

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

Uw brief van
10 maart 2010

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2993381

Datum
9 augustus 2010

Ons kenmerk
ZA/2010096213

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
Uitbreiding nadere voorwaarden sitagliptine (Januvia®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 10 maart 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de uitbreiding van de indicatie van sitagliptine (Januvia®) in verband met een verzoek om aanpassing van de nadere voorwaarden voor de aanspraak van vergoeding van het middel sitagliptine.

De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van sitagliptine (Januvia®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Sitagliptine is beschikbaar als tablet 100 mg en geregistreerd voor tweevoudige therapie bij patiënten met type 2-diabetes mellitus in combinatie met metformine, een SU-derivaat of een thiazolidinedion en als drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat of metformine en een thiazolidinedion. Bovendien is sitagliptine geïndiceerd als toevoeging aan insuline (met of zonder metformine) als dieet en lichaamsbeweging plus stabiele dosering van insuline onvoldoende glucoseregulatie geeft.

De geregistreerde indicatie van sitagliptine is recent uitgebreid met het gebruik als monotherapie bij diabetes mellitus type 2 indien met dieet en lichaamsbeweging alleen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht en metformine ongeschikt is omdat het gecontraïndiceerd is of niet verdragen wordt.

De commissie heeft geoordeeld dat sitagliptine monotherapie een gelijke therapeutische waarde heeft als pioglitazon monotherapie bij patiënten die een contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking hebben voor zowel metformine als een sulfonyleumderivaat.

Sitagliptine is geplaatst op bijlage 1A en is geclusterd met vildagliptine en saxagliptine. Vildagliptine en saxagliptine zijn in tegenstelling tot sitagliptine niet geregistreerd voor monotherapie. Eerder is geconcludeerd in het CFH rapport sitagliptine 08/13 (28 april 2008) dat een uitbreiding van de indicatie bij deze kleine groep patiënten geen gevolgen

heeft voor de clustering. Voor deze beoordeling wordt verwezen naar het CFH rapport 08/13.

De CFH concludeert verder dat de doelmatigheid van sitagliptine monotherapie voor de behandeling diabetes mellitus type 2 voldoende onderbouwd is.

Uitbreiding van de voorwaarden voor vergoeding van sitagliptine als monotherapie leidt, afhankelijk van de dosering van pioglitazon, tot meerkosten van max. € 74.000 of besparingen van max. € 130.000 per jaar voor het farmaciebudget. Uitbreiding van de nadere voorwaarden kan daarom beschouwd worden als kostenneutraal voor het farmaciebudget. Als kosten van leverfunctietests meegenomen worden kan uitbreiding van de voorwaarden tot besparingen van maximaal € 212.000 per jaar leiden. Onzekere factoren in deze kostenconsequentieraming betreffen de verdeling van de verschillende doseringen van pioglitazon, en de mate waarin leverfunctietests gedaan worden bij patiënten die behandeld worden met pioglitazon.

De commissie adviseert u de nadere voorwaarden voor sitagliptine uit te breiden met de toepassing als monotherapie, overeenkomstig de voorwaarden zoals geformuleerd voor gebruik als monotherapie van het thiazolidinedion pioglitazon.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport sitagliptine (Januvia®) monotherapie bij de indicatie diabetes mellitus type 2

Geneesmiddel sitagliptine (Januvia®) tablet 100 mg

Geregistreerde indicatie voor monotherapie. “Bij patiënten met type 2-diabetes mellitus is sitagliptine geïndiceerd voor verbetering van de bloedglucoseregulatie:

- als monotherapie: voor patiënten bij wie met dieet en lichaamsbeweging alleen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht en voor wie metformine ongeschikt is omdat het gecontraïndiceerd is of niet verdragen wordt.”

Overige indicaties. Sitagliptine is ook als tweevoudige therapie geïndiceerd bij patiënten met type 2-diabetes mellitus in combinatie met metformine, een SU-derivaat of een thiazolidinedion en als drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat of metformine en een thiazolidinedion. Bovendien is sitagliptine geïndiceerd als toevoeging aan insuline (met of zonder metformine) als dieet en lichaamsbeweging plus stabiele dosering van insuline onvoldoende glucoseregulatie geeft.

Dosering. 100 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. Sitagliptine is eerder beoordeeld voor de behandeling in combinatie met metformine bij patiënten die niet uitkomen met metformine en een SU-derivaat (CFH rapport 07/22, 31 juli 2007). In dit rapport werd geconcludeerd dat sitagliptine in deze situaties voorsnog als therapeutisch gelijkwaardig aan de thiazolidinedionen kan worden beschouwd. In 2008 is sitagliptine beoordeeld voor de combinatiebehandeling met een SU-derivaat (CFH rapport 08/13). In 2009 is sitagliptine beoordeeld voor drievoudige therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat (Farmacotherapeutisch rapport sitagliptine 2009). Ook bij drievoudige therapie werd geconcludeerd dat sitagliptine een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de thiazolidinedionen.

De huidige vergoedingsstatus van sitagliptine is als volgt: “uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat.”

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Sitagliptine monotherapie verlaagt de HbA1c waarde bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Op basis van indirecte vergelijking lijkt de daling van het HbA1c gehalte

die met sitagliptine bereikt wordt lager dan de daling die met pioglitazon wordt bereikt. Echter door verschil in uitgangswaarden zijn de studies niet goed te vergelijken.

Ongunstige effecten. Er bestaan verschillen in de bijwerkingenprofielen van sitagliptine en pioglitazon. Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon voor sitagliptine mild van aard. Bij gebruik van pioglitazon dient rekening te worden gehouden met het optreden van potentieel ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied zoals oedeem en hartfalen. Daarnaast is het risico op fracturen verhoogd bij langdurig gebruik van pioglitazon.

Ervaring. Met pioglitazon is meer ervaring opgedaan bij patiënten met diabetes mellitus type 2 dan met sitagliptine, echter de ervaring voor beide middelen is voldoende.

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

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van sitagliptine is vergelijkbaar met dat van pioglitazon.

Eindconclusie. Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft sitagliptine monotherapie een gelijke therapeutische waarde als pioglitazon monotherapie bij patiënten die een contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking hebben voor zowel metformine als een SU-derivaat.

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 β -cellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas, en lichaamseigen stoffen die antagonistisch werken ten opzichte van insuline, zoals glucagon, catecholaminen, groeihormoon en glucocorticoïden. Onder normale omstandigheden wordt het bloedglucosegehalte tussen 4–8 mmol/l gehouden. Bij diabetes mellitus is dit evenwicht verstoord.

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

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.¹

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%.² De glykemische controle wordt vooral beoordeeld aan de hand van de nuchtere bloedglucosewaarde en het HbA1c gehalte (vooral informatief over de metabole instelling gedurende de voorafgaande 5-8 weken). Op dit moment is er nog geen bewijs om in het algemeen bij de beoordeling van de bloedglucoseregulatie zich te richten op de postprandiale bloedglucosewaarden.³

Nieuwe eenheid HbA1c-waarde Vanaf 6 april 2010 is de HbA1c waarde veranderd. De HbA1c-waarde werd uitgedrukt als percentage en zal vanaf deze datum worden 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.⁴ In 2010 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.⁵

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, 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.

Stap 1: starten met metformine (monotherapie).

Stap 2: voeg een sulfonyleureum derivaat toe (duale 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.

In dit rapport wordt sitagliptine als monotherapie besproken. Om deze reden wordt alleen stap 1 'monotherapie' nader besproken:

Ad stap 1. Metformine, als monotherapie (tot 3000 mg/dag), is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2. 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. 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 sulfonyleureum derivaat als monotherapie niet kan worden toegepast.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Voor beoordeling van de therapeutische waarde van sitagliptine als monotherapie is vergelijking met vildagliptine en saxagliptine niet aan de orde. Beide zijn niet geregistreerd voor monotherapie.

Sitagliptine is geïndiceerd als monotherapie voor patiënten voor wie metformine ongeschikt is, omdat het gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt. Als vergelijkende behandeling zou een

sulfonylureumderivaat in aanmerking komen. Daarnaast dient vergeleken te worden met de thiazolidinedionen (TZD's), omdat die eveneens geregistreerd zijn voor monotherapie. Al eerder in het CFH-rapport 07/22 van sitagliptine heeft de commissie geconcludeerd dat als metformine ongeschikt is de voorkeur blijft uitgaan naar sulfonylureumderivaten, mede doordat voor sulfonylureumderivaten gegevens over effectiviteit en veiligheid op langere termijn beschikbaar zijn. Bovendien werd geconcludeerd dat sitagliptine (in combinatie met metformine) een alternatief kan zijn, indien de sulfonylureumderivaten in tweevoudige therapie niet kunnen worden toegepast.

Sitagliptine monotherapie wordt in dit rapport daarom vergeleken met monotherapie met de thiazolidinedionen bij patiënten met diabetes mellitus type 2, omdat de thiazolidinedionen (pioglitazon en rosiglitazon) als monotherapie volgens het stappenplan ook alleen een plaats hebben indien metformine of een sulfonylureumderivaat als monotherapie niet kan worden toegepast.

De NHG heeft in een update NHG-standpunt betreffende rosiglitazon en pioglitazon aangegeven dat de NHG rosiglitazon niet aanbeveelt, terwijl voor pioglitazon een beperkte plaats is ingeruimd.⁶ Ook in het Farmacotherapeutisch Kompas is vermeld dat met name voor rosiglitazon de lange termijn veiligheid (hartinfarct) ter discussie staat.⁷ Bovendien zijn er recent artikelen gepubliceerd die de veiligheid van rosiglitazon ter discussie stellen.^{8,9} Om deze reden wordt sitagliptine in dit rapport alleen met pioglitazon vergeleken.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, het EPAR¹⁰ en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 29 april en 18 mei 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: sitagliptin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, monotherapy sitagliptin, monotherapy pioglitazone.

Er werden geen relevante onderzoeken gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksoepzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	vervolg duur (weken)	primaire en secundaire uitkomstmaten
		n	kenmerken			
Aschner et al. 2010 ¹¹	Dubbelblind, gerandomiseerd, non-inferioriteit onderzoek met parallelgroep	894 (PP)	Patiënten met onbehandelde DM type 2; leeftijd gem. 56 jaar; HbA1c gem. 7,2%; DM duur 2.1-2.6 jaar	Sitagliptine 100 mg 1x/dag (n=455) of <u>metformine</u> 1000 mg 2x/dag (n=439)	24 weken	<i>Primair:</i> Niet inferieure verandering t.o.v. uitgangswaarde in vergelijking met metformine; verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde
Aschner et al. 2006 ¹²	Dubbelblind, gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd	711 (ITT)	Patiënten met DM type 2; leeftijd gem. 54 jaar; HbA1c gem. 8%; DM duur 4.3-4.6 jaar	Sitagliptine 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 et al. 2006 ¹³	Dubbelblind, gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd	495 (ITT)	Patiënten met DM type 2; HbA1c gem. 8,1%; DM duur gem. 4.5 jaar	Sitagliptine 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
Rosenblatt et al, 2001 ¹⁴	Dubbelblind, gerandomiseerd. Placebo gecontroleerd	193 (ITT)	Patiënten met DM type 2; leeftijd gem. 54,4 jaar HbA1c gem.	Pioglitazon 30 mg/dag (n=100) of <u>placebo</u> (n=93)	23 weken	<i>Primair:</i> verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde, gem. nuchtere bloedglucosewaarde

10,5%;						
Charbonnel et al. 2005 ¹⁵	Dubbelblind, gerandomiseerd, non-inferioriteit onderzoek met parallelgroep	1270 (ITT)	Patiënten met DM type 2; leeftijd 35-75 jaar; HbA1c gem. 8,7%	Pioglitazon gemiddeld 42 mg/dag of <u>gliclazide</u> gem. 198 mg/dag	52 weken	<i>Primair:</i> Niet inferieure verandering t.o.v. uitgangswaarde in vergelijking met gliclazide; verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde
Schernthaner et al. 2004 ¹⁶	Dubbelblind, gerandomiseerd, non-inferioriteit onderzoek met parallelgroep	1194 (ITT)	Patiënten met DM type 2; leeftijd gem. 56,5 jaar HbA1c gem. 8,7%; DM duur gem. 3.25 jaar	Pioglitazon gemiddeld 43 mg/dag of <u>metformine</u> gem. 2124 mg/dag	52 weken	<i>Primair:</i> Niet inferieure verandering t.o.v. uitgangswaarde in vergelijking met metformine; verandering in HbA1c t.o.v. uitgangswaarde
PP = Per Protocol analyse ITT = Intention to Treat						

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	reden van verwerpen
Tan et al. 2005 ¹⁷	Deze studie is een vervolgstudie van het onderzoek van Charbonnel et al. en is door de langere duur van de studie niet goed te vergelijken met de onderzoeken met sitagliptine monotherapie

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR sitagliptine 2009 ¹⁰	EMA, Londen
NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening 2006 ² en update NHG standpunt 2008 ⁶	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van sitagliptine monotherapie 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 sitagliptine is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Ook voor pioglitazon is de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten niet aangetoond.¹⁸ Voor metformine en de sulfonylureumderivaten is de effectiviteit op met name microvasculaire complicaties wel aangetoond.

Evidentie. Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar waarin sitagliptine met pioglitazon wordt vergeleken. Om deze reden zal een indirecte vergelijking worden gemaakt.

Onderzoeken met sitagliptine monotherapie.

De fase 3 onderzoeken waarin sitagliptine als monotherapie is toegepast staan in tabel 1 beschreven. In de studie Aschner et al. 2006¹² en Raz et al.¹³ is sitagliptine vergeleken met placebo. In de studie Aschner et al. 2010¹¹ is sitagliptine monotherapie vergeleken met

metformine monotherapie. Deze laatste non-inferioriteit studie was de basis voor registratie van sitagliptine monotherapie. De resultaten van de primaire uitkomstmaat (HbA1c) van de placebogecontroleerde studies staan vermeld in tabel 4. De studie vergeleken met metformine staat in tabel 5..

Onderzoeken met pioglitazon monotherapie.

Voor pioglitazon zijn drie fase III onderzoeken gepubliceerd die onderdeel hebben uitgemaakt van de registratie van de indicatie-uitbreiding van pioglitazon monotherapie. In de studie Rosenblatt et al.¹⁴ is pioglitazon vergeleken met placebo, de onderzoeken van Charbonnel et al.¹⁵ en Scherthaler et al.¹⁶ zijn non-inferioriteit onderzoeken. Deze drie studies staan beschreven in tabel 1. De studie Tan et al.¹⁷ is een vervolgstudie van het onderzoek van Charbonnel, waarbij een deel van de patiënten nog een jaar is gevolgd. Aangezien de onderzoeken met sitagliptine monotherapie van korte duur zijn is de studie van Tan et al. niet meegenomen in de vergelijking (zie tabel 2). De resultaten van de primaire uitkomstmaat (HbA1c) van de placebogecontroleerde studies staan vermeld in tabel 4. De studies vergeleken met glicazide en metformine staan in tabel 5.

Tabel 4. Gunstige effecten van placebo gecontroleerde studies met monotherapie met sitagliptine of pioglitazon in dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2

	Sitagliptine 100 mg/dag vs placebo				Pioglitazon 30 mg /dag vs placebo	
	Aschner 2006		Raz 2006		Rosenblatt 2001	
	sitagliptine	placebo	sitagliptine	placebo	pioglitazon	placebo
Duur (weken)	24 wk		18 wk		23 wk	
Uitgangswaarde HbA1c in % (mmol/mol)	8.01 % (64)	8.03 % (64)	8,04 % (64)	8.05% (64)	10,65 % (93)	10.42 % (90)
Δ in HbA1c % en (Δ in mmol/mol*) t.o.v. uitgangswaarde	-0.61 % (-7 mmol/mol)	+0.18 % (+2 mmol/mol)	-0.48 % (-5 mmol/mol)	+0.12 % (+2 mmol/mol)	-0.60 % (-7 mmol/mol)	+0.76 % (+9 mmol/mol)
[95%BI] p-waarde	[-0.74, -0.49]	[+0.06,+0.3]	[-0.61, -0.35]	[-0.05,+0.30]	p \leq 0.05	p \leq 0.05
Δ in HbA1c in % t.o.v. placebo p-waarde	Verschil -0.79 % p<0.001		Verschil -0.60% p<0.001		Verschil -1.36% p=0.0001	

* 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

Tabel 5. Gunstige effecten van studies met monotherapie met sitagliptine of pioglitazon vergeleken met glicazide of metformine in dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2

	Sitagliptine 100 mg/dag vs metformine		Pioglitazon 42 mg/dag vs glicazide		Pioglitazon 43 mg/dag vs metformine	
	Aschner, 2010		Charbonnel, 2005		Scherthaler, 2004	
	sitagliptine	metformine gem. 1903 mg/dag	pioglitazon	glicazide gem. 198 mg/dag	pioglitazon	metformine gem. 2124 mg/dag
Duur (weken)	24 wk		52 wk		52 wk	
Uitgangswaarde HbA1c in % (mmol/mol)	7,2 % (55)	7,2 % (55)	8,7 % (72)	8,7 % (72)	8,7% (72)	8,7% (72)
Δ in HbA1c % (en Δ in mmol/mol*) t.o.v. uitgangswaarde	-0.43 % (-5 mmol/mol)	-0.57 % (-6 mmol/mol)	-1.4 % (-16 mmol/mol)	-1.4 % (-16 mmol/mol)	-1.41% (-16 mmol/mol)	-1.50 % (-17 mmol/mol)
[95%BI] p-waarde	[-0.48, -0,38]	[-0.62,-0.51]	Niet vermeld	Niet vermeld	\pm 0.04 %	\pm 0.04 %
Δ in HbA1c in % t.o.v. glicazide of metformine [95%BI]	Verschil 0.14% [+0.06, +0.21]		Verschil 0% [-0.18, +0.02]		Verschil 0.09% (90%BI) [-0.01, +0.19]	

non-inferioriteit marge	0.4%	0.2%	0.2%
----------------------------	------	------	------

* 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

Extrapolatie. Tabel 4 en 5 laten zien dat de daling in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarde in de studies met sitagliptine lager is dan de daling in HbA1c in de studies met pioglitazon. Daarbij moet opgemerkt worden dat de uitgangswaarde HbA1c in de pioglitazonstudies hoger zijn en de duur van de studies langer. Wat betreft de duur van de studie, de maximale werking van pioglitazon, en ook sitagliptine, wordt na 6-8 weken bereikt⁷. Echter, de verlaging van de HbA1c waarde is afhankelijk van de uitgangswaarde. In een door de fabrikant uitgevoerde 'Bayesiaanse mixed treatment' analyse van verschillende studies met sitagliptine, rosiglitazon en pioglitazon wordt gesuggereerd dat indien de studies gecorrigeerd zijn voor de uitgangswaarde de dalingen in HbA1c vergelijkbaar zijn.¹⁹ Echter, in het farmacotherapeutisch rapport van sitagliptine in 2007 is geconcludeerd dat op basis van indirecte vergelijking de daling van het HbA1c gehalte die met sitagliptine (<1%) wordt bereikt lager is dan die met metformine, sulfonyleureumderivaten en de thiazolidinedionen wordt bereikt (1-2%).

Uit de studie van Aschner et al. 2010¹¹, die de basis was voor de registratie van sitagliptine monotherapie, komt naar voren dat sitagliptine niet inferieur is ten opzichte van metformine. Echter, in het EPAR wordt voor deze studie aangegeven dat de vooraf gestelde non-inferioriteit marge van 0.4% uitzonderlijk ruim is en overeenkomt met het effect van sitagliptine ten opzichte van placebo (-0.43%). In het EPAR wordt het design van deze studie twijfelachtig genoemd en wordt vermeld dat de resultaten geen overtuigende non-inferioriteit laten zien.¹⁰

Conclusie. Sitagliptine monotherapie verlaagt de HbA1c waarde bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Op basis van indirecte vergelijking lijkt de daling van het HbA1c gehalte die met sitagliptine bereikt wordt lager dan de daling die met pioglitazon wordt bereikt. Echter door verschil in uitgangswaarden zijn de studies niet goed te vergelijken.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Gemelde bijwerkingen van sitagliptine en pioglitazon bij gebruik in monotherapie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (1B-teksten)

	Sitagliptine	Pioglitazon
Vaak	hypoglykemie hoofdpijn verstopping duizeligheid bovensteluchtweginfectie nasofaryngitis	stoornis van gezichtsvermogen bovenste luchtweginfectie gewichtstoename hypoasthenie

Evidentie.

Sitagliptine. In de 1B-tekst van sitagliptine wordt vermeld dat de gemelde frequentie van hypoglykemie met sitagliptine monotherapie ongeveer gelijk was aan die bij patiënten met placebo. In de tabel 6 zijn de bijwerkingen vermeld die gemeld zijn bij monotherapie met sitagliptine. De bijwerkingen die 'vaak' gemeld zijn bij combinatietherapie met sitagliptine zijn, naast de bijwerkingen die ook genoemd zijn in tabel 6, slaperigheid, diarree, misselijkheid, winderigheid, braken en perifeer oedeem. In combinatie met een SU-derivaat werd hypoglykemie zeer vaak gemeld.

Pioglitazon

In tabel 6 zijn de bijwerkingen vermeld die gemeld zijn bij monotherapie met pioglitazon. De bijwerkingen die 'vaak' gemeld zijn bij combinatietherapie met pioglitazon zijn, naast de bijwerkingen die ook genoemd zijn in tabel 6, anemie, artralgie, hoofdpijn, hematurie, erectiele disfunctie, flatulentie, duizeligheid, verhoging creatininefosfokinase, bronchitis, dyspnoe, hartfalen en een toename van fracturen. De bijwerkingen op cardiovasculair gebied (oedeem, hartfalen) zijn potentieel ernstige bijwerkingen.

Extrapolatie. Theoretisch zijn op grond van het werkingsmechanisme van de DPP-4 remmers effecten op het maagdarmkanaal (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).²⁰ In de meta-analyse van Amori et al.²¹, 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 (met name 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]).

De bijwerkingen die de meeste aandacht vragen bij pioglitazon zijn vochtretentie, hartfalen, leverfunctiestoornissen, gewichtstoename, hypoglykemie en een toename van fracturen.

Conclusie. Er bestaan verschillen in de bijwerkingenprofielen van sitagliptine en pioglitazon. Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon voor sitagliptine mild van aard. Bij gebruik van pioglitazon dient rekening te worden gehouden met het optreden van potentieel ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied zoals oedeem en hartfalen. Daarnaast is het risico op fracturen verhoogd bij langdurig gebruik van pioglitazon.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met sitagliptine en pioglitazon bij diabetes mellitus type 2

	sitagliptine	pioglitazon
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	[2007]	[2000]
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Sitagliptine is sinds 21 maart 2007 op de markt in de EU. In de VS is sitagliptine in 2006 goedgekeurd en sinds oktober 2007 ook geregistreerd voor monotherapie. Pioglitazon is sinds 13 oktober 2000 geregistreerd en als monotherapie geregistreerd sinds 2008.

Conclusie. Met pioglitazon is meer ervaring opgedaan bij patiënten met diabetes mellitus type 2 dan met sitagliptine, echter de ervaring voor beide middelen is voldoende.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Sitagliptine mag niet worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes of voor de behandeling van diabetische ketoacidose. Pioglitazon is gecontraïndiceerd bij patiënten met hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV), verminderde leverfunctie of diabetische ketoacidose.

Specifieke groepen: Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige *leverinsufficiëntie* hoeft de dosering van sitagliptine niet te worden aangepast. Ervaring bij ernstige leverinsufficiëntie ontbreekt. Gebruik bij matig-ernstig of ernstige *nierinsufficiëntie* wordt afgeraden omdat de ervaring hierbij beperkt is. Voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie hoeft de dosering van sitagliptine niet te worden aangepast.

Pioglitazon dient niet te worden gebruikt bij patiënten met verminderde leverfunctie. Bij patiënten met verminderde nierfunctie is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.

Interacties: **Sitagliptine** is een substraat van CYP3A4 en CYP2C8. Het is theoretisch mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromycine) bij ernstige nierinsufficiëntie of ESRD (end stage renal disease) de farmacokinetiek van sitagliptine 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. Bij gelijktijdige toediening van **pioglitazon** met CYP2C8 remmers of induceerders dient regelmatige controle van de bloedsuikerspiegel overwogen te worden en de dosering van pioglitazon dient zonodig te worden verlaagd respectievelijk verhoogd.

Overig: Sitagliptine en pioglitazon worden niet aanbevolen bij kinderen en bij beide middelen is voor ouderen geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Sitagliptine en pioglitazon mogen tijdens zwangerschap en lactatie niet worden gebruikt.

Extrapolatie. Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken wat hartfalen kan verergeren of bespoedigen. Het risico op fracturen moet in overweging worden genomen bij vrouwen die langdurig behandeld worden met pioglitazon.

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

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van sitagliptine en pioglitazon bij patiënten met diabetes mellitus type 2

	sitagliptine	pioglitazon
toedieningswijze	oraal	oraal
toedieningsfrequentie	1 x/dag	1 x/dag

Conclusie. Het gebruiksgemak van sitagliptine is vergelijkbaar met dat van pioglitazon.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft sitagliptine monotherapie een gelijke therapeutische waarde als pioglitazon monotherapie bij patiënten die een contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking hebben voor zowel metformine als een SU-derivaat.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Sitagliptine monotherapie is een uitbreiding van het orale therapeutische arsenaal voor diabetes mellitus type 2 patiënten van achttien jaar en ouder, die een contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking hebben voor zowel metformine als een SU-derivaat. Sitagliptine blijft onderling vervangbaar met vildagliptine.

Sitagliptine monotherapie heeft voor de betreffende patiënten een therapeutische waarde die gelijk is aan die van de vergelijkende behandeling, monotherapie met pioglitazon.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De commissie is het eens met de claim van de fabrikant.

5. Literatuur

¹ 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

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

³ NDF Richtlijn Medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling diabetes mellitus type 2. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Amersfoort 2004.

⁴ www.nieuwedibeteswaarde.nl

⁵ 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.

⁶ Update NHG-standpunt rosiglitazon en pioglitazon, januari 2008, www.nhg.artsennet.nl

⁷ Farmacotherapeutisch Kompas 2010

⁸ Juurlink D, Gomes T, Lipscombe LL et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. BMJ 2009

- ⁹ Ziyadeh N, McAfee AT, Koro C et al. The thiazolidinediones rosiglitazone and pioglitazone and the risk of coronary heart disease: A retrospective cohort study using a US Health Insurance database. Clin. Therapeutics 31: 11, Nov. 2009
- ¹⁰ EPAR sitagliptine monotherapy, 2009
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Rosenblatt S, Miskin B, Bradly Glazer N et al. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Coron Artery Dis 2001;12:413-23.
- ¹⁵ Charbonnel BH, Matthews DR, Scherthanert G et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double -blind, parallel-group comparison. Diabet Med 2005;399-405.
- ¹⁶ Scherthaner G, Matthews DR, Charbonnel B et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double -blind, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:6068-76.
- ¹⁷ Tan M, Baksi A, Krahulec B et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:544-50.
- ¹⁸ Farmacotherapeutisch rapport pioglitazon herbeoordeling 17-12-2007
- ¹⁹ Chapell R et al. Baseline differences in A1C explain apparent differences in efficacy of sitagliptin, rosiglitazon and pioglitazon. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2009 Jul 13 (Epub ahead of print)
- ²⁰ EPAR vildagliptine
- ²¹ 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 26 juli 2010.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14d12 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW) (Z-index, taxe april 2010)

	sitagliptine	pioglitazon	
dosering	100 mg	30 mg	45 mg
kosten per 28 dagen	40,85 euro	34,50 euro	49,81 euro

CFH-advies

Behandeling van diabetes mellitus type 2 met orale bloedglucoseverlagende middelen komt pas in aanmerking indien met een voedingsadvies en stimulering van lichaamsbeweging geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt. Metformine is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat hiermee, kan een kortwerkend sulfonylureumderivaat worden toegevoegd. Sitagliptine kan, evenals de thiazolidinedionen, in monotherapie en tweevoudige combinatietherapie een alternatief zijn indien de sulfonylureumderivaten óf metformine vanwege contra-indicaties of intolerantie niet kunnen worden toegepast. De toevoeging van sitagliptine aan de combinatie van metformine met een sulfonylureumderivaat in maximaal te verdragen dosering komt pas in aanmerking indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit. Hierbij dient te worden gerealiseerd dat voor insuline, in tegenstelling tot voor sitagliptine, een afname van diabetische complicaties is aangetoond.

Farmaco-economisch rapport voor sitagliptine (Januvia®) monotherapie voor de behandeling van diabetes mellitus type 2

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor sitagliptine (Januvia®) monotherapie voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Economische evaluatie	Voor de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een eenvoudige berekening van de kosten van de behandeling.
Vergelijkende behandeling	In de economische evaluatie is sitagliptine 100mg vergeleken met pioglitazon 30mg en 45 mg per dag.
Aannames	<ul style="list-style-type: none"> - De gezondheidseffecten van sitagliptine monotherapie en pioglitazon monotherapie zijn gelijk; - De indirecte niet medische kosten zijn gelijk voor beide behandelingen; - Alle patiënten zijn na vijf jaar gestopt met de behandeling; - Directe niet medische kosten zijn buiten beschouwing gelaten.
Effecten	n.v.t.
Kosten	De behandeling met sitagliptine resulteert afhankelijk van de dosering van pioglitazon in meerkosten van €267 of besparingen van € 500 per patiënt. Hierbij zijn alleen de medicatiekosten meegenomen. Als de kosten van bloedtests meegenomen worden bedragen de incrementele kosten € -593 tot € 204 (verdisconteerd, over een periode van 5 jaar).
Doelmatigheid	De fabrikant rapporteert dat behandeling met sitagliptine in vergelijking met pioglitazon afhankelijk van de gemiddelde dosering pioglitazon tot geringe meerkosten of besparingen leidt.
Eindconclusie	De fabrikant claimt dat behandeling met sitagliptine monotherapie een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van diabetes mellitus type II. De CFH concludeert dat de doelmatigheid van sitagliptine monotherapie voor de behandeling diabetes mellitus type II voldoende onderbouwd is.

Inleiding

Sitagliptine is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. Sitagliptine is reeds opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel voor patiënten met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kunnen worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruiken en sitagliptine gebruiken als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat. De fabrikant heeft uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding aangevraagd voor patiënten met diabetes mellitus type 2 die geen metformine en SU derivaat kunnen gebruiken vanwege een contra indicatie of intolerantie voor deze middelen. Hiervoor is een farmaco-economische evaluatie vereist. Omdat voor sitagliptine monotherapie een gelijke therapeutische waarde is vastgesteld als voor pioglitazon zijn de gezondheidseffecten in de analyse buiten beschouwing gelaten.

Uitgangspunten beoordeling

Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling.

Beschrijving: De fabrikant heeft sitagliptine vergeleken met pioglitazon, omdat deze behandeling in de NHG standaard aanbevolen wordt voor patiënten die metformine en SU derivaat niet kunnen gebruiken vanwege een contra-indicatie of intolerantie voor deze middelen.

Discussie: In het farmacotherapeutisch rapport is vastgesteld dat sitagliptine vergeleken dient te worden met pioglitazon.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

Studiepopulatie

Beschrijving: De kosten-minimalisatieanalyse is uitgevoerd voor patiënten met diabetes mellitus type 2 waarbij behandeling met orale antidiabetica aangewezen is maar waarbij metformine en SU-derivaten niet gebruikt kunnen worden vanwege een contra indicatie of intolerantie voor deze middelen. Omdat in de analyse alleen de behandelkosten meegenomen zijn, zijn er geen verdere patiëntenkenmerken gedefinieerd.

Discussie: Omdat in de analyse geen gezondheidseffecten meegenomen zijn is het weglaten van nadere patiëntenkenmerken in dit geval acceptabel.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen studiepopulatie.

Studieperspectief

Volgens de richtlijnen¹ dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

Beschrijving: De fabrikant geeft aan alleen directe medische kosten in de analyse meegenomen te hebben. Omdat bij een kosten-minimalisatieanalyse gelijke effectiviteit verondersteld wordt, is aangenomen dat ook de indirecte niet-medische kosten gelijk zullen zijn. De directe niet-medische kosten, zoals reiskosten van de patiënt, zijn niet meegenomen in de analyse vanwege het ontbreken van betrouwbare gegevens hierover.

Discussie: Bij gelijke effectiviteit is het weglaten van indirecte niet-medische kosten gerechtvaardigd, omdat geen verschil in productieverlies optreedt.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief.

Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Beschrijving: De fabrikant heeft de analyse uitgevoerd voor een tijdshorizon van 5 jaar. Voor deze periode is gekozen omdat het niet aannemelijk is dat patiënten levenslang behandeld worden met sitagliptine monotherapie, en omdat voor pioglitazon monotherapie gevonden is dat 46% van de patiënten na 1 jaar gestopt is met de behandeling, of pioglitazon met een ander middel gecombineerd werd². Daarnaast heeft de fabrikant analyses uitgevoerd voor een kortere tijdshorizon van 3, 5, 8 en 12 maanden en 2 jaar.

Discussie: Het is niet aannemelijk dat patiënten levenslang sitagliptine als monotherapie gebruiken. Uit het feit dat bijna de helft van de patiënten na 1 jaar gestopt is met pioglitazon monotherapie kan niet met afgeleid worden dat na 2 jaar alle patiënten gestopt zijn. De tijdshorizon van vijf jaar is voldoende lang voor de analyse.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen tijdshorizon van vijf jaar.

Modelling

Beschrijving: In de analyse zijn alleen de kosten van behandeling meegenomen en geen andere factoren zoals gezondheidseffecten, behandelduur, gezondheidstoestanden etc. Daarom is voor deze analyse geen model gebouwd, maar een eenvoudige berekening uitgevoerd.

Discussie en Conclusie: De CFH kan zich vinden in de keuze voor een eenvoudige berekening van de kosten.

Methoden

Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. Wanneer de klinische uitkomsten van de te vergelijken behandelingen geheel of nagenoeg identiek zijn kan een kosten-minimalisatieanalyse (KMA) uitgevoerd worden.

Beschrijving: De fabrikant claimt dat sitagliptine monotherapie therapeutisch gelijkwaardig is aan monotherapie met pioglitazon en heeft daarom een kosten-minimalisatieanalyse uitgevoerd. Daarbij is uitgegaan van gelijke effectiviteit van de beide behandelingen en zijn alleen de kosten vergeleken.

Discussie: In het farmacotherapeutisch rapport heeft de CFH sitagliptine monotherapie als therapeutisch gelijkwaardig aan pioglitazon monotherapie beoordeeld. Volgens de richtlijnen farmaco-economisch onderzoek is in dat geval een kosten-minimalisatieanalyse toegestaan.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

Effectparameters

Bij een KMA niet van toepassing.

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als er sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

Beschrijving: De fabrikant heeft alleen de directe medische kosten opgenomen in het model. Hiervoor zijn alleen de kosten van medicatie meegenomen in de basecase analyse. De fabrikant geeft aan de kosten van bijwerkingen buiten beschouwing gelaten te hebben omdat deze niet wezenlijk verschillen tussen sitagliptine en pioglitazon. De geneesmiddelenkosten zijn in het model berekend inclusief BTW en receptregelvergoeding. Deze kosten zijn omgerekend naar dagelijkse

behandelkosten. Pioglitazon wordt geleverd in twee doseringen: 30mg en 45 mg. Bij gebrek aan gegevens over de proportie patiënten die met de hogere of lagere dosering pioglitazon behandeld wordt zijn de kosten van sitagliptine met de kosten van beide doseringen pioglitazon vergeleken. In een scenario analyse zijn de kosten van gemiddelde doseringen volgens verschillende bronnen onderzocht (zie tabel 4). Volgens de NHG standaard en het farmacotherapeutisch kompas wordt aangeraden om bij patiënten met leveraandoeningen of bij een vermoeden op leverfunctiestoornissen de leverfunctie te bepalen voordat met pioglitazon begonnen wordt^{3,4}. De fabrikant geeft aan dat niet bekend is in welke mate deze controles in de praktijk uitgevoerd worden en heeft deze kosten daarom niet meegenomen in de basecase. In een scenario analyse zijn deze kosten wel meegenomen, waarbij ervan uitgaan is dat bij alle patiënten die behandeld worden met pioglitazon aan het begin van de behandeling de leverfunctie gecontroleerd wordt. Daarnaast zijn de kosten voor een consult berekend voor het bespreken van de uitslag van het onderzoek. Zie tabel 1 en 2 voor de gehanteerde kosten.

Tabel 1: Kosten van sitagliptine en pioglitazon			
	sitagliptine 100 mg/dag	pioglitazon 30 mg/dag	pioglitazon 45mg /dag
Eerste voorschrift	€ 2,31	€ 2,16	€ 1,89
Vervolgvoorschrift	€ 1,52	€ 1,36	€ 1,82
prijzen per dag inclusief receptregelvergoeding, clawback en BTW			

Tabel 2: Kosten van tests en artsenbezoeken (scenario 3 en 4)	
leverfunctie test	€ 33,66
bloedglucose test	€ 22,77
bezoek aan huisarts of specialist	€ 28,84

Discussie: De aanname dat alle patiënten 30mg of alle patiënten 45mg per dag pioglitazon gebruiken is niet reëel. De fabrikant heeft echter in een scenario analyse het effect van verschillende verdelingen van de dosering van pioglitazon laten zien. De fabrikant geeft aan dat de kosten van bijwerkingen niet verschillen tussen de behandelingen. Bij pioglitazon kunnen echter cardiovasculaire bijwerkingen optreden. Het weglaten van deze kosten is echter een conservatieve aanname ten opzichte van sitagliptine, en daarom in dit geval acceptabel. In principe dienen directe en indirecte niet-medische kosten meegenomen te worden in de analyse. Omdat in dit geval echter aannemelijk is dat deze kosten niet verschillen is het acceptabel om deze kosten buiten beschouwing te laten.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de meting en waardering van de kosten.

Methode modellering

Niet van toepassing.

Aannames

1.	De gezondheidseffecten van sitagliptine monotherapie zijn gelijk aan de effecten van pioglitazon monotherapie.
2.	De indirecte niet medische kosten zijn gelijk voor beide behandelingen
3.	Alle patiënten zijn na vijf jaar gestopt met sitagliptine of pioglitazon monotherapie
4.	Directe niet medische kosten zoals reiskosten van de patiënten zijn buiten beschouwing gelaten.

Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van een gevoeligheidsanalyse een vereiste.

Beschrijving: De fabrikant beschikt niet over gegevens over de verdeling van patiënten over de lage (30mg) en hogere (45mg) dosering van pioglitazon voor monotherapie. Daarnaast is niet bekend in welke mate leverfunctietests en bloedglucosetest uitgevoerd worden bij patiënten voor en tijdens behandeling met pioglitazon. Daarom zijn naast de basecase vier verschillende scenario's onderzocht. Volgens de NHG standaard zijn leverfunctietest voor de start van de behandeling aangewezen bij patiënten met leveraandoeningen of bij een vermoeden van leverfunctiestoornissen³. Volgens het farmacotherapeutisch kompas dient men tijdens de behandeling op basis van een klinische beoordeling regelmatig de leverenzymen controleren⁴. Zie tabel 4 voor een beschrijving van de verschillende scenario's.

Scenario	opgenomen kosten	vergelijking
Basecase	alleen medicatie	sitagliptine 100mg vs - pioglitazon 30mg/dag - pioglitazon 45 mg/ dag
Scenario 1	alleen medicatie	sitagliptine 100mg vs. - 38,9 mg pioglitazon (41% op 30mg en 59% op 45 mg pioglitazon, volgens Chapell et al ⁵)
Scenario 2	alleen medicatie	sitagliptine 100 mg vs - 41,6 mg pioglitazon (gemiddelde dosering volgens drie klinische studies met pioglitazon ^{6,7,8})
Scenario 3	- medicatie - leverfunctietest voor alle pioglitazon patiënten - artsbezoek (huisarts/specialist) voor uitslagen van leverfunctietest voor alle pioglitazon patiënten	sitagliptine 100mg vs - pioglitazon 30mg/dag - pioglitazon 45 mg/ dag
Scenario 4	- medicatie - leverfunctietest voor alle pioglitazon patiënten - artsbezoek (huisarts/specialist) voor uitslagen van leverfunctietest voor alle pioglitazon patiënten - bloedglucose test voor 33% van de patiënten op 45mg pioglitazon - artsbezoek voor uitslag van bloedglucosetest	sitagliptine 100mg vs - pioglitazon 30mg/dag - pioglitazon 45 mg/ dag

Discussie: In scenario 4 wordt ervan uitgegaan dat alleen bij patiënten behandeld met pioglitazon de bloedglucose periodiek gecontroleerd wordt. In de NHG standaard wordt dit echter voor alle orale bloedglucose verlagende middelen aanbevolen. Sitagliptine is daarbij niet genoemd omdat het middel bij verschijnen van de NHG standaard nog niet op de markt was. Hieruit kan echter niet geconcludeerd worden dat bij behandeling met sitagliptine geen periodieke bepaling van de bloedglucose nodig is.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de scenario's 1, 2 en 3. De CFH kan zich niet vinden in scenario 4. De aannames in scenario 4 zijn niet reëel.

Uitkomsten

Effecten

Niet van toepassing.

Kosten

De behandeling met sitagliptine resulteert afhankelijk van de dosering van pioglitazon in meerkosten van € 267 of besparingen van €-500 per patiënt (verdisconteerd, over een periode van 5 jaar). Hierbij zijn alleen medicatiekosten meegenomen. In tabel 5 zijn de totale en incrementele kosten weergegeven.

Tabel 6: Gemiddelde totale en incrementele kosten per patiënt, uitgedrukt in 2010 Euro's voor een analyseperiode van vijf jaar.		
	Disconteringsvoet 4%	Disconteringsvoet 0%
sitagliptine 100 mg	€ 2.579	€ 2.784
pioglitazon 30 mg	€ 2.312	€ 2.496
pioglitazon 45 mg	€ 3.079	€ 3.325
incrementele kosten sitagliptine vs pioglitazon 30 mg	€ 267	€ 288
incrementele kosten sitagliptine vs pioglitazon 45 mg	€ -500	€ -540

Incrementele Kosten-Utiliteitsteitsratio (IKUR)

Niet van toepassing.

Gevoeligheidsanalyse

In tabel 6 worden de uitkomsten van de scenarioanalyses gepresenteerd, zoals gerapporteerd door de fabrikant.

Tabel 7: Incrementele kosten per patiënt, uitgedrukt in 2010 Euro's voor een analyseperiode van 5 jaar.		
	Disconteringsvoet 4%	Disconteringsvoet 0%
Scenario 1 - vs pioglitazon 38,9 mg	€ -186	€ -201
Scenario 2 - vs pioglitazon 41,6 mg	€ -323	€ -350
Scenario 3 - vs pioglitazon 30 mg - vs pioglitazon 45 mg	€ 204 € -562	€ 225 € -603
Scenario 4 - vs pioglitazon 30 mg - vs pioglitazon 45 mg	€ 204 € -593	€ 225 € -633

Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat behandeling met sitagliptine monotherapie een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van diabetes mellitus type II.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van sitagliptine monotherapie voor de behandeling diabetes mellitus type II voldoende onderbouwd is.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 juli 2010.

Literatuur

¹ Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, Diemen, CVZ, april 2006

² Plat A, Penning-van Beest F, Kessabi S, Groot M, Herings R. Change of initial oral antidiabetic therapy in type 2 diabetic patients. *Pharm World Sci.* 2009 Dec;31(6):622-6.

³ NHG standard diabetes mellitus type II, tweede herziening. *Huisarts & Wetenschap* 49(3) maart 2006

⁴ Farmacotherapeutisch Kompas, College voor zorgverzekeringen 2010

⁵ Chapell R, Gould AL, Alexander CM. Baseline differences in A1C explain apparent differences in efficacy of sitagliptin, rosiglitazone and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Nov;11(11):1009-16.

⁶ Scherthanner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P; Quartet [corrected] Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec;89(12):6068-76. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):746.

⁷ Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE; Pioglitazone 026 Study Group.

The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2001 Aug;12(5):413-23.

⁸ Charbonnel BH, Matthews DR, Scherthanner G, Hanefeld M, Brunetti P; QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med.* 2005 Apr;22(4):399-405.

Kostenconsequentieraming van uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding sitagliptine (Januvia®).

1. Inleiding

Aan de vergoeding van sitagliptine zijn nadere voorwaarden voor vergoeding verbonden. Deze voorwaarden luiden: "uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat."

De fabrikant van sitagliptine vraagt nu uitbreiding van de nadere voorwaarden zodat sitagliptine ook voor vergoeding in aanmerking komt voor patiënten met diabetes mellitus type 2 die dit middel gebruiken omdat zij een contra indicatie of klinisch relevante bijwerking hebben voor zowel metformine als een SU-derivaat.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De patiënten die in aanmerking komen voor sitagliptine monotherapie worden nu behandeld met monotherapie met een thiazolidinedion (TZD). Uit de GIP-databank blijkt dat 7% van de gebruikers van TZD's geen ander diabetesmiddel gebruikt¹. Uitgaande van 37000 gebruikers van TZD's in 2008 worden ca. 2600 patiënten behandeld met TZD monotherapie. Deze patiënten komen ook in aanmerking voor sitagliptine monotherapie.

Substitutie

Patiënten die een contra indicatie of klinisch relevante bijwerking hebben voor zowel metformine als een SU-derivaat kunnen nu behandeld worden met rosiglitazon en pioglitazon (TZD's). Deze beide middelen zijn geclusterd op lijst 1A van het GVS. De kosten van deze middelen zijn daarom gelijk. Daarom worden de kosten van sitagliptine monotherapie hieronder alleen met pioglitazon vergeleken.

Marktpenetratie

Het marktaandeel van sitagliptine monotherapie is moeilijk te voorspellen. Op dit moment worden DPP4 remmers (sitagliptine en vildagliptine) veel minder gebruikt dan TZD's (voor alle indicaties). Het aantal gebruikers van DPP4 remmers is echter sinds marktintroductie in 2007 sterk gestegen (van 1300 in 2007 naar 6600 gebruikers in 2008), terwijl het aantal gebruikers van TZD's sinds 2006 sterk gedaald is (van 60.000 in 2006 naar 37000 in 2008)². Daarom wordt hier ervan uitgegaan dat het marktaandeel oploopt van 15% in het eerste naar 30% in het tweede en 50% in het derde jaar. Zie tabel 1 voor de hieruit volgende patiëntenaantallen per jaar.

	jaar 1	jaar 2	jaar 3 en volgende
marktaandeel voor monotherapie	15%	30%	50%
aantal patiënten	390	780	1300

Kosten

De fabrikant van sitagliptine heeft een kosten-minimalisatieanalyse opgesteld voor sitagliptine monotherapie vergeleken met pioglitazon monotherapie. De kosten in deze KCR zijn gebaseerd op deze kosten-minimalisatieanalyse^{3,4}. Hierbij is zowel naar geneesmiddelenkosten alleen gekeken, als naar de bijkomende kosten voor leverfunctietests bij patiënten die TZD's gebruiken. De kosten van behandeling met pioglitazon monotherapie zijn afhankelijk van de gebruikte dosering. Over de verdeling van de patiënten over de twee doseringen (30mg of 45 mg per dag) zijn verschillende aannames gedaan. Er is uitgegaan van een scenario waarbij alle patiënten 30mg/ dag gebruiken, een scenario waarbij alle patiënten de 45mg per dag gebruiken en twee scenario's waarbij een verdeling tussen de twee doseringen op basis van verschillende bronnen gebruikt wordt. Zie het farmaco-economisch rapport voor een uitgebreide beschrijving van de kosten⁴. De kosten per patiënt per jaar worden gepresenteerd in tabel 2.

kosten	sitagliptine 100 mg	pioglitazon		verschil
		doseringen	kosten	
alleen geneesmiddelenkosten	€ 566	100% 30 mg	€ 508	€ 57
		41% 30 mg 59% 45 mg	€ 601	-€ 35
		23% 30 mg 77% 45 mg	€ 630	-€ 64
		100% 45 mg	€ 666	-€ 100
Geneesmiddelenkosten + leverfunctietest voor alle pioglitazon patiënten + artsenbezoek (huisarts/specialist) voor uitslagen van leverfunctietest voor alle pioglitazon patiënten	€ 566	100% 30 mg	€ 571	-€ 5
		100% 45 mg	€ 729	-€ 163

3. Kostenconsequentieraming

Tabel 3 laat een doorrekening van de boven beschreven uitgangspunten zien. Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor vergoeding van sitagliptine kan tot meerkosten of besparingen leiden, afhankelijk van de gebruikte doseringen van pioglitazon en de kosten veroorzaakt door leverfunctietests bij patiënten die met pioglitazon behandeld worden.

kosten	Dosering pioglitazon	incrementele kosten per patiënt	totale incrementele kosten		
			jaar 1 390 patiënten	jaar 2 780 patiënten	jaar 3+ 1300 patiënten
alleen geneesmiddelenkosten	100% 30 mg	€ 57	€ 22.230	€ 44.460	€ 74.100
	41% 30 mg 59% 45 mg	-€ 35	-€ 13.650	-€ 27.300	-€ 45.500
	23% 30 mg 77% 45 mg	-€ 64	-€ 24.960	-€ 49.920	-€ 83.200
	100% 45 mg	-€ 100	-€ 39.000	-€ 78.000	-€ 130.000
Geneesmiddelenkosten + leverfunctietest voor alle pioglitazon patiënten + artsenbezoek (huisarts/specialist) voor uitslagen van leverfunctietest voor alle pioglitazon patiënten	100% 30 mg	-€ 5	-€ 1.950	-€ 3.900	-€ 6.500
	100% 45 mg	-€ 163	-€ 63.570	-€ 127.140	-€ 211.900

4. Conclusies

Uitbreiding van de voorwaarden voor vergoeding van sitagliptine leidt, afhankelijk van de dosering van pioglitazon, tot meerkosten van max. € 74.000 of besparingen van max. € 130.000 per jaar voor het farmaciebudget. Uitbreiding van de nadere voorwaarden kan daarom beschouwd worden als kostenneutraal voor het farmaciebudget. Als kosten van leverfunctietests meegenomen worden kan uitbreiding van de voorwaarden tot besparingen van maximaal € 212.000 per jaar leiden. Onzekere factoren in deze kostenconsequentieraming betreffen de verdeling van de verschillende doseringen van pioglitazon, en de mate waarin leverfunctietests gedaan worden bij patiënten die behandeld worden met pioglitazon.

5. Referenties

¹ Op 31 aug 2009 is gekeken naar de gebruikers van TZD's in 2007. Drie maanden voorafgaand aan het voorschrift en 3 maanden erna is gekeken of er een ander diabetesmiddel werd voorgeschreven. Bij 7% van de gebruikers van TZD's is in die periode geen ander diabetesmiddel voorgeschreven.

² GIP/College voor zorgverzekeringen 2009

³ Cost-minimization study for sitagliptine monotherapie for the treatment of patiënten with diabetes type 2 in the Netherlands. Merck, Sharp and Dohme/ Pharmerit international

⁴ Farmaco-economisch rapport voor sitagliptine (Januvia®) monotherapie voor de behandeling van diabetes mellitus type 2