waarbij behandeling met insuline niet mogelijk is worden nu behandeld met drievoudige therapie met metformine, een SU-derivaat en rosiglitazon of pioglitazon. Voor rosiglitazon en pioglitazon worden verschillende doseringen gebruikt. Zie Tabel 1 voor een overzicht van de kosten van de verschillende behandelopties.

Tabel 1: Kosten van behandeling met sitagliptine, pioglitazon en rosiglitazon.

	dosering	kosten per 28 dagen	per patiënt per jaar	aantal patiënten	totale kosten per jaar		
					300	400	600
pioglitazon	30 mg/dag	€ 41	€ 531		€ 160.000	€ 210.000	€ 350.000
	45 mg/dag	€ 58	€ 755		€ 230.000	€ 300.000	€ 490.000
rosiglitazon	4mg/ dag	€ 33	€ 430		€ 130.000	€ 170.000	€ 280.000
	2x4mg / dag	€ 59	€ 764		€ 230.000	€ 310.000	€ 500.000
	8 mg / dag	€ 47	€ 608		€ 180.000	€ 240.000	€ 400.000
sitagliptine	100 mg/dag	€ 48	€ 625		€ 190.000	€ 250.000	€ 380.000

Marktpenetratie

Het is moeilijk te voorspellen in welke mate sitagliptine voor de nieuwe indicatie pioglitazon en rosiglitazon gaat vervangen. De kosten van de verschillende behandelopties verschillen maar weinig. Om een inzicht in de maximaal te verwachten kosten te verkrijgen, wordt in deze KCR ervan uitgegaan dat sitagliptine voor de nieuwe indicatie pioglitazon en rosiglitazon volledig gaat vervangen. In de praktijk is het aannemelijk dat de marktpenetratie lager is dan 100%.

3. Kostenconsequentieraming

Als sitagliptine door alle 300-400 patiënten het hele jaar door gebruikt wordt zullen de kosten van vergoeding van sitagliptine €190.000 – 250.000 per jaar bedragen. Als door de stijging in de prevalentie van diabetes type II het aantal in aanmerking komende patiënten stijgt tot 600 zouden de kosten kunnen oplopen tot € 380.000 per jaar. Deze kosten worden grotendeels gecompenseerd door vervanging van rosiglitazon of pioglitazon. Voor een inschatting van de meerkosten door de indicatieuitbreiding wordt gebruik gemaakt van de huidige marktaandelen van de verschillende doseringen rosiglitazon en pioglitazon. Deze marktaandelen hebben echter betrekking op het totale gebruik van rosiglitazon en pioglitazon, voor zowel monotherapie, tweevoudige combinatie therapie en drievoudige combinatie therapie. In de belangrijkste studies waarin rosiglitazon en pioglitazon als drievoudige therapie zijn onderzocht, werden patiënten voornamelijk met de hoogste dosering van rosiglitazon (gemiddeld 7,4 mg)³ en pioglitazon (>93% met 45 mg)⁴ behandeld. Als sitagliptine in plaats van deze hoogste doseringen wordt toegepast dan treden kostenbesparingen op voor het farmaciebudget. Omdat het aantal patiënten dat 2x4 mg/dag rosiglitazon gebruikt niet uit de gegevens uit de GIP-databank te achterhalen is, is deze behandeloptie buiten beschouwing gelaten. De gepresenteerde kosten zijn gebaseerd op de aanname dat alle patiënten die ervoor in aanmerking komen ook daadwerkelijk sitagliptine zullen gebruiken. Zie Tabel 2 voor een overzicht van de maximale meerkosten na aftrek van de besparingen door substitutie van rosiglitazon en pioglitazon.

Tabel 2: Meerkosten van indicatie-uitbreiding sitagliptine

	dosering	gebruikers volgens GIP ⁵ :	markt-aandeel	totale kosten per jaar aantal patiënten		
				300	400	600
pioglitazon	30 mg/dag	22.287	40%	€ 63.103	€ 84.137	€ 126.205
	45 mg/dag	3.531	6%	€ 14.196	€ 18.928	€ 28.393
rosiglitazon	4 mg/dag	28.260	50%	€ 64.695	€ 86.260	€ 129.390
	8 mg / dag	2.231	4%	€ 7.232	€ 9.642	€ 14.463
totaal		56.309	100%	€ 149.226	€ 198.968	€ 298.452
sitagliptine	100 mg/dag		100%	€ 187.530	€ 250.040	€ 375.060
meerkosten bij 100% marktpenetratie				€ 38.304	€ 51.072	€ 76.608

4. Conclusies

De kosten van sitagliptine zijn vergelijkbaar met de kosten van de huidige behandeling met rosiglitazon of pioglitazon. Uitbreiding van de vergoeding van sitagliptine in het GVS zal daarom vermoedelijk kostenneutraal zijn. Een onzekere factor in deze kostenconsequentie betreft het gebruik van sitagliptine voor patiënten die geen ernstige problemen op de injectieplaats hebben, maar geen insuline willen gebruiken.

5. Referenties

¹ CVZ: Kostenconsequentieraming Exubera

² Nederlandse Diabetes Federatie, persoonlijke communicatie

³ Dailey GE 3rd, Noor MA, Park JS, et al. Glycemic control with Glyburide/Metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial The American Journal of Medicine, Volume 116, Issue 4, Pages 223-229

⁴ John A Dormandy, Bernard Charbonnel, David J A Eckland, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular EventS): a randomized controlled trial, Lancet 2005; 366: 1279-89

⁵ GIP databank: Gebruiksgegevens 2007 www.gipdatabank.nl