

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
9 december 2009

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2976279

Datum  
19 februari 2010

Ons kenmerk  
ZA/2010025494

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
CFH-rapport 10/01: saxagliptine (Onglyza®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 9 december 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel saxagliptine (Onglyza®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van saxagliptine (Onglyza®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel saxagliptine aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en saxagliptine (Onglyza®) op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

#### Achtergrond

Saxagliptine is een oraal bloedsuikerverlagend middel, behorend tot de groep van de dipeptidylpeptidase 4 remmers (DPP-4 remmers). Het is geregistreerd voor tweevoudige combinatietherapie bij diabetes mellitus type 2:

- 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 en een sulfonyleureumderivaat onvoldoende resultaat wordt behaald bij patiënten voor wie het gebruik van metformine niet geschikt is;
- in combinatie met een thiazolidinedion indien met dieet en lichaamsbeweging met een thiazolidinedion onvoldoende resultaat wordt behaald, bij patiënten voor wie het gebruik van een thiazolidinedion geschikt is.

Saxagliptine is in de handel als een tablet 5 mg.

Vildagliptine en sitagliptine zijn eveneens DPP-4 remmers en zijn opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Uitkomsten CFH beoordeling

In de vergadering van 8 februari 2010 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uitgesproken over het toepassen van saxagliptine als tweevoudige orale therapie bij diabetes mellitus type 2. Het eindoordeel van de CFH over de therapeutische waarde van saxagliptine bij deze indicatie luidt:

*Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft saxagliptine een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sitagliptine en vildagliptine.*

De DPP-4 remmers kunnen in tweevoudige combinatietherapie, evenals de thiazolidinedionen, een alternatief zijn indien de sulfonyleumderivaten óf metformine vanwege contra-indicaties of intolerantie niet kunnen worden toegepast. De combinatie van een DPP-4 remmer met een thiazolidinedion dient uitsluitend te worden gereserveerd voor patiënten voor wie zowel metformine als een sulfonyleumderivaat geen behandeloptie vormt en bij wie niet wordt uitgekomen met een thiazolidinedion in monotherapie.

Saxagliptine is onderling vervangbaar met sitagliptine en vildagliptine en kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster 0A10BHAO met een standaarddosis van 5 mg.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 10/01**

**saxagliptine (Onglyza®)**

**Vastgesteld in de CFH-vergadering van 8  
februari 2010**

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail [info@cvz.nl](mailto:info@cvz.nl)  
Internet [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

***Volgnummer***

29131298

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8892

***Bestellingen***

CFH-rapporten st aan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	saxagliptine (Onglyza® )
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 9 december 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Onglyza®

## 1. Inleiding

In de brief van 9 december 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Onglyza®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. saxagliptine (Onglyza®)

#### **Samenstelling Geregistreerde indicatie**

Tablet 5 mg

Als tweevoudige combinatietherapie bij diabetes mellitus type 2:

- 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 en een sulfonyleureumderivaat onvoldoende resultaat wordt behaald bij patiënten voor wie het gebruik van metformine niet geschikt is;
- in combinatie met een thiazolidinedion indien met dieet en lichaamsbeweging met een thiazolidinedion onvoldoende resultaat wordt behaald, bij patiënten voor wie het gebruik van een thiazolidinedion geschikt is.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca acht saxagliptine onderling vervangbaar met sitagliptine en vildagliptine. De werkzaamheid en het bijwerkingenpatroon van deze middelen is vergelijkbaar. Er bestaan weliswaar klinische verschillen tussen de geneesmiddelen, maar dit leidt niet tot klinisch relevante verschillen in het kader van de plaatsing in dezelfde cluster.

Saxagliptine is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in combinatietherapie met metformine, sulfonyleureumderivaat of een thiazolidinedion, waardoor kan worden gesproken van een gelijksoortig indicatiegebied als sitagliptine en vildagliptine.

#### 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met sitagliptine en vildagliptine in aanmerking. Saxagliptine is evenals sitagliptine en vildagliptine een selectieve dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) remmer. Vildagliptine is eerder beoordeeld als onderling vervangbaar met sitagliptine. Sitagliptine en vildagliptine zijn geplaatst op bijlage 1A, waarbij voorwaarden zijn gesteld aan de vergoeding.

<b>Gelijksoortig indicatiegebied</b>	<p><i>2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>Saxagliptine is evenals sitagliptine en vildagliptine geregistreerd voor tweevoudige therapie in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat of een thiazolidinedion.</p> <p>Sitagliptine is daarnaast, in tegenstelling tot saxagliptine en vildagliptine, tevens geregistreerd voor drievoudigetherapie in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat of in combinatie met metformine en een thiazolidinedion. In de praktijk heeft de patiëntengroep die voor deze drievoudige orale therapie in aanmerking komt een beperkte omvang.</p>
<b>Gelijke toedieningsweg</b>	<p><i>Conclusie:</i> Het indicatiegebied is gelijksoortig.</p> <p>Saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine worden oraal toegediend.</p> <p><i>Conclusie:</i> Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.</p>
<b>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</b>	<p>Saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.</p> <p><i>Conclusie:</i> Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.</p>
<b>Klinische relevante verschillen in eigenschappen</b>	<p>Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van saxagliptine.</p> <p><u>Werkzaamheid.</u> Toevoeging van saxagliptine verlaagt de HbA1c waarde bij patiënten die niet uitkomen met maximaal verdraagbare dosering van metformine, een SU-derivaat (glibenclamide) of een thiazolidinedion (pioglitazon en rosiglitazon). De verlaging van het HbA1c gehalte door de DPP-4 remmers saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar.</p> <p><u>Effectiviteit.</u> Voor saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond.</p> <p><u>Bijwerkingen.</u> Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingspatroon van saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine vergelijkbaar en voornamelijk mild van aard. De meest gemelde bijwerkingen van saxagliptine zijn bovenste luchtweginfecties, urineweginfecties, gastroenteritis, sinusitis, hoofdpijn en braken. In combinatie met metformine is tevens nasofaryngitis gemeld. Hypoglykemie kwam zeer vaak voor in combinatie met een SU-derivaat en perifeer oedeem kwam vaak voor in combinatie met een thiazolidinedion.</p> <p><u>Ervaring.</u> De ervaring met saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine is beperkt.</p> <p><u>Toepasbaarheid.</u> De toepasbaarheid van saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine komen grotendeels overeen. Met saxagliptine en sitagliptine bestaat een grotere kans op interacties omdat saxagliptine gemetaboliseerd wordt door CYP3A4/5 en sitagliptine een substrate is van CYP3A4 en CYP2C8.</p>

Gebruiksgemak. Er bestaat geen verschil in gebruiksgemak tussen saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine.

*Conclusie*: Er bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat saxagliptine als onderling vervangbaar met sitagliptine en vildagliptine kan worden beschouwd. Saxagliptine kan samen met sitagliptine en vildagliptine worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster 0A10BHAOV.

#### *2.a.5. Standaarddosering*

Er is geen DDD voor saxagliptine vastgesteld. De gebruikelijke dosering volgens de registratietekst is 5 mg per dag.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Saxagliptine is onderling vervangbaar met sitagliptine en vildagliptine en kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster 0A10BHAOV met een standaarddosering van 5 mg.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

# Farmacotherapeutisch rapport saxagliptine (Onglyza®) bij de indicatie diabetes mellitus type 2

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel saxagliptine (Onglyza®) tablet 5 mg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met sitagliptine en vildagliptine, eveneens selectieve dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) remmers. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

**Werkzaamheid.** Toevoeging van saxagliptine verlaagt de HbA1c waarde bij patiënten die niet uitkomen met maximaal verdraagbare dosering van metformine, een SU-derivaat (glibenclamide) of een thiazolidinedion (pioglitazon en rosiglitazon). De verlaging van het HbA1c gehalte door de DPP-4 remmers saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar.

**Effectiviteit.** Voor saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond.

**Bijwerkingen.** Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon van saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine vergelijkbaar en voornamelijk mild van aard. De meest gemelde bijwerkingen van saxagliptine zijn bovenste luchtweginfecties, urineweginfecties, gastroenteritis, sinusitis, hoofdpijn en braken. In combinatie met metformine is tevens nasofaryngitis gemeld. Hypoglykemie kwam zeer vaak voor in combinatie met een SU-derivaat en perifeer oedeem kwam vaak voor in combinatie met een thiazolidinedion.

**Ervaring.** De ervaring met saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine is beperkt.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine komen grotendeels overeen. Met saxagliptine en sitagliptine bestaat een grotere kans op interacties omdat saxagliptine gemetaboliseerd wordt door CYP3A4/5 en sitagliptine een substraat is van CYP3A4 en CYP2C8.

**Gebruiksgemak.** Er bestaat geen verschil in gebruiksgemak tussen saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine.

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft saxagliptine een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van sitagliptine en vildagliptine.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Saxagliptine
<b>Samenstelling</b>	Tablet 5 mg
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Als tweevoudige combinatietherapie bij diabetes mellitus type 2: - 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 en een sulfonyleureumderivaat onvoldoende resultaat wordt behaald bij patiënten voor wie het gebruik van metformine niet geschikt is; - in combinatie met een thiazolidinedion indien met dieet en lichaamsbeweging met een thiazolidinedion onvoldoende resultaat wordt behaald, bij patiënten voor wie het gebruik van een thiazolidinedion geschikt is.
<b>Dosering</b>	5 mg 1x/dag in combinatie met metformine, een thiazolidinedion of een sulfonyleureumderivaat. Bij vergeten van de dosis, deze innemen zodra eraan wordt gedacht; maximaal één dosering per



	dag. In combinatie met een sulfonylureumderivaat kan een lagere dosering van het sulfonylureumderivaat worden overwogen om de kans op hypoglykemie te verminderen.
<b>Werkingsmechanisme</b>	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-afhankelijke insulintrope polypeptide). Door deze toename van GLP-1 en GIP wordt de insulineafgifte verhoogd en worden de glucagonconcentraties verlaagd op glucoseafhankelijke wijze. Dit leidt bij diabetes mellitus type 2 tot een lager HbA1c gehalte en lagere nuchtere en postprandiale glucosewaarden.

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  $\beta$ -cellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas, en lichaamseigen stoffen 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 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  $\beta$ -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 2007 740.000 personen met diabetes mellitus type 1 of 2 geïdentificeerd. Ongeveer 90% van alle diabetespatiënten heeft diabetes mellitus type 2, ongeveer 665.000 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.<sup>1</sup>

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%.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup>

### **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 4 (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 sulfonyleureumderivat 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 sulfonyleureumderivat als monotherapie niet kan worden toegepast. Van deze middelen zijn wel gegevens over langetermijnveiligheid en effectiviteit beschikbaar zijn.

*Ad stap 2* Thiazolidinedionen komen als tweevoudige combinatietherapie in aanmerking in combinatie met een sulfonyleureumderivat óf metformine, indien niet behandeld kan worden met een combinatie van sulfonyleureumderivaten en metformine. In combinatie met metformine vooral bij overgewicht, in combinatie met sulfonyleureumderivaten alleen bij intolerantie of contra-indicaties voor metformine. Sitagliptine en vildagliptine kunnen eveneens een alternatief zijn in combinatie met een sulfonyleureumderivat óf metformine indien niet behandeld kan worden met een combinatie van sulfonyleureumderivaten en metformine.

*Ad stap 3* Bij patiënten die niet uitkomen met de combinatie metformine en een sulfonyleureumderivat in maximaal verdraagbare dosering gaat de voorkeur uit naar insuline. Alleen bij patiënten met een BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> voor wie het afvallen ondanks begeleiding een probleem vormt, kan de toevoeging van exenatide of liraglutide worden overwogen, vanwege het voordeel van de gewichtsafname (met max. 5 kg). Hierbij dient te worden gerealiseerd dat voor exenatide en liraglutide 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. huidaanandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfbie, kan toevoeging van thiazolidinedionen of sitagliptine (driedovoudige orale combinatietherapie) 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 v ochtrentie en hartfalen [Farmacotherapeutisch Kompas, 2009].<sup>5</sup>

NPH-insuline heeft de voorkeur boven het gebruik van insuline glargine of insuline detemir. Het gebruik van deze langwerkende insuline analoga dient te worden beperkt tot patiënten die ondanks adequate instelling op NPH-insuline problemen ondervinden van nachtelijke hypoglykemieën [Farmacotherapeutisch Kompas, 2009].<sup>5</sup>

### **Vergelijkende behandeling**

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van saxagliptine komt de vergelijking met de DPP-4 remmers sitagliptine en vildagliptine in aanmerking. Sitagliptine en vildagliptine zijn evenals saxagliptine geregistreerd voor tweevoudige therapie in combinatie met metformine, een sulfonyleureumderivaat of een thiazolidinedion.

Er zijn geen direct vergelijkende studies gepubliceerd tussen saxagliptine en de andere DPP-4 remmers sitagliptine en vildagliptine. Om een vergelijking te kunnen maken worden eerst de studies met saxagliptine besproken en wordt vervolgens een vergelijking gemaakt met de placebo gecontroleerde studies van sitagliptine en vildagliptine.

### **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 7 december 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, DPP-4 inhibitors. Dit leverde geen aanvullende referenties op die zijn betrokken bij de beoordeling.

## **4. Therapeutische waarde**

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

### **4.a. Werkzaamheid**

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de mate van bloedglucoseregulatie.

#### **Onderzoeken monotherapie saxagliptine**

Saxagliptine is niet als monotherapie geregistreerd. De onderzoeken waarin saxagliptine is onderzocht als monotherapie (CV181-008 Rosenstock et al.<sup>6</sup>; CV181-01<sup>7</sup> en CV181-038<sup>8</sup>) worden om die reden niet beschreven.

#### **Onderzoeken combinatietherapie saxagliptine plus metformine**

##### **Defronzo et al 2009<sup>9</sup>**

In deze 24 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde studie werd saxagliptine 1maal daags (2,5; 5; 10 mg) of placebo toegevoegd aan metformine (1,5-2,5 g).

**Kenmerken onderzoek:** 743 patiënten met diabetes mellitus type 2 (duur 6,5 jaar) die onvoldoende onder controle waren met metformine monotherapie, gemiddelde leeftijd 54,6 jaar, uitgangswaarde HbA1c gemiddeld 8,0%.

**Primair eindpunt:** Verandering in HbA1c waarde na 24 weken behandeling.

**Secundaire effectiviteit eindpunten:** Onder andere veranderingen in nuchtere bloedglucosewaarde en percentage patiënten dat de streefwaarde HbA1c < 7% behaalt.

**Resultaten (tabel 1):** De resultaten versus placebo zijn opgenomen in tabel 2: Na 24 weken was de daling in HbA1c waarde in de armen met saxagliptine (saxagliptine 2,5 mg plus metformine, saxagliptine 5 mg plus metformine, saxagliptine 10 mg plus metformine) significant groter dan in de arm met placebo plus metformine.

**Tabel 1. Onderzoeken saxagliptine plus metformine**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet	patiënten		interventie en controle	follow-up duur (wk)	Δ in HbA1c (%) t.o.v. placebo	p-waarde vs placebo
		aantal	Uitgangswaarde HbA1c				
<b>Defronzo 2009<sup>9</sup></b>	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd	743	8,0%	saxagliptine 1 dd 2,5 mg <b>saxagliptine 1 dd 5 mg</b> saxagliptine 1 dd 10 mg placebo	24	-0,73 <b>-0,83</b> -0,72 -	p<0.0001 <b>p&lt;0.0001</b> p<0.0001
	add-on metformine			Allen in combinatie met metformine (tot 2,5 g/dag)			
						<b>Δ in HbA1c (%) t.o.v. uitgangswaarde</b>	<b>vs monotherapieën</b>
<b>Jadzinsky 2009<sup>10</sup></b>	Gerandomiseerd, dubbelblind	1306	9,5%	<b>saxagliptine 1 dd 5 mg + Metformine IR 500 mg</b> saxagliptine 1 dd 10 mg + Metformine IR 500 mg		<b>-2,53</b> -2,49	<b>p&lt;0.0001</b> p<0.0001
	Niet eerder behandelde patiënten			saxagliptine 1 dd 10 mg Metformine IR 500 mg		-1,69 -1,99	

**Jadzinsky et al. 2009<sup>10</sup>**

In deze 24 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde studie werden niet eerder behandelde patiënten met diabetes mellitus type 2 behandeld met saxagliptine (5 of 10 mg) plus metformine (500 mg) versus saxagliptine 10 mg monotherapie of metformine 500 mg monotherapie (4 armen). De dosis van metformine werd in 5 weken verhoogd tot max. 2000 mg/dag.

**Kenmerken onderzoek:** 1306 niet eerder behandelde patiënten met diabetes mellitus type 2 (duur 1,4 jaar), gemiddelde leeftijd 52 jaar, uitgangswaarde HbA1c gemiddeld 9,5%.

**Primair eindpunt:** Verandering in HbA1c waarde na 24 weken behandeling.

**Secundaire effectiviteit eindpunten:** Onder andere veranderingen in nuchtere bloedglucosewaarde en percentage patiënten dat de streefwaarde HbA1c < 7% behaalt.

**Resultaten (tabel 1):** Na 24 weken was de daling van de HbA1c waarde ten opzichte van de uitgangswaarde significant groter in de saxagliptine (5 of 10 mg) plus metformine armen ten opzichte van de monotherapieën (saxagliptine 10 mg of metformine; p<0.0001).

**Discussie:**

De studie Defronzo et al. laat zien dat de toevoeging van saxagliptine aan metformine (1,5-2,5 g) significant het HbA1c gehalte laat dalen ten opzichte van metformine monotherapie.

In de praktijk zal niet gestart worden met de combinatie saxagliptine plus metformine zoals de opzet van de studie Jadzinsky et al. De behandeling bij diabetes mellitus type 2 wordt gestart met metformine. Bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met metformine monotherapie wordt tweevoudige therapie toegepast volgens de behandelrichtlijnen.<sup>2</sup> In deze studie werd wel saxagliptine 10 mg vergeleken met metformine monotherapie, echter de aanvangs HbA1c waarde was vrij hoog (9,5%) vergeleken met de andere fase III studies. In de EPAR saxagliptine wordt vermeld dat uit een post hoc analyse met patiënten met een baseline HbA1c die meer overeenkomt met de dagelijkse praktijk (<10%) naar voren kwam dat saxagliptine minder effectief is dan metformine. Dit komt overeen met de resultaten van andere DPP-4 remmers. Deze resultaten suggereren een vergelijkbare reductie in HbA1c vergeleken met vildagliptine en sitagliptine (EPAR saxagliptine<sup>11</sup>).

**Onderzoek combinatietherapie saxagliptine plus een SU-derivaat (glibenclamide)****Chacra et al. 2009<sup>12</sup>**

In deze 24 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde studie werden diabetes mellitus type 2 patiënten die behandeld werden met een submaximale dosis sulfonylureumderivaat ingesloten. De patiënten werden gedurende het onderzoek behandeld met open-label glibenclamide 7,5 mg/dag (submaximaal). Aan 7,5 mg glibenclamide werd toegevoegd saxagliptine 2,5 mg 1x/dag of saxagliptine 5 mg 1x/dag of glibenclamide 2,5 mg. In deze laatste arm is de start dosis van glibenclamide 10 mg en kon de glibenclamide dosis vervolgens verhoogd worden tot maximaal 15 mg.

Kenmerken onderzoek: 768 patiënten met diabetes mellitus type 2 (duur 6,9 jaar), gemiddelde leeftijd 55,1 jaar, uitgangswaarde HbA1c gemiddeld 8,4%.

Primair eindpunt: Verandering in HbA1c waarde na 24 weken behandeling.

Secundaire effectiviteit eindpunten: Onder andere veranderingen in nuchtere bloedglucosewaarde en percentage patiënten dat de streefwaarde HbA1c < 7% behaalt.

Resultaten (tabel 2): Na 24 weken was de daling van de HbA1c waarde in de saxagliptine (2,5 of 5 mg) plus glibenclamide armen significant groter vergeleken met glibenclamide monotherapie.

**Tabel 2. Onderzoeken saxagliptine plus glibenclamide (SU-derivaat)**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet	patiënten		interventie en controle	follow-up duur (wk)	Δ in HbA1c (%) t.o.v. glibenclamide arm	p-waarde t.o.v. glibenclamide arm
		aantal	Uitgangswaarde HbA1c				
Chacra 2009 <sup>12</sup>	Gerandomiseerd, dubbelblind	768	8,4%	saxagliptine 2,5 mg plus glibenclamide 7,5 mg	24	-0,62	p<0.0001
				<b>saxagliptine 5 mg plus glibenclamide 7,5 mg</b>		<b>-0,72</b>	<b>p&lt;0.0001</b>
				glibenclamide 2,5 mg plus (open-label) glibenclamide 7,5 mg vervolgens dosisverhoging tot max 15 mg op geleide van HbA1c spiegel		-	
	Add on glibenclamide 7,5 mg						

### **Onderzoek combinatie therapie saxagliptine plus een thiazolidinedion (pioglitazon of rosiglitazon)**

De CV181-013 studie waarin saxagliptine wordt toegevoegd aan een thiazolidinedion is niet gepubliceerd, verwezen wordt naar het studierapport.

In deze 24 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde studie werden patiënten, die onvoldoende onder controle waren met een stabiele behandeling met een thiazolidinedion (pioglitazon 30-45 mg per dag of rosiglitazon 4-8 mg per dag) ingesloten in de studie. Alle patiënten continueerden de open-label thiazolidinedionen. Aan de thiazolidinedion werd toegevoegd saxagliptine 2,5 mg of 5 mg of placebo. Als rescue medicatie kon metformine gebruikt worden.

Kenmerken onderzoek: 565 patiënten met diabetes mellitus type 2 (duur 4,2 jaar), gemiddelde leeftijd 54 jaar, uitgangswaarde HbA1c gemiddeld 8,3%.

Primair eindpunt: Verandering in HbA1c waarde na 24 weken behandeling.

Secundaire effectiviteit eindpunten: Onder andere percentage patiënten dat een glykemische respons bereikt volgens vooraf gedefinieerde parameters voor HbA1c en glucose. Veranderingen in nuchtere bloedglucosewaarde.

Resultaten (tabel 3): Na 24 weken was de daling van de HbA1c waarde in de saxagliptine (2,5 of 5 mg) plus thiazolidinedionen groepen significant groter vergeleken met de placebo plus een thiazolidinedion groep (zie tabel 3).

**Tabel 3. Onderzoek saxagliptine plus een thiazolidinedion (pioglitazon of rosiglitazon)**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	onderzoeks-opzet	patiënten		interventie en controle	follow-up duur (wk)	Δ in HbA1c (%) t.o.v. placebo	p-waarde t.o.v. placebo
		aantal	Uitgangswaarde HbA1c				
CV181-013 <sup>13</sup>	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd	565	8,3%	saxagliptine 1 dd 2,5 mg plus TZD	24	-0,36	p=0.0007
				<b>saxagliptine 1 dd 5 mg plus TZD</b>		<b>-0,63</b>	<b>p&lt;0.0001</b>
				placebo plus TZD		-	

Add on TZD

### Discussie:

In de add-on thiazolidinedionstudie was het placebo effect relatief groot in de groep patiënten die alleen een thiazolidinedion gebruikten (HbA1c: -0,30%). De meerderheid van de patiënten gebruikt

voor de studie een gemiddelde (niet maximale) dosering TZD en de mediane duur van de TZD behandeling was 0,6 jaar (EPAR saxagliptine)<sup>11</sup>. Deze gegevens suggereren dat de patiënten vóór de studie niet faalden op de behandeling. Het verschil in HbA1c van -0,94% in de saxagliptine 5 mg (plus thiazolidinedion) arm ten opzichte van de uitgangswaarde kan deels veroorzaakt zijn door het effect van -0,30% van continueren van de thiazolidinedion. Wel is in tabel 3 te zien dat de toevoeging van saxagliptine aan een TZD een significant grotere HbA1c daling geeft dan placebo toegevoegd aan een TZD.

#### Vergelijking van werkzaamheid saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine

Er zijn geen directe vergelijkende studies gepubliceerd tussen saxagliptine en de andere DPP-4 remmers sitagliptine en vildagliptine. Een directe vergelijking van saxagliptine met sitagliptine is nog niet gepubliceerd, bovendien is geen studierapport beschikbaar. In de EPAR wordt over deze studie vermeld dat de allereerste resultaten wijzen op non-inferioriteit binnen de vastgestelde grens van 0,3%.

Om een vergelijking te kunnen maken zijn in tabel 4 de placebogecontroleerde studies van de DPP-4 remmers weergegeven. Beschreven zijn de combinatiebehandelingen met metformine, een SU-derivaat en een thiazolidinedion. De placebo-gecontroleerde studies van saxagliptine, die hierboven beschreven zijn, worden vergeleken met de vergelijkbare placebo gecontroleerde studies van sitagliptine en vildagliptine. Deze laatste studies zijn besproken bij de beoordeling van de beide middelen (farmacotherapeutische rapporten sitagliptine en vildagliptine).<sup>14,15</sup> Aangezien de verlaging van de HbA1c waarde afhankelijk is van de uitgangswaarde, is de uitgangswaarde HbA1c van elke studie in de tabel vermeld.

**Tabel 4. Werkzaamheid van saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine vergeleken met placebo bij patiënten met diabetes mellitus type 2**

#### **Metformine plus "X" versus metformine plus placebo**

	'X' = saxagliptine 5 mg	'X' = sitagliptine 100 mg	'X'=vildagliptine 2x50 mg
Δ in HbA1c (%) t.o.v. metformine plus placebo	<b>-0,8</b> Defronzo 2009 <sup>9</sup> p<0,0001	<b>-0,7</b> Charbonnel 2006 <sup>16</sup> p<0,001	<b>-1,0</b> Ahren 2005 <sup>21*</sup> p<0,001
Uitgangswaarde HbA1c	8,0%	8,0%	7,7%
Δ in HbA1c (%) t.o.v. metformine plus placebo		<b>-0,5</b> Scott 2008 <sup>17</sup> p<0,001	<b>-1,1</b> Bosi 2007 <sup>22</sup> p<0,001
Uitgangswaarde HbA1c		7,7%	8,4%
Δ in HbA1c (%) t.o.v. metformine plus placebo		<b>-1,0</b> Raz 2008 <sup>18</sup> p<0,001	
Uitgangswaarde HbA1c		9,2%	

#### **SU-derivaat plus "X" versus SU-derivaat plus placebo**

	'X' = saxagliptine 5 mg	'X' = sitagliptine 100 mg	'X'=vildagliptine 2x50 mg
Δ in HbA1c (%) t.o.v. SU-derivaat plus placebo	<b>-0,7</b> Chacra 2009 <sup>12</sup> p<0,0001	<b>-0,7</b> Hermansen 2007 <sup>19</sup> p<0,001	<b>-0,7</b> Garber 2008 <sup>23</sup> p<0,001
Uitgangswaarde HbA1c	8,4%	8,3%	8,5%

#### **TZD plus "X" versus TZD plus placebo**

	'X' = saxagliptine 5 mg	'X' = sitagliptine 100 mg	'X'=vildagliptine 2x50 mg
Δ in HbA1c (%) t.o.v. SU-derivaat plus placebo	<b>-0,6</b> CV181-013 <sup>10</sup> p<0,0001	<b>-0,7</b> Rosenstock 2006 <sup>20</sup> p<0,001	<b>-1,0</b> Garber 2007 <sup>24</sup> p<0,001
Uitgangswaarde HbA1c	8,3%	8,1%	8,7%

\* in het 52 weken durende onderzoek Ahren et al werden patiënten behandeld met vildagliptine 1x50 mg, deze studie had bovendien methodologische beperkingen. In de vervolgstudie na 12 weken nam maar een klein deel van de onderzochte populatie uit de oorspronkelijke onderzoeks populatie deel op basis van vrijwilligheid.

**Conclusie:**

Toevoeging van saxagliptine verlaagt de HbA1c waarde bij patiënten die niet uitkomen met maximaal verdraagbare dosering van metformine, een SU-derivaat (glibenclamide) of een thiazolidinedion (pioglitazon en rosiglitazon). De verlaging van het HbA1c gehalte door de DPP-4 remmers saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar.

**4.b. Effectiviteit**

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

Voor saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond.

**4.c. Bijwerkingen**

De veiligheidsgegevens zijn verzameld bij een totaal van 3021 patiënten die werden behandeld met saxagliptine in zes dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken. In een gepoolde analyse was de totale incidentie van bijwerkingen, bij patiënten die met saxagliptine 5 mg werden behandeld, vergelijkbaar met placebo. Het staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen vond vaker plaats bij patiënten die saxagliptine 5 mg kregen toegediend in vergelijking met placebo (3,3% vergeleken met 1,8%; 1B-tekst saxagliptine).

Om een vergelijking te maken zijn in tabel 5 de vaak (1-10%) gemelde bijwerkingen van saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine uit de klinische studies vermeld (1B-teksten). Alleen de bijwerkingen gemeld in tweevoudige therapie zijn genoemd.

**Tabel 5. Vaak (1-10%) gemelde bijwerkingen in tweevoudige therapie van saxagliptine en vergeleken behandeling (bron: 1B-teksten)**

	saxagliptine	sitagliptine	vildagliptine
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	bovenste luchtweginfecties urineweginfecties gastroenteritis sinusitis nasofaryngitis <sup>a</sup>	bovensteluchtweg infectie nasofaryngitis	-
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	hypoglykemie <sup>b,c</sup>	hypoglykemie <sup>b,c</sup>	hypoglykemie <sup>a,c</sup> gewichtstoename <sup>b</sup>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	hoofdpijn	-	hoofdpijn <sup>a,c</sup> duizeligheid asthenie <sup>c</sup> tremor <sup>a,c</sup>
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	braken	misselijkheid <sup>a</sup> winderigheid <sup>b</sup>	misselijkheid <sup>a</sup>
<b>Algemene aandoeningen</b>	perifeer oedeem huiduitslag	perifeer oedeem	perifeer oedeem <sup>a</sup>

a alleen in combinatie met metformine

b alleen in combinatie met een thiazolidinedion

c alleen in combinatie met een SU-derivaat

\* Zeer vaak (> 10%)

**Discussie:**

Theoretisch zijn op grond van het werkingsmechanisme van de DPP-4 remmers effecten op het maagarmkanaal (op basis van verhoging actieve GLP-1 spiegels), op de immuuncellen (aanwezigheid DPP-4) en op andere DPP-4 peptide substraten mogelijk (zoals groeihormoon, cytokines).<sup>25</sup> In de post-marketing fase van saxagliptine dienen de potentiële risico's van overgevoeligheidsreacties en infecties verder onderzocht te worden.<sup>11</sup> De bijwerkingen bovensteluchtweginfectie en nasofaryngitis die vermeld zijn in tabel 5 bij sitagliptine en de bijwerking huiduitslag bij saxagliptine zijn gemeld in onderzoeken ongeacht causaal verband met de medicatie. Bij vildagliptine komt nasofaryngitis zeer zelden voor in combinatie met een SU-derivaat. In de meta-analyse van Amori et al.<sup>26</sup>, waarin onder andere de studies met de DPP-4

remmers sitagliptine en vildagliptine gecombineerd werden, kwam een verhoogd risico van nasofaryngitis naar voren (DPP-4 remmers (mn sitagliptine) vs vergelijkende behandeling: 6.4% vs 6.1% [RR 1.2; 95%BI: 1.0-2.2], alsmede een verhoogd risico van urineweginfectie (3.2 vs 2.4% [RR 1.5; 95%BI: 1.0-2.2]).

**Conclusie:**

Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon van saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine vergelijkbaar en vooral nog mild van aard. De meest gemelde bijwerkingen van saxagliptine zijn bovenste luchtweginfecties, urineweginfecties, gastroenteritis, sinusitis, hoofdpijn en braken. In combinatie met metformine is tevens nasofaryngitis gemeld. Hypoglykemie kwam zeer vaak voor in combinatie met een SU-derivaat en perifeer oedeem kwam vaak voor in combinatie met een thiazolidinedion.

**4.d. Ervaring**

In de fase II en III studies zijn 3021 patiënten behandeld met saxagliptine gedurende in totaal 3758 patiëntjaren. Saxagliptine is sinds 1 oktober 2009 in de EU geregistreerd. Met sitagliptine en vildagliptine is meer ervaring. Sitagliptine is sinds 21 maart 2007 op de markt in de EU en vildagliptine is sinds juli 2007 in Europa geregistreerd. Aangezien de DPP-4 remmers korter dan 3 jaar op de markt zijn is de ervaring beperkt.

**Conclusie:** De ervaring met saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine is beperkt.

**4.e. Toepasbaarheid**

**Toepasbaarheid saxagliptine**

**Waarschuwingen/voorzorgen.** Vanwege onvoldoende gegevens wordt het gebruik van saxagliptine bij matige tot ernstige nierfunctiestoornissen en ernstige leverfunctiestoornis niet aanbevolen en is voorzichtigheid geboden bij matige leverfunctiestoornis. Eveneens wordt gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid en is voorzichtigheid geboden bij patiënten  $\geq 75$  jaar vanwege zeer beperkte gegevens. Huiduitslag is gemeld als bijwerking van de DPP-4 remmers. Daarom wordt in overeenstemming met de standaard zorg voor diabetes patiënten aangeraden de huid te controleren op huidaandoeningen zoals blaasvorming, ulceraties of uitslag.

**Zwangerschap/lactatie.** Vanwege een gebrek aan gegevens mogen DPP-4 remmers niet worden toegepast tijdens zwangerschap of lactatie.

**Verschillen in toepasbaarheid tussen saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine**

De situaties waarbij behandeling niet wordt aanbevolen zijn in overeenstemming met die voor de DPP-4 remmers.

**Interacties:** De kans op interacties is voor saxagliptine en sitagliptine groter dan voor vildagliptine, omdat saxagliptine gemetaboliseerd wordt door CYP3A4/5 tot o.a. een minder werkzame actieve metaboliet en sitagliptine een substraat is van CYP3A4 en CYP2C8. Bij saxagliptine dient de bloedglucoseregulatie zorgvuldig gecontroleerd te worden bij gelijktijdig gebruik met een krachtige CYP3A4 inductor zoals rifampicine, carbamazepine, dexamethason, fenobarbital en fenytoïne. Gelijktijdig toediening van saxagliptine met de CYP3A4/5-inductor rifampicine verlaagt de plasmaconcentratie van saxagliptine met 53%. Gelijktijdig toediening van saxagliptine met de CYP3A4/5-remmers diltiazem en ketoconazol verhoogt de plasmaconcentratie van saxagliptine met resp. 63% en 62%.

Voor sitagliptine is het theoretisch mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromycine) bij ernstige nierinsufficiëntie of ESRD (end stage renal disease) de farmacokinetiek kunnen veranderen. Bij risico van digoxinetoxiciteit dient de dosering van digoxine gecontroleerd te worden, omdat sitagliptine een (gering) effect heeft op de plasmaconcentraties van digoxine.

Voor vildagliptine daarentegen is voorzichtigheid geboden bij gebruik bij congestief hartfalen NYHA I-II, terwijl gebruik wordt afgeraden bij klasse NYHA III-IV. Bij saxagliptine is de ervaring bij hartfalen (NYHA klasse I-II) beperkt en is er geen ervaring met saxagliptine bij NYHA klasse III-IV. Voor vildagliptine wordt aanbevolen om voorafgaande aan en tijdens behandeling periodiek, de leverfunctie te controleren omdat zeldzame gevallen van hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld.



Bij stijging van de ALAT waarden tot 3 maal de normale bovengrens dient de behandeling te worden gestaakt.

Conclusie:

De toepasbaarheid van saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine komen grotendeels overeen. Met saxagliptine en sitagliptine bestaat een grotere kans op interacties omdat saxagliptine gemetaboliseerd wordt door CYP3A4/5 en sitagliptine een substraat is van CYP3A4 en CYP2C8.

**4.f. Gebruiksgemak**

Saxagliptine en sitagliptine worden eenmaal per dag oraal toegediend met of zonder voedsel. Vildagliptine wordt een- of tweemaal per dag oraal toegediend.

Conclusie: Er bestaat geen verschil in gebruiksgemak tussen saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine.

**5. Overige overwegingen**

**5.a. Kosten**

**Tabel 6. Apotheekinkoopprijs excl. BTW (Z-index, Taxe oktober 2009)**

Geneesmiddel	Dosering	Kosten (€) per 4 weken
saxagliptine	5 mg/dag	45,08*
sitagliptine	100 mg/dag	40,39
vildagliptine	100 mg/dag	39,61

\* bedrag opgegeven door de fabrikant

De kosten van gebruik van saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine komen overeen.

**6. Door de fabrikant aangegeven waarde van saxagliptine**

**6.a. Claim van de fabrikant**

De fabrikant acht saxagliptine onderling vervangbaar met sitagliptine en vildagliptine. De werkzaamheid en het bijwerkingenpatroon alsmede toepasbaarheid en gebruiksgemak van deze DPP-4 remmers komen overeen. Er bestaan geen klinisch relevante verschillen tussen saxagliptine, sitagliptine en vildagliptine.

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

De Commissie is het eens met de claim van de fabrikant

**7. CFH-advies**

Behandeling van diabetes mellitus type 2 met orale bloedglucoseverlagende middelen komt pas in aanmerking indien met een voedingsadvies en stimulering van de lichaamsbeweging geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt. Metformine is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat hiermee kan een kortwerkend sulfonyleureumderivaat (tolbutamide, gliclazide tabletten 80 mg) worden toegevoegd. De DPP-4 remmers kunnen in tweevoudige combinatietherapie, evenals de thiazolidinedionen, een alternatief zijn indien de sulfonyleureumderivaten of metformine vanwege contra-indicaties of intolerantie niet kunnen worden toegepast. De combinatie van een DPP-4 remmer met een thiazolidinedion dient uitsluitend te worden gereserveerd voor patiënten voor wie zowel metformine als een sulfonyleureumderivaat geen behandeloptie vormt en bij wie niet wordt uitgekomen met een thiazolidinedion in monotherapie.

**8. Literatuur**

<sup>1</sup> Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025. Preventie en zorg in samenhang. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2009. RVM rapport 260322004., [www.rvm.nl](http://www.rvm.nl)

<sup>2</sup> Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3)\_137-52.

- <sup>3</sup> NDF Richtlijn Medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling diabetes mellitus type 2. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Amersfoort 2004.
- <sup>4</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- <sup>5</sup> Farmacotherapeutisch Kompas, 2009
- <sup>6</sup> Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:376-386
- <sup>7</sup> Studie rapport: Study CV181-011: Safety and Efficacy of Saxagliptin in Treatment-naïve T2DM Subjects with Inadequate Glycemic Control
- <sup>8</sup> Studie rapport: Study CV181-038: Safety and Efficacy of Saxagliptin in Treatment-naïve T2DM Subjects with Inadequate Glycemic Control
- <sup>9</sup> DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JL, Duan RY, Ravichandran S, Chen RS; the Saxagliptin 014 Study Group. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes on Metformin Alone. *Diabetes Care*. 2009 May 28. [Epub ahead of print]. (Studie 181-014)
- <sup>10</sup> Jadzinsky M, Pfützer A, Paz-Pacheco E, et al Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009;11:611-622. (Studie 181-039)
- <sup>11</sup> EPAR saxagliptine 2009
- <sup>12</sup> Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R for the CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with up-titration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009; Jul15. Epub
- <sup>13</sup> Studie rapport Study CV181-013: Safety and Efficacy of Saxagliptin in T2DM Subjects with Inadequate Glycemic Control on TZD Alone
- <sup>14</sup> farmacotherapeutisch rapport sitagliptine
- <sup>15</sup> farmacotherapeutisch rapport vildagliptine
- <sup>16</sup> Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meiningner G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29(12):2638-43.
- <sup>17</sup> Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS for the Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2008;10:959-969
- <sup>18</sup> Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):537-50.
- <sup>19</sup> Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P for the Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin*. *Obesity and Metabolism*, 9, 2007, 733-745
- <sup>20</sup> Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P for the Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Pioglitazone Therapy in Patients with Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Clin Therapeut* 2006; 28(10):1556-68
- <sup>21</sup> Ahren B, Padine G, Foley J, Schweizer A. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diab Care* 2005;28(8):1936-1940.
- <sup>22</sup> Bosi E, Carrasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30(4):890-5.
- <sup>23</sup> Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdóttir S, Carrasca RP, Couturier A, Baron MA. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2008 Nov;10(11):1047-56
- <sup>24</sup> Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2007;9(2):166-74.
- <sup>25</sup> EPAR vildagliptine
- <sup>26</sup> Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 8 februari 2010.*

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