

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

Uw brief van  
9 november 2010

Uw kenmerk  
Farma-3033504

Datum  
8 maart 2012

Ons kenmerk  
ZA/2012028757

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
CFH-rapport 12/09 linagliptine (Trajenta®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 november 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel linagliptine (Trajenta®) 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 12/09 dat als bijlage is toegevoegd.

Linagliptine is een selectieve dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) remmer. Het is beschikbaar als tablet 5 mg. Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft linagliptine als monotherapie, tweevoudige therapie in combinatie met metformine en drievoudige therapie in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat een gelijke therapeutische waarde als sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine bij dezelfde indicaties.

Linagliptine is onderling vervangbaar met de overige DPP-4 remmers sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine en kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster 0A10BHAO V met een standaarddosis van 5 mg.

CVZ wijst u erop dat voor de DPP-4 remmers bijlage 2 voorwaarden gelden: 'uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met metformine en/of een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als monotherapie of als een tweevoudige behandeling in combinatie met metformine of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat.'

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

**CFH-rapport 12/09  
linagliptine (Trajenta®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 27 februari 2012

***Uitgave***

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

***Volnummer  
Afdeling  
Auteur***

2012022217  
Zorg Advies  
Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8892

***Bestellingen***

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

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	linagliptine (Trajenta®)
1	2.1.	Voorstel fabrikant
1	2.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.5.	Standaarddosering
3	2.6.	Conclusie plaats in het GVS

## 1. Inleiding

In de brief van 9 november 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Trajenta®.

## 2. linagliptine (Trajenta®)

### *Samenstelling*

Tablet 5 mg.

### *Geregistreerde indicatie*

Linagliptine is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 om de bloedglucoseregulatie te verbeteren bij volwassenen:

als monotherapie: bij patiënten bij wie dieet en lichaamsbeweging alleen geen adequate verbetering geeft en voor wie metformine ongeschikt is als middel wegens onverdraagbaarheid of is gecontra-indiceerd wegens nierinsufficiëntie.

als tweevoudige therapie: in combinatie met metformine wanneer dieet en lichaamsbeweging plus metformine alleen geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft.

als drievoudige therapie: in combinatie met een sulfonylureumderivaat en metformine wanneer dieet en lichaamsbeweging plus duale behandeling met deze geneesmiddelen geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft.

### **2.1. Voorstel fabrikant**

Voorgesteld wordt om linagliptine te plaatsen op Bijlage 1A op basis van onderlinge vervangbaarheid met sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine, eveneens selectieve dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) remmers.

### **2.2. 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 de andere DPP-4 remmers sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine in aanmerking. Sitagliptine en vildagliptine zijn eerder beoordeeld als onderling vervangbaar met saxagliptine en zijn geplaatst op bijlage 1A, waarbij voorwaarden zijn gesteld aan de vergoeding.

### **2.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid**

### *Gelijksoortig indicatiegebied*

Linagliptine is evenals sitagliptine geregistreerd voor de indicatie monotherapie bij patiënten bij wie metformine ongeschikt is. Vildagliptine is ook zeer recent (februari 2012) door de CHMP goedgekeurd voor de registratie monotherapie.

Voor de indicatie tweevoudige therapie in combinatie met metformine zijn alle vier de DPP-4 remmers geregistreerd. Voor de drievoudige therapie: in combinatie met een sulfonylureumderivaat en metformine zijn vooralsnog alleen linagliptine en sitagliptine geregistreerd. In tegenstelling tot de andere DPP-4-remmers is linagliptine niet geregistreerd voor tweevoudige therapie in combinatie met een sulfonylureumderivaat of een thiazolidinedion. In de praktijk heeft de patiëntengroep die voor deze tweevoudige orale therapieën in aanmerking komen een beperkte omvang.

*Conclusie:* Het indicatiegebied is gelijksoortig.

***Gelijke toedieningsweg***

Linagliptine, sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine worden oraal toegediend.

*Conclusie:* Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Linagliptine, sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

*Conclusie:* Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van linagliptine.

Gunstige effecten. Linagliptine verlaagt de HbA1c waarde bij patiënten met diabetes mellitus type 2 in studies met monotherapie, tweevoudige therapie in combinatie met metformine en drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat. De verlaging van het HbA1c gehalte door de DPP-4 remmers linagliptine, sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar.

Ongunstige effecten. Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek komt het bijwerkingenpatroon van linagliptine, sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine overeen en is mild van aard. De bijwerkingen die gemeld zijn voor linagliptine zijn nasofaryngitis, overgevoeligheid, hoesten en in combinatie met metformine en een SU-derivaat hypoglykemie.

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

#### ***2.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid***

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat linagliptine als onderling vervangbaar met sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine kan worden beschouwd.

Linagliptine kan samen met sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OA10BHAO V.

### **2.5. Standaarddos**

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

### **2.6. Conclusie plaats in het GVS**

Linagliptine is onderling vervangbaar met sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine en kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OA10BHAO V met een standaarddos van 5 mg.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp



Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff

## Farmacotherapeutisch rapport linagliptine (Trajenta®) bij de indicatie 'Diabetes mellitus type 2'

### Geneesmiddel linagliptine (Trajenta®) tablet 5 mg

**Geregistreerde indicatie.** "Linagliptine is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 om de bloedglucoseregulatie te verbeteren bij volwassenen:

als monotherapie: bij patiënten bij wie dieet en lichaamsbeweging alleen geen adequate verbetering geeft en voor wie metformine ongeschikt is als middel wegens onverdraagbaarheid of is gecontra-indiceerd wegens nierinsufficiëntie.

als tweevoudige therapie: in combinatie met metformine wanneer dieet en lichaamsbeweging plus metformine alleen geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft.

als drievoudige therapie: in combinatie met een sulfonyleureumderivaat en metformine wanneer dieet en lichaamsbeweging plus duale behandeling met deze geneesmiddelen geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft."

**Dosering.** 5 mg 1x/dag oraal

**Werkingsmechanisme.** 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 de glucagonconcentratie verlaagd op glucoseafhankelijke wijze. Dit leidt bij diabetes mellitus type 2 tot een lager HbA1c-gehalte en lagere nuchtere en postprandiale glucosewaarden.

**Bijzonderheden.** De EMA heeft bij haar assessment betreffende linagliptine negatief geoordeeld over tweevoudige therapie van linagliptine plus een SU-derivaat en linagliptine plus pioglitazon omdat de behandel-effecten te klein waren om een indicatie te rechtvaardigen (placebogecorrigeerde daling in HbA1c resp. -0,29% en -0,37%). Bovendien voldeed de studie-opzet van linagliptine toegevoegd aan pioglitazon niet aan de CHMP richtlijnen.<sup>1</sup>

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** Linagliptine verlaagt de HbA1c waarde bij patiënten met diabetes mellitus type 2 in studies met monotherapie, tweevoudige therapie in combinatie met metformine en drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat. De verlaging van het HbA1c gehalte door de DPP-4 remmers linagliptine, sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar.

**Ongunstige effecten.** Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek komt het bijwerkingenpatroon van linagliptine, sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine overeen en is mild van aard. De bijwerkingen die gemeld zijn voor linagliptine zijn nasofaryngitis, overgevoeligheid, hoesten en in combinatie met metformine en een SU-derivaat hypoglykemie.

**Ervaring.** De ervaring met linagliptine en saxagliptine is beperkt, de ervaring met sitagliptine en vildagliptine is inmiddels voldoende.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van linagliptine, sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine komt grotendeels overeen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft, op basis van een farmacokinetische open-label studie, de dosering van linagliptine niet te worden aangepast. De ervaring van sitagliptine en vildagliptine bij patiënten met matig tot ernstige nierfunctiestoornis is beperkt.

**Gebruiksgemak.** Het gebruiksgemak van linagliptine is vergelijkbaar met dat van sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde.**

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft linagliptine als monotherapie, tweevoudige therapie in combinatie met metformine en drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat een gelijke therapeutische waarde als sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine bij dezelfde indicaties.

## **1. Aandoening**

**Kenmerken.** 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.<sup>2</sup>

**Ontstaanswijze.** 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.<sup>3</sup> 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).<sup>2</sup>

**Prevalentie/incidentie.** 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>4</sup>

**Bloedglucoseregulatie.** 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>3</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).<sup>3</sup>

**Nieuwe eenheid HbA1c-waarde** Vanaf 6 april 2010 is de HbA1c waarde veranderd. De HbA1c waarde werd uitgedrukt als percentage en wordt vanaf deze datum weergegeven als mmol/mol. Hierdoor veranderen ook de getallen. Zo wordt een HbA1c waarde van 7% in de nieuwe



eenheid gerapporteerd als 53 mmol/mol. Een daling van de HbA1c-waarde van 1% is in de nieuwe eenheid een daling van 11 mmol/mol.<sup>5</sup> In dit rapport worden oude en nieuwe eenheden gerapporteerd.

**Langetermijn complicaties.** 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>6</sup>

**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.<sup>3</sup>

De volgende orale (groepen) middelen zijn beschikbaar: de SU-derivaten, metformine, repaglinide, pioglitazon, en dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmers (sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine). 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.<sup>3</sup>

**Stap 1:** starten met metformine (monotherapie).

**Stap 2:** voeg een sulfonyleureumderivaat toe (tweevoudige therapie).

**Stap 3:** voeg eenmaal per dag een avonddosering middellangwerkend NPH-insuline toe aan de orale bloedglucoseverlagende middelen (drievoudige therapie).

**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.<sup>2</sup>

*Ad stap 1, monotherapie.* Bij contra-indicaties of intolerantie voor metformine of bij patiënten zonder overgewicht komt het gebruik van SU-derivaten of repaglinide in aanmerking. Van metformine en de SU-derivaten zijn gegevens over langetermijnveiligheid en effectiviteit beschikbaar. Als monotherapie hebben pioglitazon of sitagliptine alleen een plaats indien metformine of een sulfonyleureumderivaat als monotherapie niet kan worden toegepast. Gebruik van pioglitazon is recent in verband gebracht met iets meer kans op blaaskanker.<sup>2</sup>

*Ad stap 2, tweevoudige therapie.* Pioglitazon en de DPP-4 remmers komen als tweevoudige combinatietherapie in combinatie met een sulfonyleureumderivaat óf metformine alleen in aanmerking, indien niet behandeld kan worden met een combinatie van sulfonyleureumderivaten en metformine in maximale dosering door contra-indicaties of bijwerkingen.

*Ad stap 3, drievoudige therapie.* De toevoeging van pioglitazon of sitagliptine aan de combinatie van metformine met een sulfonyleureumderivaat in maximaal te verdragen dosering (drievoudige orale combinatietherapie) komt pas in aanmerking indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit. Reden hiervoor is dat met insuline, in tegenstelling tot voor pioglitazon en sitagliptine, een afname van diabetische complicaties is aangetoond.

Gebruik van subcutaan exenatide en liraglutide bij patiënten die niet uitkomen met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering dient alleen te worden overwogen bij patiënten met een BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> voor wie het afvallen ondanks begeleiding een probleem vormt.<sup>2</sup>

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van linagliptine komt de vergelijking met de DPP-4 remmers sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine in aanmerking.

Monotherapie: Sitagliptine is geregistreerd voor monotherapie en zeer recent (februari 2012) is vildagliptine door de CHMP goedgekeurd voor de registratie monotherapie. De EPAR van vildagliptine monotherapie was nog niet beschikbaar bij het schrijven van dit rapport. Bij linagliptine monotherapie wordt vergeleken met sitagliptine.

Tweevoudige therapie in combinatie met metformine: Sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine zijn geregistreerd voor tweevoudige therapie in combinatie met metformine en worden alle drie meegenomen als vergelijkende behandeling.

Drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat. Alleen sitagliptine is geregistreerd voor deze drievoudige orale therapie.

Er zijn geen direct vergelijkende studies gepubliceerd tussen linagliptine en de andere DPP-4 remmers sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine.

## 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 13 februari 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: Linagliptin, sitagliptin monotherapy, DPP-4 inhibitors, sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin.

Er werden twee relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren: Aschner 2006<sup>7</sup>, Raz 2006<sup>8</sup>.

Tabellen 1-3 geven per indicatie de gevonden studies weer.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling bij de indicatie monotherapie**

1° auteur en jaar van publicatie	onderzoeks opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	vervolg duur (weken)	primaire en secundaire uitkomstmaten
		n	kenmerken			
Del Prato 2011 <sup>9</sup>	Dubbelblind gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd (A2)	496 (ITT)	Patiënten met onbehandelde (n=280) of eerder behandeld (1 OAD n=216) DM type 2; leeftijd gem. 56 jaar; HbA1c gem. 8,0%; BMI gem. 29 kg/ m <sup>2</sup>	<b>Linagliptine</b> 5 mg 1x/dag of <u>placebo</u> (2:1)	24 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde
Aschner 2006 <sup>7</sup>	Dubbelblind gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd (A2)	711 (ITT)	Patiënten met DM type 2; leeftijd gem. 54 jaar; HbA1c gem. 8%; DM duur 4.3-4.6 jaar	<b>Sitagliptine</b> 100 mg 1x/dag of 200 mg 1x/dag of <u>placebo</u> (1:1:1)	24 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde
Raz 2006 <sup>8</sup>	Dubbelblind gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd (A2)	495 (ITT)	Patiënten met DM type 2; HbA1c gem. 8,1%; DM duur gem. 4.5 jaar	<b>Sitagliptine</b> 100 mg 1x/dag of 200 mg 1x/dag of <u>placebo</u> (2:2:1)	18 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde

OAD= oraal anti-diabetes middel

**Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling bij de indicatie tweevoudige therapie in combinatie met metformine**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	onderzoeks opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	vervolg duur (weken)	primaire en secundaire uitkomstmaten
		n	kenmerken			
Taskinen 2011 <sup>10</sup>	Dubbelblind gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd (A2)	700 (ITT)	Patiënten met DM type 2 behandeld met metformine $\geq 1500$ mg/dag monotherapie (n=472) of metformine en maximaal 1 ander OAD (n=216); leeftijd gem. 56,5 jaar; HbA1c gem. 8,08%; BMI $\leq 40$ kg/m <sup>2</sup>	<u>Linagliptine</u> 5 mg 1x/dag <u>plus metformine</u> of placebo plus metformine $\geq 1500$ mg/dag (3:1)	24 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde
Charbonnel 2006 <sup>11</sup>	Dubbelblind gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd (A2)	711 (ITT)	Patiënten met DM type 2 behandeld met metformine $\geq 1500$ mg/dag monotherapie. leeftijd 18-78 jaar; HbA1c gem. 8%; DM duur 6,2 jaar	<u>Sitagliptine</u> 100 mg 1x/dag <u>plus metformine</u> of placebo plus metformine (2:1)	24 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde
Bosi 2007 <sup>12</sup>	Dubbelblind gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd (A2)	544 (ITT)	Patiënten met DM type 2 behandeld met metformine $\geq 1500$ mg/dag monotherapie; HbA1c gem. 8,4%; leeftijd gem. 54 jaar BMI 22-45 kg/m <sup>2</sup> DM duur gem. 6,3 jaar	<u>Vildagliptine</u> 50 mg 1x/dag of 100 mg 1x/dag <u>plus metformine</u> of placebo plus metformine (1:1:1)	24 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde
DeFronzo 2009 <sup>13</sup>	Dubbelblind gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd (A2)	743 (ITT)	Patiënten met DM type 2 behandeld met metformine 1500-2500 mg/dag monotherapie; HbA1c gem. 8,0%; leeftijd gem. 54,6 jaar, BMI $\leq 40$ kg/m <sup>2</sup> DM duur gem. 6,5 jaar	<u>Saxagliptine</u> 2,5; 5 of 10 mg/dag <u>plus metformine</u> vs placebo plus metformine (1:1:1:1)	24 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde

OAD= oraal anti-diabetes middel

**Tabel 3. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling bij de indicatie drievoudige orale therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	onderzoeks opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	vervolg duur (weken)	primaire en secundaire uitkomstmaten
		n	kenmerken			
Owens 2011 <sup>14</sup>	Dubbelblind gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd (A2)	1058 (ITT)	Patiënten met DM type 2 behandeld met glibepiride plus metformine; leeftijd gem. 58,1 jaar; HbA1c gem. 8,14%; BMI gem. 28,3 kg/m <sup>2</sup> ; 73% DM duur > 5 jaar	<u>Linagliptine</u> 5 mg 1x/dag of placebo (3:1) <u>toegevoegd aan metformine</u> $\geq 1500$ mg/dag <u>plus SU-derivaat</u>	24 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde in mmol/mol (%)

Hermansen 2007 <sup>15</sup>	Dubbelblind gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd (A2)	441 (ITT)	Patiënten met DM type 2 behandeld met glimepiride ± metformine of andere OAD of geen andere OAD; leeftijd gem. 56 jaar; HbA1c gem. 8,34%; BMI gem. 31 kg/m <sup>2</sup> DM duur gem. 8,8 jaar	<b>Sitagliptine</b> 100 mg 1x/dag of toegevoegd aan glimepiride ≥ 4 mg/dag ± plus Metformine ≥ 1500 mg/dag	24 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde
------------------------------	--	-----------	---	--	----------	--

OAD= oraal anti-diabetes middel

**Tabel 4. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>o</sup> auteur en jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Aschner 2010 <sup>16</sup>	Non-inferioriteitsstudie van sitagliptine vs metformine. Geïncludeerde patiënten betroffen alleen onbehandelde patiënten en HbA1c uitgangswaarde was lager (7,2%) dan de linagliptine monotherapie studie en andere twee sitagliptine monotherapie studies (8,0%)
Raz 2008 <sup>17</sup> Scott 2008 <sup>18</sup>	Sitagliptine + metformine vs placebo (of gliclazide) + metformine: uitgangswaarde HbA1c resp. hoger (9,3%) en lager (7,7%) dan andere sitagliptine- en linagliptine + metformine studies (8%).
Goodman 2009 <sup>19</sup> Filozof & Gautier 2010 <sup>20</sup>	Vildagliptine +metformine vs placebo (of gliclazide) +metformine: uitgangswaarde HbA1c was hoger dan de andere vildagliptine+metformine- en linagliptine +metformine studies.

**Tabel 5. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR linagliptine, 2011 <sup>1</sup>	EMA, Londen
NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening 2006 <sup>3</sup>	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

### **3. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van linagliptine is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### **3a Gunstige effecten**

**Uitkomstmaten** De werkzaamheid wordt beoordeeld op de mate van bloedglucoseregulatie. De effectiviteit wordt beoordeeld op het uitstel van micro- en macrovasculaire complicaties en de verhoging van de levensverwachting. Voor de vier DPP-4 remmers is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Voor insuline, metformine en de sulfonyleureumderivaten is de effectiviteit op met name microvasculaire complicaties wel aangetoond.<sup>2</sup>

#### **Evidentie.**

##### Monotherapie

De belangrijkste studie van linagliptine bij monotherapie is de fase 3 studie van Del Prato 2011. De geïncludeerde patiënten waren zowel onbehandeld (n=280) als behandeld met één bloedglucoseverlagend middel (n=216). In tabel 6 zijn de primaire uitkomstmaten van deze studie vergeleken met de primaire uitkomstmaten van twee sitagliptine monotherapie studies die ook patiënten geïncludeerd hebben met een HbA1c aanvangswaarde van gemiddeld 8,0%. Een vergelijkbare HbA1c uitgangswaarde is van belang, omdat de verlaging van de HbA1c waarde afhankelijk is van de uitgangswaarde.<sup>21</sup>

*Secundaire uitkomstmaten:* Behandeling met linagliptine 5 mg leidde tevens tot een significant lagere nuchtere bloedglucosewaarde dan behandeling met placebo na 24 weken (daling met -1,3 mmol/l t.o.v. placebo; p<0,0001). In de sitagliptine studie van Raz 2006 en Aschner 2006 daalde

de nuchtere bloedglucosewaarde ook significant na resp. 18 en 24 weken ten opzichte van placebo ( $p < 0,001$ ).

**Tabel 6. Gunstige effecten van placebo gecontroleerde studies met sitagliptine of linagliptine monotherapie in dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2**

	linagliptine 5 mg /dag vs placebo		Sitagliptine 100 mg/dag vs placebo			
	Del Prato 2011 <sup>9</sup>		Raz 2006 <sup>8</sup>		Aschner 2006 <sup>7</sup>	
	linagliptine	placebo	sitagliptine	placebo	sitagliptine	placebo
Duur (weken)	24 wk		18 wk		24 wk	
Uitgangswaarde HbA1c in % (mmol/mol*)	8,00 % (64)	8,00 % (64)	8,04 % (64)	8,05 % (64)	8,01 % (64)	8,03 % (64)
$\Delta$ in HbA1c % $\pm$ SE, en ( $\Delta$ in mmol/mol*) t.o.v. uitgangswaarde	-0,44 % $\pm$ 0,05 (-5 mmol/mol)	+0,25 % $\pm$ 0,07 (+3 mmol/mol)	-0,48 % (-5 mmol/mol)	+0,12 % (+2 mmol/mol)	-0,61 % (-7 mmol/mol)	+0,18 % (+2 mmol/mol)
[95%BI]	NB	NB	[-0,61; -0,35]	[-0,05; +0,30]	[-0,74; -0,49]	[+0,06; +0,3]
$\Delta$ in HbA1c in % t.o.v. placebo p-waarde	Verschil -0,69% 95%BI[-0,85, -0,53] $p < 0,0001$		Verschil -0,60% $p < 0,001$		Verschil -0,79 % $p < 0,001$	

$\pm$ SE= standaardfout, NB = Niet bekend

\* Voor het omrekenen naar mmol/mol zijn de HbA1c waarde aan het eind van de studie en de uitgangswaarde HbA1c beide omgerekend en het verschil genoteerd. Formule:  $(10,93 \times \text{oude waarde}) - 23,5 \text{ mmol/mol} = \text{nieuwe waarde}$

#### Tweevoudige therapie in combinatie met metformine

In de studie van Taskinen 2011 werden alleen patiënten ingesloten die onvoldoende gereguleerd waren met metformine in adequate dosering (de geregistreerde indicatie).<sup>1</sup> Deze studie, waarin linagliptine plus metformine vergeleken is met placebo plus metformine, is vergeleken met drie studies van sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine met dezelfde studie-opzet (toegevoegd aan metformine). Van de verschillende studies van sitagliptine en vildagliptine zijn alleen de studies met meest overeenkomende HbA1c uitgangswaarde in tabel 7 beschreven en alleen de armen met de DPP-4 remmers in de aanbevolen dosering zijn vermeld.

Als de primaire uitkomstmaten (verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde) van de verschillende studies met elkaar vergeleken worden, verlagen alle DPP-4 remmers significant de HbA1c-waarde. Het effect in verlagen van HbA1c van linagliptine (-0,49%) lijkt iets lager dan dat van de andere DPP-remmers (-0,67 tot -0,90%). Bij de placebo gecorrigeerde gegevens is dit verschil kleiner, met name in de vergelijking met sitagliptine (tabel 7).

*Secundaire uitkomstmaten:* Behandeling met linagliptine 5 mg leidde tevens tot een significant lagere nuchtere bloedglucosewaarde dan behandeling met placebo na 24 weken (daling met -1,2 mmol/l t.o.v. placebo;  $p < 0,0001$ ). Deze waarde kwam overeen met de waarden in de studies met de andere DPP-4 remmers: Sitagliptine: -0,9 mmol/l,  $p < 0,001$ <sup>11</sup>, vildagliptine -1,7 mmol/l,  $p < 0,001$ <sup>12</sup> en saxagliptine: -1,3 mmol/l  $p < 0,0001$ <sup>13</sup>.

**Tabel 7. Gunstige effecten van linagliptine en sitagliptine, vildagliptine of saxagliptine plus metformine vs placebo plus metformine, bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (tweevoudige therapie in combinatie met metformine)**

	linagliptine 5 mg + metformine (n = 513)	sitagliptine 100 mg + metformine (n = 453)	vildagliptine 100 mg + metformine (n=143)	saxagliptine 5 mg + metformine (n=191)
	Taskinen 2011 <sup>10</sup>	Charbonnel 2006 <sup>11</sup>	Bosi 2007 <sup>12</sup>	De Fronzo 2009 <sup>13</sup>
Uitgangswaarde HbA1c in % (mmol/mol*)	8,08% (65)	8,0% (64)	8,4% (68)	8,0% (64)
$\Delta$ in HbA1c % $\pm$ SE, [95%BI] ( $\Delta$ in mmol/mol*) t.o.v. uitgangswaarde	-0,49% $\pm$ 0,04 (-5 mmol/mol)	-0,67% [-0,77;-0,57] (-7 mmol/mol)	-0,90% $\pm$ 0,1 (-10 mmol/mol)	-0,69% $\pm$ 0,07 (-8 mmol/mol)

<b>Δ in HbA1c in %</b>				
t.o.v. placebo + metformine	-0,64% ±0,07	-0,65%	-1,10% ±0,1	-0,83±0,10
[95%BI]	[-0,78;-0,50]	[0,77;-0,57]	NB	[-1,02;-0,63]
p-waarde	p<0,0001	p<0,001	p<0,001	p<0,0001

±SE= standaardfout, NB = Niet bekend

\* Voor het omrekenen naar mmol/mol zijn de HbA1c waarde aan het eind van de studie en de uitgangswaarde HbA1c beide omgerekend en het verschil genoteerd. Formule: (10.93 x oude waarde) - 23,5 mmol/mol = nieuwe waarde

### Drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat

In de studie van Owens 2011 werden alleen patiënten ingesloten die onvoldoende gereguleerd waren met metformine in combinatie met een SU-derivaat in adequate doseringen (de geregistreerde indicatie).<sup>1</sup> Alleen linagliptine en sitagliptine zijn geregistreerd voor drievoudige orale therapie. De twee studies zijn met elkaar vergeleken in tabel 8. In het artikel van Owens 2011 (linagliptine) worden beide eenheden weergegeven voor HbA1c en wordt uitgegaan van mmol/mol. Voor de overige studies in dit rapport zijn de waardes in percentages (%) overgenomen uit de artikelen en omgerekend in mmol/mol.

*Secundaire uitkomstmaten:* Behandeling met linagliptine 5 mg leidde tot een significant lagere nuchtere bloedglucosewaarde dan behandeling met placebo na 24 weken: daling met -0,7 mmol/l t.o.v. placebo; 95%BI[-1,0, -0,4], p<0,0001). In de studie van Hermansen 2007 kwam een significante daling van -1,15 mmol/l t.o.v. placebo naar voren 95%BI[-1,76, -0,54], p<0,001.

**Tabel 8. Gunstige effecten van linagliptine en sitagliptine plus metformine en een SU-derivaat vs placebo plus metformine en een SU-derivaat, bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (drievoudige orale therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat)**

	Owens 2011 <sup>14</sup>		Hermansen 2007 <sup>15</sup>	
	linagliptine 5 mg + metformine en SU-derivaat (n =778)	placebo + metformine en SU-derivaat (n =262)	sitagliptine 100 mg + metformine en SU-derivaat (n =116)	placebo + metformine en SU-derivaat (n =113)
Uitgangswaarde HbA1c in % (mmol/mol*)	8,15% ±0,03 (65,6 ±0,2)	8,14% ±0,05 (65,5 ±0,4)	8,27% ±0,73 (66,9)	8,26% ±0,68 (66,8)
<b>Δ in HbA1c %</b>				
±SE, [95%BI] (Δ in mmol/mol*)	-0,72% ±0,03	-0,10% ±0,05	-0,59% [-0,74; -0,44]	+0,30% [0,14; 0,45]
t.o.v. uitgangswaarde	(-7,9 mmol/mol ±0,3)	(-1,1 mmol/mol ±0,5)	(-6,3 mmol/mol)	(+3,3 mmol/mol)
			p<0,001	p<0,001
<b>Δ in HbA1c in %</b>				
±SE, [95%BI] (Δ in mmol/mol*)		-0,62 ±0,06 [-0,73; -0,50]		-0,89 [-1,10; -0,68]
t.o.v. placebo + SU + metformine		-6,8 mmol/mol ±0,7 [-8,0;-5,5]		-9,6 mmol/mol
p-waarde		p<0,0001		p<0,001

±SE= standaardfout

\* Voor het omrekenen naar mmol/mol zijn de HbA1c waarde aan het eind van de studie en de uitgangswaarde HbA1c beide omgerekend en het verschil genoteerd. Formule: (10.93 x oude waarde) - 23,5 mmol/mol = nieuwe waarde. In het artikel van Owens 2011 (linagliptine) worden beide eenheden weergegeven en wordt uitgegaan van mmol/mol.

**Extrapolatie.** Het effect van linagliptine op het verlagen van HbA1c is relatief laag vergeleken met het effect van andere productgroepen, zoals insuline, metformine en SU-derivaten.<sup>1</sup> Dit komt overeen met de conclusies in beoordelingen van sitagliptine en vildagliptine waarin wordt beschreven dat DPP-4 remmers iets minder effectief lijken dan andere bloedglucoseverlagende middelen in de verlaging van het HbA1c gehalte.<sup>22,23</sup>

### **Discussie.**

In de monotherapiestudie van Del Prato was door een verschil in placebo effect, het placebo gecorrigeerde effect in Aziatische patiënten groter (ΔHbA1c:-0,91%, n=232 (46%)) dan in de Kaukasische populatie (-0,52%, n=271).<sup>1</sup> Dit relatief kleine verschil werd in alle studies met linagliptine gevonden en is mogelijk te verklaren door verschillen in dieet en behandeling van diabetes.<sup>1</sup> In de sitagliptine monotherapie studies kwamen veel minder patiënten uit Azië: 4% (Raz

2006) en 13% (Aschner 2006). Bovendien kwam, in tegenstelling tot de studies met de andere DPP-4 remmers, de meerderheid van de *Europese* patiënten in de linagliptine studies uit landen buiten de EU.<sup>1</sup> De studies van linagliptine en de andere DPP-4 remmers zijn dus moeilijk met elkaar te vergelijken door verschil in patiëntengroepen.

#### Monotherapie

In de discussie van het artikel van de studie van Del Prato 2011 werd geconcludeerd dat de daling grotendeels overeen kwam met de daling bij gebruik van andere DPP-4 remmers.<sup>9</sup> In deze studie werden zowel onbehandelde patiënten ingesloten (n=280) als patiënten die onvoldoende baat hadden bij behandeling met één oraal antidiabetes middel (n=216; thiazolidinedionen uitgesloten). In een ondersteunende studie met linagliptine waarbij 95% van de geïncludeerde patiënten intolerant voor metformine waren (de geregistreerde indicatie) werd na 18 weken een gemiddeld verschil van 0,57% gevonden.<sup>1</sup> Non-inferioriteit ten opzichte van metformine is voor linagliptine niet aangetoond. In een studie bij patiënten met nierinsufficiëntie werd een vergelijkbaar behandelingseffect gevonden als in de bovengenoemde studies.<sup>1</sup> Om deze redenen besloot de EMA de indicatie te beperken tot patiënten voor wie metformine ongeschikt is wegens onverdraagbaarheid of is gecontra-indiceerd wegens nierinsufficiëntie. Dit kwam overeen met de aanvraag van de fabrikant. In de fase 3 studies met linagliptine zijn vrijwel geen patiënten met nierinsufficiëntie ingesloten. Om deze reden kan over deze groep patiënten geen uitspraak gedaan worden. Volgens de behandelrichtlijnen hebben linagliptine en sitagliptine als monotherapie alleen een plaats indien metformine óf een sulfonylureumderivaat als monotherapie niet kan worden toegepast.

#### Tweevoudige therapie

De daling in HbA1c in de studie van Taskinen 2011 was significant, maar lijkt iets minder dan de daling bij andere DPP-4 remmers. Vildagliptine lijkt relatief de grootste daling in HbA1c te bereiken, echter de HbA1c uitgangswaarde in deze studie was relatief hoog (8,4%) vergeleken met de studies met andere DPP-4 remmers (8,0-8,08%; zie tabel 8) en het verlagen van HbA1c is afhankelijk van de uitgangswaarde. Volgens de behandelrichtlijnen komt tweevoudige therapie in combinatie met metformine alleen in aanmerking, indien niet behandeld kan worden met een combinatie van sulfonylureumderivaten en metformine in maximale dosering door contra-indicaties of bijwerkingen.

#### Drievoudige therapie

Linagliptine geeft een klein maar klinisch relevant verschil in het verlagen van HbA1c in drievoudige therapie. Dit verschil ten opzichte van de uitgangswaarde was iets groter (-0,72%) dan het verschil in de studie van sitagliptine (-0,59%), maar door het verschil in placebo effect tussen beide studies was het placebogecorrigeerde verschil juist kleiner in de studie met linagliptine vs sitagliptine (resp. -0,62%; -0,89%). Echter, door verschil in patiëntengroepen en studie-opzet is het moeilijk deze studies indirect te vergelijken.

In de praktijk komt volgens de richtlijnen drievoudige orale therapie pas in aanmerking indien toevoeging van insuline (aan metformine en een SU-derivaat) op bezwaren stuit.

**Conclusie.** Linagliptine verlaagt de HbA1c waarde bij patiënten met diabetes mellitus type 2 in studies met monotherapie, tweevoudige therapie in combinatie met metformine en drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat. De verlaging van het HbA1c gehalte door de DPP-4 remmers linagliptine, sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar.

### **3b Ongunstige effecten**

#### **Evidentie.**

##### Gecombineerde analyse van placebogecontroleerde studies

Volgens de 1B-tekst zijn de veiligheidsgegevens van linagliptine verzameld van 4687 patiënten met diabetes mellitus type 2. In een gecombineerde analyse van de placebogecontroleerde onderzoeken was de algehele incidentie van bijwerkingen bij patiënten met placebo gelijk aan die van patiënten behandeld met 5 mg linagliptine (53,8% vs 55,0%). Het staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen kwam iets vaker voor bij patiënten die placebo ontvingen dan patiënten behandeld met 5 mg linagliptine (3,6% vs 2,3%; 1B-tekst linagliptine).

### Monotherapie

De bijwerkingen die vaker dan 2% gemeld waren in de studie van Owens 2011 en vaker voorkwamen bij *linagliptine* dan placebo waren hoofdpijn (resp. 2,7% vs 1,2%), hypertensie (resp. 3,6% vs 1,2%) en rugpijn (resp. 2,7% vs 1,8%).

In de 1B-tekst zijn bij monotherapie met *linagliptine* alleen de bijwerkingen nasofaryngitis en hoesten beschreven met de frequentie 'soms (0,1-1%)'.

De bijwerkingen die in de 1B-tekst gemeld zijn bij behandeling van *sitagliptine* monotherapie zijn: vaak (1-10%): misselijkheid en soms (0,1-1%): slaperigheid, diarree en pijn in de bovenbuik.

In de *sitagliptine* monotherapie studies zijn, net als bij *linagliptine*, hoofdpijn en nasofaryngitis gemeld. Daarnaast zijn in een frequentie >0,2% verstopping, hypoglykemie en duizeligheid beschreven.

### Tweevoudige therapie in combinatie met metformine

In de studie van Taskinen 2011 was het percentage gemelde bijwerkingen voor *linagliptine* lager 6,9% dan voor placebo 10,7%, voornamelijk doordat hyperglykemie vaker voorkwam bij placebo+metformine dan in de *linagliptine*+metformine groep (resp. 1,0 vs 2,3 %). De 1B-tekst meldt, naast overgevoeligheid, dezelfde bijwerkingen bij tweevoudige therapie als bij monotherapie met *linagliptine*.

De *andere drie DPP-4 remmers* hebben, bij tweevoudige therapie in combinatie met metformine, een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel. De kleine verschillen beperken zich tot misselijkheid en vermoeidheid gemeld voor de overige DPP-4 remmers en hoesten en overgevoeligheid voor *linagliptine*.

### Drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat

Bij *linagliptine* en *sitagliptine* in combinatie met metformine en een SU-derivaat komt hypoglykemie zeer vaak voor. In de 1B-teksten van de vier DPP-4 remmers wordt geadviseerd bij een combinatie met een SU-derivaat de dosis van het SU-derivaat te verlagen om de kans op hypoglykemie te verminderen.

**Conclusie.** Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek komt het bijwerkingenpatroon van *linagliptine*, *sitagliptine*, *vildagliptine* en *saxagliptine* overeen en is mild van aard. De bijwerkingen die gemeld zijn voor *linagliptine* zijn nasofaryngitis, overgevoeligheid, hoesten en in combinatie met metformine en een SU-derivaat hypoglykemie.

## 3c1 Ervaring

**Tabel 9. Ervaring met *linagliptine*, *sitagliptine*, *vildagliptine* en *saxagliptine*\***

	<i>linagliptine</i>	<i>sitagliptine</i>	<i>vildagliptine</i>	<i>saxagliptine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	[2011]			[2009]
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		[2007]	[2007]	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt				

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

**Conclusie.** De ervaring met *linagliptine* en *saxagliptine* is beperkt, de ervaring met *sitagliptine* en *vildagliptine* is inmiddels voldoende.

## 3c2 Toepasbaarheid

**Nierinsufficiëntie.** In tegenstelling tot de andere DPP-4 remmers wordt *linagliptine* voornamelijk via de feces geëlimineerd. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft de dosering van *linagliptine* niet te worden aangepast, omdat in farmacokinetisch onderzoek de blootstelling aan *linagliptine* bij ernstig verminderde nierfunctie matig verhoogd was (1,4x verhoogd in vergelijking met controlegroep). Bij *sitagliptine*, *vildagliptine* en *saxagliptine* hoeft de dosis bij patiënten met *lichte* nierfunctiestoornis niet aangepast te worden, maar bij matig tot ernstige nierfunctiestoornis is het gebruik niet aanbevolen (*sitagliptine* en *vildagliptine*) of moet de dosis gehalveerd worden (*saxagliptine*) vanwege een 4 tot 4,5 keer verhoogde blootstelling aan het middel in



farmacokinetisch onderzoek. Bovendien is bij deze middelen de ervaring bij matig tot ernstige nierfunctiestoornis beperkt.

Leverfunctiestoornis. Uit farmacokinetisch onderzoek met *linagliptine* blijkt dat er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een verminderde leverfunctie, maar klinische ervaring met deze patiënten ontbreekt. Bij *ernstige* leverfunctiestoornis worden *sitagliptine* en *saxagliptine* niet aanbevolen vanwege onvoldoende ervaring. Voor *vildagliptine* wordt aanbevolen om voorafgaande aan en tijdens de behandeling periodiek de leverfunctie te controleren, omdat zeldzame gevallen van hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld. Bij stijging van de leverenzymen tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde dient de behandeling met vildagliptine te worden gestaakt.

Overige speciale groepen. Vanwege een gebrek aan gegevens mogen DPP-4 remmers niet worden toegepast tijdens zwangerschap of lactatie en bij kinderen en adolescenten. Bovendien is er weinig klinische ervaring met behandeling met DPP-4 remmers bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Interacties. *Linagliptine* is een zwak tot matig remmer van CYP3A4, maar remt (of induceert) geen andere CYP-iso-enzymen, waardoor voor linagliptine weinig geneesmiddelinteracties te verwachten zijn. 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. *Vildagliptine* is geen substraat van het cytochroom P(CYP) 450-enzym en remt of induceert niet het CYP450-enzym. Voor vildagliptine daarentegen is voorzichtigheid geboden bij gebruik bij *congestief hartfalen* NYHA I-II, terwijl gebruik wordt afgeraden bij klasse NYHA III-IV. Uit een prospectief onderzoek van cardiovasculaire incidenten bij patiënten met diabetes type 2, ging behandeling met linagliptine niet gepaard met een toename van het cardiovasculaire risico, maar het aantal gevallen tijdens de klinische onderzoeken was laag, wat een sterke conclusie belet.

**Conclusie.** De toepasbaarheid van linagliptine, sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine komen grotendeels overeen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft, op basis van een farmacokinetische open-label studie, de dosering van linagliptine niet te worden aangepast. De ervaring van sitagliptine en vildagliptine bij patiënten met matig tot ernstige nierfunctiestoornis is beperkt.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 10. Gebruiksgemak van linagliptine en vergeleken behandelingen**

	linagliptine	sitagliptine	vildagliptine	saxagliptine
toedieningswijze	oraal	oraal	oraal	oraal
toedieningsfrequentie	1x/dag	1x/dag	1 of 2x/dag*	1x/dag

\*De dosering vildagliptine is 2x/dag 50 mg bij gebruik als tweevoudige combinatie met metformine of pioglitazon. In combinatie met een SU-derivaat 1x/dag 50 mg.

**Conclusie.** Het gebruiksgemak van linagliptine is vergelijkbaar met dat van sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft linagliptine als monotherapie, tweevoudige therapie in combinatie met metformine en drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat een gelijke therapeutische waarde als sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine bij dezelfde indicaties.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de fabrikant

"Vergoeding wordt aangevraagd voor de indicaties waarvoor linagliptine geregistreerd is.

De werkzaamheid en het bijwerkingenpatroon van linagliptine is onderling vergelijkbaar met sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine. Linagliptine wordt voor minder dan 5% via de nier geklaard waardoor er een verschil is met betrekking tot de toepasbaarheid en gebruiksgemak in vergelijking met sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of een verminderde leverfunctie hoeft de dosering van linagliptine niet te worden aangepast."

#### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

Voor linagliptine zal, net als voor de overige DPP-4 remmers, bijlage 2 voorwaarden gelden en is een beperktere vergoeding dan de registratietekst van toepassing: 'uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als monotherapie of als een tweevoudige behandeling in combinatie met metformine of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat.'

De gunstige en ongunstige effecten van linagliptine zijn evenals de toepasbaarheid en gebruiksgemak grotendeels vergelijkbaar met sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft, op basis van een farmacokinetische open-label studie, de dosering van linagliptine niet te worden aangepast. De ervaring van sitagliptine en vildagliptine bij patiënten met matig tot ernstige nierfunctie is beperkt. In de fase 3 studies met linagliptine zijn vrijwel geen patiënten met nierinsufficiëntie ingesloten. Om deze reden kan over deze groep patiënten geen uitspraak gedaan worden.

Er is geen klinische ervaring met behandeling van linagliptine bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Geconcludeerd kan worden dat linagliptine een gelijke therapeutische waarde heeft als sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine.

## **5. Literatuur**

---

<sup>1</sup> Epar linagliptine, 2011, EMA Londen

<sup>2</sup> Farmacotherapeutisch Kompas 2012

<sup>3</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>4</sup> Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025. Preventie en zorg in samenhang. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2009. RIVM rapport 260322004., www.rivm.nl

<sup>5</sup> www.nieuwedabeteswaarde.nl

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diab Care 2006; 29:2632-7.

<sup>8</sup> Raz I, Hanefeld M, Xu L et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologica 2006;49:2564-71

<sup>9</sup> Del Prato S, Barnett AH, Huisman H et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with adequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13 (3); 258-67.

<sup>10</sup> Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2011;13(1):65-74.

<sup>11</sup> Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al. 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>12</sup> Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. 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>13</sup> Defronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. 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;32:1649-1655.

<sup>14</sup> Owens DR, Swallow R, Dugi KA et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med. 2011 Nov;28(11):1352-61

- 
- <sup>15</sup> 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. Diabetes inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Obesity and Metabolism, 2007; 9:733-745
- <sup>16</sup> Aschner P et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes, Diabetes, Obesity and Metabolism 2010 Mar;12(3):252-61.
- <sup>17</sup> Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, et al. 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>18</sup> Scott R, Loeyts T, Davies MJ et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008;10:959-969.
- <sup>19</sup> Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. Horm Metab Res. 2009;41(5):368-73.
- <sup>20</sup> Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. Diabet Med. 2010 Mar;27(3):318-26.
- <sup>21</sup> Chapell R, Gould AL, Alexander CM. Baseline differences in A1C explain apparent differences in efficacy of sitagliptin, rosiglitazone and pioglitazone. Diabetes Obes Metab. 2009 (11) :1009-16.
- <sup>22</sup> Farmacotherapeutisch rapport sitagliptine bij de indicatie monotherapie, 2010
- <sup>23</sup> Farmacotherapeutisch rapport vildagliptine, 2008

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 februari 2012.*

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

## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

#### Kosten

5

#### Apotheekinkooprijzen (excl. BTW) (Z-index Taxe februari, 2012)

	<u>linagliptine</u>	<u>sitagliptine</u>	<u>vildagliptine</u>	<u>saxagliptine</u>
kosten per 28 dagen	€ 39,20*	€ 39,46	€ 38,98	€ 36,87

\*.opgegeven door fabrikant

#### CFH-advies

- 10 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) worden toegevoegd. DPP-4 remmers zoals linagliptine kunnen in monotherapie of
- 15 tweevoudige combinatietherapie, evenals pioglitazon, een alternatief zijn indien de sulfonylureumderivaten óf metformine vanwege contra-indicaties of intolerantie niet kunnen worden toegepast. De toevoeging van linagliptine aan de combinatie van metformine met een sulfonylureumderivaat in maximaal te verdragen dosering komt pas in aanmerking indien vanuit
- 20 patiëntperspectief toevoeging van insuline op bezwaren stuit. Hierbij dient te worden opgemerkt dat voor insuline, in tegenstelling tot voor linagliptine, een afname van diabetische complicaties is aangetoond.

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: linagliptine (Trajenta®)

Aanvraag: 1A

Besproken op: 27-02-2012

**27-02-2012**

### **Agendapunt 10**

*linagliptine (Trajenta®; 1A) CFH 181/2011096905*

#### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van linagliptine voor diabetes mellitus type 2.

#### Discussie

De Commissie heeft onvoldoende gegevens voor de onderbouwing van de bredere toepasbaarheid bij nierfunctiestoornissen dan de andere drie middelen (sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine). Deze gegevens zullen worden gevraagd aan de fabrikant (actiepunt 4). Het eventuele voordeel mag alleen dán expliciet worden benoemd in een advies als de gegevens dit ook onderbouwen. In het rapport zal worden toegevoegd dat in de fase 3 studies patiënten met nierinsufficiëntie niet zijn onderzocht.

In het gedeelte over gunstige effecten zal in de laatste zin over effectiviteit op complicaties worden toegevoegd, dat dit niet alleen geldt voor metformine en sulfonylureumderivaten maar ook voor insuline. Bij ongunstige effecten zal het gedeelte over pancreatitis worden verwijderd vanwege de lage incidentie.

#### Besluit

De Commissie besluit in concept dat linagliptine een gelijke therapeutische waarde heeft als sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine.

Het rapport wordt aangepast conform de discussie en zal naar de fabrikant worden gestuurd.