



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)  
[info@cvz.nl](mailto:info@cvz.nl)

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**  
mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

0530.2013103784

Datum 3 september 2013  
Betreft GVS beoordeling dapagliflozine (Forxiga®)  
Uw kenmerk Farma-3156293

**Onze referentie**  
2013103784

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 15 februari 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel dapagliflozine (Forxiga®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Dapagliflozine is beschikbaar in de vorm van (filmomhulde) tabletten, die resp. 5 en 10 mg werkzame stof bevatten. Het is geregistreerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in monotherapie en in combinatie met orale antidiabetica en/of insuline, wanneer deze behandeling, in combinatie met dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft. De fabrikant vraagt overigens alleen vergoeding aan voor de combinatietherapie van dapagliflozine met metformine en/of insuline.

Dapagliflozine, toegevoegd aan metformine, heeft een therapeutische gelijke waarde als pioglitazon (een thiazolidinedion) of sitagliptine (een DPP-4 remmer) in combinatie met metformine bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2, die niet uitkomen met de standaardcombinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat. De toevoeging van dapagliflozine aan een behandeling met insuline bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo.

Dapagliflozine is niet onderling vervangbaar met zowel de thiazolidinedionen (pioglitazon) als met met de DPP-4 remmers (sitagliptine), die in aparte clusters op bijlage 1A zijn geplaatst. Dapagliflozine komt daarmee in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Opname van dapagliflozine gaat gepaard met een kostenbesparing ten laste van het farmaciebudget. Op basis van een kostenminimalisatie analyse is de stelling dat de toevoeging van dapagliflozine op bijlage 1B kostenneutraal is voldoende onderbouwd.

Wij adviseren u dapagliflozine bij opname in het GVS op bijlage 2 te plaatsen, waarbij de vergoeding van dapagliflozine dient te worden beperkt tot toepassing in tweevoudige combinatietherapie met metformine bij patiënten met diabetes mellitus type 2, waarbij de toevoeging van een sulfonylureumderivaat aan metformine niet mogelijk is, vanwege contra-indicaties of intolerantie voor het sulfonylureumderivaat.

Hoogachtend,

  
Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

**Datum**  
3 september 2013

**Onze referentie**  
2013103784

**Rapport****GVS-rapport 13/15  
dapagliflozine (Forxiga®)**

Vastgesteld op 26 augustus 2013

**Uitgave**

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

**Volgnummer**

2013024108

**Afdeling**

Sector Zorg

**Auteur**

Dr. M. van der Graaff

**Doorkiesnummer**

Tel. (020) 797 88 92

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

## **Inhoud:**

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding dapagliflozine (Forxiga®)
1	1.a. Voorstel fabrikant
1	2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
2	2.a. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	3. Therapeutische waarde bepaling
3	3.a. Beoordeling therapeutische waarde
5	3.b. Conclusie therapeutische waarde
5	4. Beoordeling doelmatigheid
5	4.a. Kostenminimalisatieanalyse
5	4.b. Conclusie beoordeling doelmatigheid
6	5. Kostenconsequentieraming
6	5.a. Beoordeling kostenconsequentieraming
6	5.b. Conclusie kostenconsequentieraming
6	6. Conclusie
8	7. Literatuur

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

1. Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®)
2. Farmaco-economisch rapport dapagliflozine (Forxiga®)
3. Kostenconsequentieraming dapagliflozine (Forxiga®)

## 1. Inleiding dapagliflozine (Forxiga®)

In de brief van 15 februari 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over dapagliflozine 10 mg (Forxiga®).

### 1.a. Voorstel fabrikant

De fabrikant claimt dat dapagliflozine (Forxiga®), toegevoegd als add-on in tweevoudige combinatie met metformine een therapeutische waarde heeft die gelijk is aan pioglitazon en sitagliptine, toegevoegd aan metformine in tweevoudige combinatie. Voor dapagliflozine (Forxiga®), toegevoegd als add-on in tweevoudige combinatie met insuline claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde. De fabrikant stelt voor om dapagliflozine te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster.

## 2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

### **Samenstelling**

Dapagliflozine 10 mg filmomhulde tablet voor oraal gebruik.

### **Geregistreeerde indicatie**

Toepassing bij volwassen diabetes mellitus type 2 (DM2) patiënten, om de bloedglucoseregulatie te verbeteren, te gebruiken in monotherapie en in combinatie met orale antidiabetica en/of insuline, wanneer deze behandeling, in combinatie met dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft.

In aansluiting op de geregistreeerde indicatie van dapagliflozine en de huidige behandeling van DM type 2, waarbij op basis van gunstige lange termijn effecten achtereenvolgens metformine, zonodig toevoeging van een SU-derivaat en insuline worden toegepast, gaat het hierbij vooral om twee mogelijke combinaties:

1. dapagliflozine in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine, als alternatief voor een SU-derivaat;
2. dapagliflozine toegevoegd aan insuline (evt. gecombineerd met metformine).

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen in aanmerking die zijn geregistreeerd voor toepassing

- in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine (als alternatief voor een SU-derivaat), en/of
- in combinatie met insuline (met/zonder metformine)

Het gaat hierbij om de volgende middelen die zijn opgenomen in het GVS op bijlage 1A: pioglitazon (cluster 0A10BGAO) en de DPP-4 remmers (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine en linagliptine) (cluster 0A10BHAO);

De toediening van GLP-1 analoga (exenatide, liraglutide) is subcutaan. Deze zijn daardoor niet onderling vervangbaar met dapagliflozine voor oraal gebruik.

## **2.a. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid**

### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Alle genoemde orale bloedglucoseverlagende middelen zijn geregistreerd voor toepassing bij DM2, in tweevoudige combinatietherapie met metformine (als alternatief voor een sulfonylureumderivaat). Dit vormt de belangrijkste indicatie.<sup>1</sup> Pioglitazon en sitagliptine zijn daarnaast, evenals dapagliflozine, geregistreerd voor combinatie met insuline. Pioglitazon, sitagliptine, linagliptine, vildagliptine, evenals dapagliflozine zijn tevens geregistreerd voor gebruik in monotherapie.

*Conclusie:* Het indicatiegebied van dapagliflozine en de orale bloedglucoseverlagende middelen pioglitazon en DPP-4 remmers is gelijksoortig.

### **Gelijke toedieningsweg**

Dapagliflozine wordt oraal toegediend, evenals de andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen.

*Conclusie:* De toedieningsweg van dapagliflozine is gelijk aan die van de andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen.

### **Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Dapagliflozine is bestemd voor behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2. Ook de andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen zijn bestemd voor gebruik door volwassenen.

*Conclusie:* Dapagliflozine is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als de andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen.

### **Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van dapagliflozine.<sup>2</sup> Gunstige effecten. Dapagliflozine, in tweevoudige combinatie met MET (metformine), verlaagt de HbA1c waarde bij patiënten met diabetes mellitus type 2 in dezelfde mate als de daling die bereikt wordt met toevoeging van pioglitazon of sitagliptine aan MET. Bij toevoeging van dapagliflozine aan metformine treedt een beperkt gewichtsverlies op, in tegenstelling tot gewichtstoename bij toevoeging van pioglitazon en geen gewichtsverlies bij sitagliptine.

Ongunstige effecten. Als gevolg van een ander werkingsmechanisme heeft dapagliflozine een andersoortig bijwerkingenprofiel dan pioglitazon en DPP-4 remmers. Het bijwerkingenprofiel van dapagliflozine wordt gekenmerkt

door genitale infecties en urineweginfecties. In verband met risico op volumedepletie en hypotensie wordt start van de behandeling met dapagliflozine niet aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico op volumedepletie. Gebruik bij ouderen dan 75 jaar wordt afgeraden in verband met gebrek aan klinische data. Ook wordt het gebruik van dapagliflozine ontraden bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen en bij patiënten die lisdiuretica gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire ziekten.

De meest voorkomende bijwerkingen bij behandeling met sitagliptine zijn luchtweginfecties en nasofaryngitis, terwijl het gebruik van pioglitazon gepaard kan gaan met ernstige bijwerkingen zoals oedeem en hartfalen.

*Conclusie:* Op grond van de verschillen in ongunstige effecten luidt de conclusie dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen dapagliflozine enerzijds en pioglitazon en de DPP-4 remmers anderzijds.

### **2.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Dapagliflozine is niet onderling vervangbaar met andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen vanwege een verschil in klinisch relevante eigenschappen. Daarom kan dapagliflozine niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of dapagliflozine in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

## **3. Therapeutische waarde bepaling**

### **3.a. Beoordeling therapeutische waarde**

Voor details wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport over dapagliflozine (Forxiga®) dat als bijlage is bijgevoegd.<sup>2</sup>

#### Gunstige effecten.

- Uit een placebogecontroleerde studie blijkt dat toevoeging van dapagliflozine aan metformine in tweevoudige therapie bijdraagt aan een klinische relevante verbetering van de bloedglucoseregulatie (daling van 0,54% van het HbA1c ten opzichte van placebo en daling van de nuchtere bloedglucosewaarde) bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op optimaal gedoseerde metformine monotherapie. Op basis van een direct vergelijkende non-inferioriteitsstudie en indirecte vergelijkingen is de daling van het HbA1c die kan worden bereikt door toevoeging van dapagliflozine aan metformine vergelijkbaar met de daling die bereikt wordt met toevoeging van een SU-derivaat, pioglitazon of sitagliptine aan metformine. Toevoeging van dapagliflozine aan metformine leidt tot gewichtsdaling van 2-3 kg in vergelijking tot een gewichtsstijging in

- dezelfde orde van grootte na toevoeging van een SU-derivaat aan metformine.
- In een placebogecontroleerde studie is aangetoond dat door toevoeging van dapagliflozine aan insuline (gecombineerd met metformine en/of andere OAD's) een stabilisatie van de insulinedosering kan worden bereikt. Daarmee is niet aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine aan insuline voordelen heeft ten opzichte van insuline in combinatie met metformine (of SU-derivaat) in optimale dosering bij DM type 2 patiënten, die niet adequaat zijn ingesteld op insuline. Evenmin is aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine een verdere verlaging van het HbA1c kan bewerkstelligen bij patiënten bij wie geen adequate bloedglucoseregulatie kan worden bereikt met insuline, gecombineerd met metformine (en/of evt SU-derivaat) in optimale doseringen. Voor dapagliflozine ontbreken, in tegenstelling tot metformine, SU-derivaten en insuline, gegevens over effecten op het voorkomen van complicaties van DM type 2 op de lange termijn.

Ongunstige effecten. De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die zijn behandeld met dapagliflozine was vergelijkbaar met placebo. Het bijwerkingenprofiel van dapagliflozine wordt gekenmerkt door een verhoogde incidentie van genitale infecties en urineweginfecties. Het werkingsmechanisme van dapagliflozine geeft geen aanleiding tot het optreden van hypoglykemie, maar bij combinatie van dapagliflozine met insuline of een SU-derivaat, geneesmiddelen die hypoglykemie kunnen veroorzaken, wordt een toename gezien in het risico op milde hypoglykemieën. Er is nog onduidelijkheid over een licht verhoogde incidentie van borst-, blaas- en prostaatkanker in de studiepopulaties. Een causale relatie met dapagliflozine lijkt onwaarschijnlijk, maar in postautorisatiestudies heeft EMA verder onderzoek naar dit risico vereist.

Ervaring. Met dapagliflozine is de ervaring beperkt. De ervaring met SU-derivaten, insuline en pioglitazon is ruim. De ervaring met sitagliptine is voldoende.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van dapagliflozine is breed en vergelijkbaar met SU-derivaten, pioglitazon, sitagliptine en insuline. Omdat dapagliflozine uitscheiding van glucose via de nieren bevordert, is bij gebruik een goede nierfunctie van belang. Dapagliflozine wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of end-stage nierfalen (ESRD). Gebruik van dapagliflozine door patiënten die lisdiuretica gebruiken en door patiënten met volumedepletie, bijvoorbeeld bij acute ziekten (b.v. een gastro-intestinale aandoening), wordt afgeraden.



Gebbruiksgemak. Er is geen verschil in gebruiksgemak tussen dapagliflozine, SU-derivaten, pioglitazon en sitagliptine in tweevoudige orale combinatie met metformine.

### **3.b. Conclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 die niet uitkomen met de standaard combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat heeft dapagliflozine, toegevoegd aan metformine, een gelijke therapeutische waarde als pioglitazon of sitagliptine (DPP-4 remmer) in combinatie met metformine.

De enige placebogecontroleerde studie naar de effecten van dapagliflozine, toegevoegd aan insuline, is niet geschikt om een conclusie te kunnen trekken over de therapeutische waarde van deze combinatie ten opzichte van de standaardbehandeling. Bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 die insuline gebruiken (al dan niet gecombineerd met orale bloedglucoseverlagende middelen), heeft toevoeging van dapagliflozine een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling van insuline in combinatie met metformine (en/of evt. SU-derivaat) in optimale doseringen.

Voor dapagliflozine ontbreken, in tegenstelling tot insuline, metformine en de SU-derivaten, gegevens over effecten op het voorkomen van complicaties van DM type 2 op de lange termijn. De veiligheid van dapagliflozine bij langdurig gebruik is, evenmin als voor DPP-4 remmers, niet vastgesteld.

## **4. Beoordeling doelmatigheid**

### **4.a. Kostenminimalisatieanalyse**

De economische evaluatie van dapagliflozine is uitgevoerd door middel van een kostenminimalisatieanalyse (KMA). In de economische evaluatie is dapagliflozine in combinatie met metformine vergeleken met thiazolidinedione (TZD) en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) remmers in combinatie met metformine. In de base case analyse is uitgegaan van de medicatiekosten waarbij rekening is gehouden met het marktaandeel van de vergelijkende behandelingen in 2011. De jaarlijkse medicatiekosten voor dapagliflozine komen op €617 per patiënt, terwijl de jaarlijkse gewogen gemiddelde medicatiekosten voor TZD en DPP-4 remmers op €620 per patiënt komen.

### **4.b. Conclusie beoordeling doelmatigheid**

Op basis van de in het farmaco-economisch rapport beschreven aannames is voldoende onderbouwd dat de opname van dapagliflozine voor type 2 diabetes op bijlage 1B van het GVS kostenneutraal is. Voor details wordt

verwezen naar het farmaco-economisch rapport van dapagliflozine (Forxiga®) dat als bijlage is toegevoegd.<sup>3</sup>

## 5. Kostenconsequentieraming

### **5.a. Beoordeling kostenconsequentieraming**

Deze kostenconsequentieraming (KCR) is gebaseerd op een raming van de impact op het farmaciebudget als dapagliflozine (Forxiga®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS voor toepassing in combinatie met metformine in tweevoudige orale combinatietherapie. Voor deze toepassing heeft dapagliflozine een gelijke therapeutische waarde bij behandeling van patiënten met DM2 ten opzichte van toevoeging van pioglitazon (een thiazolidinedione, of TZD) of sitagliptine (een DPP-4 remmer) aan metformine. Door het toekennen van gelijke waarde mag deze toevoeging van DAPA echter niet leiden tot meerkosten. Uitgangspunten voor de KCR zijn het potentieel aantal patiënten, de geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie. Voor details wordt verwezen naar de Kostenconsequentieraming over dapagliflozine (Forxiga®) die als bijlage is toegevoegd.<sup>4</sup>

### **5.b. Conclusie kostenconsequentieraming**

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 15% in het aantal potentiële gebruikers en een geschatte marktpenetratie van 10% binnen 3 jaar zal opname van dapagliflozine (Forxiga®) voor behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 op bijlage 1B van het GVS gepaard gaan met kostenbesparing ten laste van het farmaciebudget. De verwachte totale kosten voor DAPA in 2015 zullen op basis van bovenstaande aannames ongeveer €2 miljoen bedragen. Wanneer rekening gehouden wordt met substitutie zal de kostenbesparing voor het farmaciebudget in 2015 tussen €9.675 en €38.700 liggen. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met dapagliflozine en de verwachte marktpenetratie.

## 6. Conclusie

Het geneesmiddel dapagliflozine 10 mg (Forxiga®) is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en kan dus niet worden opgenomen op bijlage 1A. Hiermee komt het in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Dapagliflozine, toegevoegd aan metformine in tweevoudige orale combinatietherapie, heeft bij behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2, die niet uitkomen met de standaardcombinatie van metformine en een

sulfonylureumderivaat een gelijke therapeutische waarde als toevoeging van pioglitazon of sitagliptine aan metformine. Dapagliflozine, toegevoegd aan insuline in tweevoudige combinatietherapie, heeft bij de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo. De verwachte totale kosten voor dapagliflozine indien toegepast in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine zullen in 2015 ongeveer €2 miljoen bedragen. Rekening houdend met substitutie zal de opname van dapagliflozine in het GVS gepaard gaan met kostenbesparing ten laste van het farmaciebudget die in 2015 tussen €9.675 en €38.700 bedraagt. De kosteneffectiviteit van het geneesmiddel is voldoende onderbouwd.

Hoogachtend,



dr. M. van der Graaff  
Secretaris Wetenschappelijke AdviesRaad

## 7. Literatuur

1. GIP-databank. College voor zorgverzekeringen, Diemen, 2013. [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl).
2. Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®), 2013
3. Farmaco-economisch rapport dapagliflozine (Forxiga®), 2013
4. Kostenconsequentieraming dapagliflozine (Forxiga®), 2013

## Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®) voor behandeling van volwassenen met 'diabetes mellitus type 2'

De Wetenschappelijke AdviesRaad heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel dapagliflozine (Forxiga®) in filmomhulde tablet met 10 mg werkzame stof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde als add-on therapie in combinatie met insuline is vergeleken met intensivering van insulinetherapie.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde als add-on therapie in combinatie met metformine is vergeleken met toevoeging van pioglitazon of sitagliptine aan metformine. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft dapagliflozine, toegevoegd aan metformine in tweevoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als pioglitazon of sitagliptine.
- Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft dapagliflozine, toegevoegd aan insuline (al dan niet in combinatie met orale bloedglucoseverlagende middelen), een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling van insuline in combinatie met metformine (evt. sulfonylureum-derivaat).

### **Dapagliflozine (Forxiga®), filmomhulde tablet 10 mg voor oraal gebruik**

**Geregistreerde indicatie.** 'Toepassing bij volwassen diabetes mellitus type 2 (DM type 2) patiënten, om de bloedglucoseregulatie te verbeteren, te gebruiken in monotherapie en in combinatie met orale antidiabetica en/of insuline, wanneer deze behandeling, in combinatie met dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft.'

**Dosering.** 10 mg 1x/ dag oraal als monotherapie of als add-on in combinatie met een oraal antidiabeticum of met insuline.

**Werkingsmechanisme.** Dapagliflozine vertegenwoordigt een nieuwe klasse van orale antidiabetica, de SGLT2-remmers ('sodium glucose co-transporter 2'-remmers). SGLT2 is de belangrijkste drager voor reabsorptie van glucose uit het glomerulaire filtraat. Door remming van de renale glucose reabsorptie vindt excretie van glucose via de urine plaats (glucosurie). Op deze wijze daalt het glucose gehalte in het bloed. De hoeveelheid glucose die de nier onder invloed van dapagliflozine uitscheidt is afhankelijk van de glucoseconcentratie in het bloed en van de GFR. De uitscheiding van glucose via de urine gaat gepaard met calorieverlies en gewichtsverlies. De werking van dapagliflozine is onafhankelijk van de  $\beta$ -cel functie en de insulinegevoeligheid.

**Bijzonderheden:** De registratiehouder vraagt vergoeding voor de toepassing van dapagliflozine in combinatie met metformine of met insuline, niet voor toepassing als monotherapie.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** Uit een placebogecontroleerde studie blijkt dat toevoeging van dapagliflozine aan metformine in tweevoudige therapie bijdraagt aan een klinische relevante verbetering van de bloedglucose-regulatie (namelijk 0,54% daling van het HbA1c ten opzichte van placebo en daling van de nuchtere bloedglucosewaarde) bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op optimaal gedoseerde metformine monotherapie. Op basis van een direct vergelijkende non-inferioriteitsstudie en indirecte vergelijkingen is de daling van het HbA1c die kan worden bereikt door toevoeging van dapagliflozine aan metformine vergelijkbaar met de daling die bereikt wordt met toevoeging van een SU-derivaat, pioglitazon of sitagliptine (een DPP-4 remmer) aan metformine. Toevoeging van dapagliflozine aan metformine leidt tot gewichtsdaling van 2-3 kg terwijl toevoeging van een SU-derivaat gepaard gaat met een gewichtstoename in dezelfde orde van grootte.

In een placebogecontroleerde studie is aangetoond dat door toevoeging van dapagliflozine aan insuline (al dan niet gecombineerd met metformine en/of andere OAD's) een stabilisatie van de insulinedosering kan worden bereikt. Met deze studie is niet aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine tot een adequate regulatie van de bloedsuikerspiegel kan leiden bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op insuline gecombineerd met metformine (plus evt. SU-derivaat). Evenmin is aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine een verdere verlaging van het HbA1c kan bewerkstelligen bij patiënten bij wie geen adequate bloedglucoseregulatie kan worden bereikt met insuline gecombineerd met metformine (of evt. SU-derivaat) in optimale doseringen.

Voor dapagliflozine ontbreken, in tegenstelling tot metformine, SU-derivaten en insuline, gegevens over effecten op het voorkomen van complicaties van diabetes mellitus type 2 op de lange termijn.

**Ongunstige effecten.** De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die zijn behandeld met dapagliflozine was vergelijkbaar met placebo. Het bijwerkingenprofiel wordt gekenmerkt door een verhoogde incidentie van genitale infecties en urineweginfecties. Het werkingsmechanisme van dapagliflozine geeft geen aanleiding tot het optreden van hypoglykemie, maar bij combinatie van dapagliflozine met insuline of een SU-derivaat, geneesmiddelen die hypoglykemie kunnen veroorzaken, wordt een toename gezien in het risico op hypoglykemieën. Er is onduidelijkheid over een licht verhoogde incidentie van borst-, blaas- en prostaatkanker in de studiepopulaties. Een causale relatie met dapagliflozine lijkt onwaarschijnlijk, maar in postautorisatiestudies heeft EMA verder onderzoek naar dit risico vereist.

**Ervaring.** De ervaring met dapagliflozine is beperkt. De ervaring met insuline, SU-derivaten en pioglitazon is ruim. Deze producten zijn langer dan 10 jaar op de markt. Sitagliptine kwam in 2007 beschikbaar. De ervaring met dit product is voldoende.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van dapagliflozine is breed en vergelijkbaar met insuline. De toepasbaarheid is groter dan die van pioglitazon, maar kleiner dan die van sitagliptine.

**Gebruiksgemak.** Er is geen verschil in gebruiksgemak tussen dapagliflozine, pioglitazon, sitagliptine en SU-derivaten in tweevoudige orale combinatie met metformine. De toediening van alle geneesmiddelen is oraal. Bij toevoeging van orale dapagliflozine aan subcutaan toegediende insuline heeft de toedieningsvorm van dapagliflozine geen voordelen omdat insulinetherapie gehandhaafd blijft.

**Eindconclusie therapeutische waarde.**

Bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 heeft dapagliflozine, toegevoegd aan metformine in tweevoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als pioglitazon of sitagliptine (DPP-4 remmer).

De enige placebogecontroleerde studie naar de effecten van dapagliflozine, toegevoegd aan insuline, is niet geschikt om een conclusie te kunnen trekken over de therapeutische waarde van deze combinatie ten opzichte van de standaardbehandeling. Bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 die insuline gebruiken (al dan niet gecombineerd met orale bloedglucoseverlagende middelen), heeft toevoeging van dapagliflozine een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling van insuline in combinatie met metformine (en/of evt. sulfonylureumderivaat) in optimale doseringen.

# 1. Aandoening

**Ontstaanswijze.** Bij het ontstaan van diabetes mellitus type 2 (DM 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>1</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 DM 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 DM type 2).<sup>2</sup>

**Symptomen.** 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 glucocorticoïden. Onder normale omstandigheden wordt het bloedglucosegehalte tussen 4–8 mmol/l gehouden. Bij diabetes mellitus is dit evenwicht verstoord.<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 DM type 2. In 2007 waren dat ongeveer 666.000 personen.<sup>3</sup> Volgens de Diabetes Vereniging Nederland (DVN) hadden in 2011 ongeveer 900.000 mensen DM type 2.<sup>4</sup> De incidentie en prevalentie van DM 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>5</sup>

**Ernst.** 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>

**Bloedglucoseregulatie.** Met een optimale bloedglucoseregulatie kan men complicaties bij diabetes mellitus op de korte termijn voorkomen. Op grond van de NHG-standaard DM type 2 worden hierbij de volgende streefwaarden gehanteerd: nuchtere glucose 4–7 mmol/l, glucose 2 uur postprandiaal <9 mmol/l, HbA1c < 7% (53 mmol/mol).<sup>1</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>2</sup> De HbA1c waarde werd vroeger uitgedrukt als percentage maar sinds 2010 als mmol/mol. Een HbA1c waarde van 7% komt overeen met 53 mmol/mol. Een daling van de HbA1c-waarde van 1% is in de nieuwe eenheid een daling van 11 mmol/mol.<sup>7</sup>

**Behandeling.** Bij de behandeling van DM 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>1</sup>

De volgende orale (groepen) middelen zijn beschikbaar: de SU-derivaten, metformine, repaglinide, pioglitazon, en dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmers (linagliptine, 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>1</sup>

Stap 1: starten met metformine (monotherapie).

Stap 2: voeg een sulfonyleureum derivaat toe (tweevoudige therapie)

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

Stap 4a: tweemaal per dag NPH-insuline (middellang werkend) of mix-insuline (mengsel van kort en middellang werkend insuline). 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>

**Stap 4b:** viermaal daags insuline (basaalbolusregime). Deze stap van het behandelingschema is alleen voor ervaren huisarts behandelaren. Bij dit schema neemt men 80% van de totale dagdosis insuline (TDI) en verdeelt men deze hoeveelheid in driemaal 20% kort/snelwerkende insuline voor de maaltijden en eenmaal 40% langwerkende insuline voor de nacht. Als de glykemische regulatie onvoldoende blijft, is consultatie van of verwijzing naar een internist geïndiceerd.

*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, twee of drievoudige therapie.* Stap 2 bestaat uit een getrapte benadering, waarbij behandeld wordt met een combinatie van orale bloedglucoseverlagende middelen (OAD's). 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 voor één van beide middelen.

Gebruik van meer dan twee soorten OAD's wordt niet aanbevolen, maar is mogelijk, bestaande uit toevoeging van pioglitazon of een DPP-4 remmer (sitagliptine, linagliptine, vildagliptine en saxagliptine) aan de combinatie van metformine met een sulfonyleureumderivaat in maximaal te verdragen dosering. Deze drievoudige orale combinatietherapie komt pas in aanmerking indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit, zoals door aanhoudende problemen op de injectieplaats (t.g.v. huidaanandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfobie. Reden hiervoor is dat voor behandeling met insuline, in tegenstelling tot pioglitazon en DPP-4 remmer, 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>

*Ad stap 3, eenmaal daags insuline.* Continueer de orale medicatie, met uitzondering van pioglitazon, dat eerst gestaakt moet worden.

*Ad stap 4a, tweemaal daags insuline.* Continueer de metformine; staak pioglitazon; overweeg de overige OAD's te stoppen of af te bouwen.

Het hierboven beschreven stappenplan is gebaseerd op de 2006 versie van de eerstelijns richtlijn, de NHG-standaard 'Behandeling DM type 2'. Op het moment van deze beoordeling wordt deze NHG standaard herzien. Voor tweedelijnsbehandeling van DM type 2 zijn er geen behandelrichtlijnen. Diverse disciplines hebben een Landelijk Transmurale Afspraak (LTA) DM2 opgesteld voor doorverwijzing naar de tweede lijn van patiënten met DM type 2 die moeilijk zijn in te stellen.<sup>8</sup>

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2.a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken**

Deze beoordeling betreft, op verzoek van de registratiehouder, uitsluitend de toepassing van dapagliflozine (DAPA) als add-on combinatietherapie en niet als monotherapie, waarvoor het geneesmiddel ook is geregistreerd. Bij de tweevoudige orale combinatietherapie gaat het om de combinatie van dapagliflozine met metformine; toepassing van dapagliflozine in combinatie met een SU-derivaat is geregistreerd, maar niet in de vergoedingsaanvraag opgenomen. In aansluiting op de geregistreerde indicatie van DAPA en de huidige behandeling van DM type 2, waarbij op basis van gunstige lange termijn effecten achtereenvolgens metformine, zonodig toevoeging van een SU-derivaat en insuline worden toegepast, betreft deze beoordeling daarom de volgende twee combinaties:



I. DAPA als add-on therapie in combinatie met metformine (tweevoudige therapie):

SU-derivaten, pioglitazon en de DPP-4 remmers zijn alle geregistreerd voor combinatietherapie met metformine en worden meegenomen als vergelijkende behandeling. Omdat er geen studies zijn waarin metformine+dapagliflozine (MET+DAPA) direct vergeleken wordt met metformine+pioglitazon (MET+PIO) of met metformine+DPP-4 remmer (MET+PIO), maakt deze beoordeling hiervoor gebruik van indirecte vergelijkingen. Voor de benodigde studies met betrekking tot de effectiviteit van de combinaties MET+PIO en MET+SITA (sitagliptine, de meest gebruikte DPP-4 remmer in Nederland), baseert deze beoordeling zich op eerdere beoordelingen door de Commissie Farmaceutische Hulp van resp. pioglitazon en sitagliptine.<sup>9 10</sup> Na deze data zijn er enkele relevante nieuwe studies gepubliceerd over pioglitazon en sitagliptine in combinatie met metformine (zie tabel 4).

II. DAPA als add-on therapie toegevoegd aan insuline (evt. gecombineerd met metformine):

De toepassing van DAPA bij patiënten die geen adequate verbetering van de bloedglucose-regulatie bereiken met insuline zal beperkt zijn. Vanwege de positieve effecten op de langere termijn gaat hierbij de voorkeur uit naar gecombineerd gebruik van insuline met metformine en als alternatief een sulfonylureumderivaat. Onderzocht zal moeten worden of bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met insuline+metformine (plus evt. SU-derivaat) in optimale doseringen, toevoeging van DAPA tot een adequate regulatie van de bloedsuikerspiegel leidt.

**2.b. Relevante uitkomstmaten**

Conform de recent aangepaste EMA 'Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus' blijft het HbA1c de primaire uitkomstmaat bij studies naar de werkzaamheid van geneesmiddelen bij DM2.<sup>11</sup> De verandering in FPG (Fasting Plasma Glucose) is een geaccepteerde secundaire uitkomstmaat. Als andere secundaire uitkomstmaat bij onderzoek naar geneesmiddelen voor 'met insuline behandelde DM2 patiënten' noemt EMA de reductie (of het overbodig maken) van insulinegebruik in een substantieel aantal patiënten. Hieraan geassocieerd kunnen klinisch relevante veranderingen in het lichaamsgewicht of de afname van het aantal hypoglykemieën aanvullende informatie geven over de werkzaamheid.

**2.c. 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 op 4 maart 2013 uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* waarbij de volgende zoekterm werden gebruikt: „dapagliflozin OR Forxiga AND diabetes mellitus type 2“ met de limitaties: humans, randomized controlled trial, meta-analysis. Deze leverde drie publicaties op die niet in het dossier van de fabrikant waren opgenomen: een kortdurende fase II RCT met dapagliflozine, een systematische review over SGLT2 remmers en een publicatie met de 103 weken resultaten van pivotal studie 014<sup>18</sup> van Bailey et al.<sup>12 13 14</sup>. Er is nog geen Cochrane review over dapagliflozine beschikbaar.

**Exclusie van studies.**

In de fase III studie van Bolinder et al. is niet  $\Delta$ HbA1c, maar gewichtsverandering de primaire uitkomstmaat.<sup>15</sup> Uit deze studie kan geen conclusie getrokken worden ten aanzien van het effect van dapagliflozine op de glykemische controle, de indicatie waarvoor dapagliflozine is geregistreerd. Om die reden wordt de studie niet bij deze beoordeling betrokken.

Daarnaast heeft de registratiehouder een systematische review gevolgd door een netwerk meta-analyse (NMA), laten uitvoeren.<sup>16</sup> Het doel hierbij was ondersteuning van de indirecte vergelijking tussen de combinatietherapie metformine plus dapagliflozine versus metformine plus een oraal diabeticum uit de volgende categorieën: SU-derivaten, DPP-4 remmers, pioglitazon en GLP-1 analoga. Deze review en netwerk meta-analyse zijn niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift en worden daarom niet betrokken bij deze beoordeling.<sup>17</sup>

**Tabellen 1 en 2** vermelden de bij de beoordeling van dapagliflozine betrokken studies.

**Tabel 3** geeft aan welke van de gevonden studies niet zijn gebruikt en waarom niet.

**Tabel 4** geeft aan welke andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies betrokken in de beoordeling van dapagliflozine als add-on combinatietherapie met metformine**

<i>1<sup>e</sup> auteur/ jaar van publicatie [ref]</i>	<i>Onderzoeks- opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>Aantal*</i>	<i>Patiënten Kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>Kans op bias</i>
<b>Studies over add-on combinatietherapie MET+ DAPA</b>							
Studie 014 Bailey, 2010 <sup>14 18 19</sup>	gerandomiseerd dubbelblind placebo- gecontroleerd -leerd (A2)  PP analyse	546	DM2 en HbA1c onvoldoende onder controle op MET mono  18-78 jaar  BMI ≤ 45 kg/m <sup>2</sup>	MET+ DAPA 2,5 mg (n=137)  MET+ DAPA 5 mg (n=137)  MET+ DAPA 10 mg (n=135)  MET+ PCB (n=137)	primair: 24 wkn  extensie: 78 wkn**  (totaal: 102 wkn)	primair: Δ HbA1c wk 24  secundair: - % patiënten met HbA1c < 7% - Δ FPG - Δ gewicht	Laag
Studie 004 Nauck 2011 <sup>20 21</sup>	gerandomiseerd dubbelblind actief gecontroleerd non- inferioriteits- studie (A2)  PP analyse	814	DM2 en HbA1c > 6,5% en ≤ 10% op MET (+OAD)  ≥ 18 jaar FPG ≤ 15 mmol BMI ≤ 45 kg/m <sup>2</sup>	MET + DAPA titratie ≤ 10 mg (n=406)  MET + SU titratie ≤ 20 mg (n=408)	primair: 52 wkn  extensie: 156 wkn**  (totaal: 208 wkn)	primair: Δ HbA1c wk 52  secundair: - Δ gewicht - % patiënten met ≥ 1 hypoglyke- mische episode	Laag
<b>Studies over add-on combinatietherapie MET + PIO</b>							
Einhorn 2000 <sup>22</sup>	gerandomiseerd dubbelblind placebo- gecontroleerd (A2)	328	DM2 onvoldoende onder controle op MET mono	MET + PIO 30 mg (n=168)  MET + PCB (n=160)	16 wkn	primair: Δ HbA1c week 16	
Matthews 2005 <sup>23</sup>	gerandomiseerd dubbelblind actieve controle (A2)	630	DM2 onvoldoende onder controle op MET mono	MET + PIO ≤ 45 mg (n=317)  MET + SU (gliclazide ≤ 320 mg) (n=313)	52 wkn	primair: Δ HbA1c week 52	
<b>Studies over add-on combinatietherapie SITA + MET (to.v. PCB)</b>							
Charbonnel 2006 <sup>24</sup>	gerandomiseerd dubbelblind placebo- gecontroleerd (A2)	701	DM2 onvoldoende onder controle op MET mono	MET + SITA 100 mg (n=464)  MET + PCB (n=237)	24 wkn	primair: Δ HbA1c week 24	
Raz 2008 <sup>25</sup>	gerandomiseerd dubbelblind Placebo- gecontroleerd (A2)	190	DM2 onvoldoende onder controle op MET mono	MET + SITA 100 mg (n=96)  MET + PCB (n=94)	18 wkn	primair: Δ HbA1c week 18	
Scott 2008 <sup>26</sup>	gerandomiseerd dubbelblind placebo- gecontroleerd (A2)	273	DM2 onvoldoende onder controle op MET mono	MET + SITA 100 mg (n=94)  MET + PCB (n=92)  MET + ROSI 8 mg (n=87)	18 wkn	primair: Δ HbA1c week 18	

Studies over add-on combinatietherapie SITA + MET (non-inferioriteitsstudies t.o.v. SU)						
Nauck 2007 <sup>27</sup>	gerandomiseerd dubbelblind	1172	DM 2 onvoldoende	MET + SITA 100 mg (n=588)	52 wkn (Nauck)	primair: $\Delta$ HbA1c week 52,
Seck 2010 <sup>28</sup>	actieve controle non-inferioriteit (A2)		onder controle op MET mono	MET + SU (glipizide 5-20 mg) (n=584)	104 wkn (Seck)	SITA vs. SU non-inferioriteit
Arechavaleta 2011 <sup>29</sup>	gerandomiseerd dubbelblind actieve controle non-inferioriteit (A2)	1035	DM 2 onvoldoende onder controle op MET mono	MET + SITA 100 mg (n=516)	30 wkn	primair: $\Delta$ HbA1c week 30
				MET + SU (glimepiride $\leq$ 6 mg) (n=519)		SITA vs. SU non-inferioriteit
*	: aantal gerandomiseerde patiënten		PCB	: placebo	FPG	: Fasting Plasma Glucose
**	: alleen studierapport beschikbaar		MET	: metformine	PIO	: pioglitazon
DAPA	: dapagliflozine		INS	: insuline	ROSI	: rosiglitazon
OAD	: orale antidiabetica		SU	: sulfonyleureumderivaat	SITA	: sitagliptine

**Tabel 2. Klinische studie betrokken in de beoordeling van dapagliflozine als add-on combinatietherapie met insuline**

<i>I<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>Patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>Kans op bias</i>
		<i>Aantal*</i>	<i>kenmerken</i>				
Studie 006 Wilding 2012 <sup>30,31</sup>	gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd (A2)  ITT analyse	807	- DM2 en HbA1c onvoldoende onder controle op $INS \geq 30$ - IE $\pm$ max 2 OAD incl. MET - 18-80 jaar - BMI $\leq 45$ kg/m <sup>2</sup>  HbA1c gem. 8,5%; leeftijd gem. 59 jaar BMI gem. 33 kg/m <sup>2</sup>	INS $\pm$ OAD + DAPA 2,5 mg (n=202)  INS $\pm$ OAD + DAPA 5 mg (n=212)  INS $\pm$ OAD + DAPA 10 mg (n=196)  INS $\pm$ OAD + PCB (n=197)	primair: 24 wkn  extensie 1: +24 wkn  extensie 2: +56 wkn  totaal: 104 wkn	primair: $\Delta$ HbA1c week 24  secundair: - $\Delta$ gewicht - $\Delta$ INS dosis - % patiënten met INS dosis-reductie	laag
*	: aantal gerandomiseerde patiënten		INS	: insuline	PCB	: placebo	
DAPA	: dapagliflozine		MET	: metformine			
IE	: internationale eenheden		OAD	: orale antidiabetica			

**Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling van dapagliflozine**

<i>I<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Kasichanayula 2011 <sup>32</sup>	Publicatie over farmacokinetiek/farmacodynamiek
Kasichanayula 2011 <sup>33</sup>	Publicatie over farmacokinetiek/farmacodynamiek
Kasichanayula 2012 <sup>34</sup>	Publicatie over farmacokinetiek/farmacodynamiek
Bolinder et al. 2012 <sup>15</sup>	Fase III studie met alleen $\Delta$ gewicht als (primaire) uitkomstmaat
Wilding et al. 2009 <sup>35</sup>	Fase II studie
List et al. 2009 <sup>36</sup>	Fase II studie
Zhang et al. 2010 <sup>37</sup>	Fase II studie
Kaku et al. 2012 <sup>13</sup>	Fase II studie
Scheen 2009 <sup>38</sup>	Post-hoc analyse
Komoroski et al. 2009 <sup>39</sup>	Zeer kortdurende studie (2 weken)
Komoroski et al. 2009 <sup>40</sup>	Studie bij gezonde vrijwilligers

**Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling van dapagliflozine**

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR Forxiga®. <sup>41</sup>	EMA, Londen, 2012
SmPC Forxiga® <sup>42</sup>	EMA, Londen, 2012
Guideline on the clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. <sup>11</sup>	EMA, Londen, 2012
NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening <sup>1</sup>	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 2006
Dapagliflozin in combination therapy for treating type II diabetes <sup>17</sup>	NICE technology appraisal guidance 288. Juni 2013. <a href="http://guidance.nice.org.uk/ta288">guidance.nice.org.uk/ta288</a>

### **3. Therapeutische waarde**

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

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

##### **3.a.1 Therapeutische waarde van dapagliflozine toegevoegd aan metformine (in tweevoudige combinatietherapie)**

De vergelijkende behandelingen zijn de combinaties metformine+ SU-derivaat, metformine+ pioglitazon of metformine+DPP-4 remmer. Omdat er geen directe vergelijkende studies zijn uitgevoerd waarin dapagliflozine toegevoegd aan metformine vergeleken is met pioglitazon of een DPP-4 remmer toegevoegd aan metformine, wordt voor deze beoordeling gebruik gemaakt van indirecte vergelijkingen (zie **tabel 2**).

**Tabel 5** geeft resultaten van studie 004, waarin dapagliflozine toegevoegd aan metformine vergeleken is met glipizide (SU-derivaat) toegevoegd aan metformine.

**Tabel 6** geeft resultaten van studie 014, waarin toevoeging van dapagliflozine aan metformine is vergeleken ten opzichte van toevoeging van placebo aan metformine. De resultaten van deze studie zijn vervolgens vergeleken met eerder uitgevoerde studies over toevoeging van SU-derivaten, pioglitazon en sitagliptine (DPP-4 remmer) aan metformine.

**Tabellen 7a en 7b** geven een overzicht van deze placebogecontroleerde en vergelijkende studies en de gevonden effecten. Ook de studies 004 en 014 met dapagliflozine zijn in dit overzicht opgenomen.

**Tabel 5. Gunstige effecten in studie 004: dapagliflozine toegevoegd aan metformine (MET+DAPA) en glipizide toegevoegd aan metformine (MET+GLIP), bij patiënten met DM type 2, na 52 weken behandeling [Nauck, 2011<sup>20</sup>]**

	<i>MET+GLIP ≤ 20 mg (n = 401)</i>	<i>MET+DAPA ≤ 10 mg (n = 400)</i>	<i>95% BI voor verschil</i>
<i>primaire eindpunt</i>			
Δ HbA1c t.o.v. baseline week 52 (%)	-0,52	-0,50	0,02 (-0,14;0,10)
Δ HbA1c t.o.v. baseline week 104 (%)#	-0,14	-0,32	-0,18 (-0,33;0,03)
<i>secundaire eindpunten</i>			
Δ gewicht t.o.v. baseline week 52 (kg)	1,44	-3,22*	-4,65 (-5,14;-4,17)
Δ gewicht t.o.v. baseline week 104 (kg)#	1,36	-3,70	-5,06 (-5,73;-4,40)
% patiënten met ≥1 hypoglykemische episode na 52 wkn	40,8	3,5*	-37,2 (-42,3;-21,2)
% patiënten met ≥1 hypoglykemische episode na 104 wkn#	47,0	4,3	-42,7 (-47,9;-37,6)
Δ bloeddruk (mmHg) t.o.v. baseline op wk 52 (SBP)	0,93	-3,79	
Δ bloeddruk (mmHg) t.o.v. baseline op wk 52 (DBP)	-0,43	-1,30	
* : p< 0,001	DAPA : dapagliflozine		
# : alleen in studierapport <sup>21</sup>	MET: : metformine		
	GLIP : glipizide		

**Tabel 6. Gunstige effecten in studie 014: toevoeging van dapagliflozine 10 mg aan metformine (MET+DAPA) in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met DM type 2, na 24 weken behandeling [Bailey<sup>18</sup>]**

	MET + placebo (n =137)	MET+DAPA 10 mg (n =135)	95% BI
<b>primair eindpunt</b>			
Δ HbA1c wk 24 t.o.v. baseline (%)	-0,30	-0,84*	
Δ HbA1c wk 102 t.o.v. baseline (%)#	+0,02	-0,78	-1,08;-0,52
<b>secundaire eindpunten</b>			
Percentage patiënten met HbA1c < 7% op wk 24	25,9	40,6*	
Δ gewicht wk 24 t.o.v. baseline (kg)	-0,9	-2,9*	

\* : p<0,001. Data zijn gemiddelden met 95% B.I. Data na rescue zijn geëxcludeerd: aantal patiënten met rescue medicatie bedraagt 22/137 en 5/135 in resp. placebo- en DAPA-groep  
# : alleen in studierapport<sup>19</sup>  
DAPA : dapagliflozine  
MET : metformine

**Tabel 7a. Gunstige effecten van studies naar combinatietherapieën met metformine (MET) in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met DM type 2**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	Interventie en controle	Aantal patiënten	Studieduur (primair eindpunt)	Δ HbA1c (%) t.o.v. uitgangswaarde: Verschil t.o.v. placebo (95% BI)
Bailey 2010 <sup>18</sup>	MET + DAPA 10 mg	135	24 wk	-0,54 (BI niet vermeld)
	MET + placebo	137	24 wk	
Einhorn 2000 <sup>22</sup>	MET + PIO 30 mg	168	16 wk	-0,83 (BI niet vermeld)*
	MET + placebo	160	16 wk	
Charbonell 2006 <sup>24</sup>	MET + SITA 100 mg	464	24 wk	-0,65 (-0,77; -0,57)
	MET + placebo	237	24 wk	
Scott 2008 <sup>26</sup>	MET + SITA 100 mg	94	18 wk	-0,51 (-0,70; -0,32)
	MET + placebo	92	18 wk	

\*: uitgangswaarde HbA1c in PIO-arm was 9,86%

**Tabel 7b. Gunstige effecten van studies naar toevoeging van OAD's aan metformine in vergelijking met toevoeging van SU-derivaten aan metformine in gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met DM type 2**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	Interventie en controle	Aantal patiënten	Studieduur (primair eindpunt)	Δ HbA1c
Nauck 2011 <sup>20</sup>	MET + DAPA ≤ 10 mg	406	52 wk	DAPA t.o.v. SU (non-inferioriteit design): 0,00% (-0,11; 0,11)
	MET + SU* ≤ 20 mg	408	52 wk	
Matthews 2005 <sup>23</sup>	MET + PIO ≤ 45 mg	317	52 wk	t.o.v. baseline: PIO -0,99%
	MET + SU# ≤ 320 mg	313	52 wk	vs. SU -1,01%: verschil niet significant (p=0,837)
Nauck 2007 <sup>27</sup>	MET + SITA 100 mg	588	52 wk	SITA t.o.v. SU (non-inferioriteit design): ITT analyse: 0,04% (-0,04; 0,13)
	MET + SU† 5-20 mg	584	52 wk	
Arachavaleta 2011 <sup>29</sup>	MET + SITA 100 mg	516	30 wk	SITA t.o.v. SU in PP-analyse (non-inferioriteit design): 0,07% (-0,03 tot 0,16)
	MET + SU† 5-20 mg	519	30 wk	

\* : glipizide  
# : gliclazide  
† : glimepiride

## Evidentie.

Het directe bewijs voor de gunstige effecten van dapagliflozine is gebaseerd op twee fase III studies (studies 004 en 014) waarin dapagliflozine in combinatie met metformine is onderzocht. Alleen studie 014 heeft een design dat geschikt is om superioriteit aan te tonen van dapagliflozine versus placebo met betrekking tot HbA1c-daling na 24 weken. Studie 004 is een non-inferioriteitsstudie versus glipizide met betrekking tot HbA1c-daling (primaire uitkomstmaat) na 52 weken.

Studie 004<sup>20</sup> hanteerde een 8 weken durende periode om metformine te stabiliseren en andere orale antidiabetica te stoppen. Na de stabilisatie waren veranderingen in de metformine-dosis niet meer toegestaan. De mediane dagelijkse dosis metformine was in beide studie-armen 2000 mg bij randomisatie. De patiënten hadden bij aanvang van de studie een gemiddeld HbA1c van 7,7% (58,3 mmol/mol) en een gemiddelde BMI rond de 31,5 kg/m<sup>2</sup>. Na 52 weken behandeling was de daling in HbA1c in de DAPA-arm statistisch niet inferieur aan die in de SU-arm. Beide dalingen waren klinisch relevant. In de DAPA-arm stopten minder patiënten vanwege een inadequate glykemische controle en was het percentage patiënten met minimaal één hypoglykemie episode een factor 10 lager dan in de SU-arm. Na 52 weken was het verschil in lichaamsgewicht tussen de DAPA-arm en de SU-arm gemiddeld 4,65 kg ( $p < 0,0001$ ), door een toename van gewicht bij patiënten in de SU-arm en een daling in gewicht in de DAPA-arm (**tabel 5**). De follow-up resultaten van studie 004 lijken te bevestigen dat deze effecten van dapagliflozine ook blijven voortduren bij behandeling tot 204 weken (4 jaar). Deze resultaten zijn uitsluitend in de vorm van een abstract gepubliceerd (Del Prato S, Nauck A. 73<sup>e</sup> ADA Meeting, Chicago, juni 2013).

Studie 014<sup>18</sup> is een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met  $\Delta$ HbA1c als primaire uitkomstmaat. Bij aanvang van de studie was het HbA1c gemiddeld 7,92% (60,0 mmol/mol) respectievelijk 8,11% (61,4 mmol/mol) in de dapagliflozine-arm respectievelijk de placebo-arm. Alle geïncludeerde patiënten gebruikten 8 weken voorafgaand aan de studie een stabiele dosis metformine  $\geq 1500$  mg. De mediane totale dosis metformine tijdens de gehele studie was 1500 mg in beide armen. Na 24 weken studieduur was het HbA1c in de DAPA-arm statistisch significant meer gedaald dan in de placebo-arm. Dit effect bleef behouden tot en met de extensie van 102 weken. Na 24 weken was er op het secundaire eindpunt 'Δ lichaamsgewicht' een daling opgetreden: in de DAPA-arm gemiddeld -2,9 kg, in de placebo-arm gemiddeld -0,9 kg ( $p < 0,001$ ) ten opzichte van de baseline (**tabel 6**).

Verder kan uitsluitend op basis van indirecte vergelijkingen met placebogecontroleerde studies naar toevoeging van andere OAD's aan metformine een vergelijking gemaakt worden tussen de combinaties MET+DAPA versus de andere twee combinatietherapieën: MET+PIO en MET+SITA. De resultaten zijn weergegeven in **tabellen 7a en 7b**.

De studies van Einhorn<sup>22</sup>, Charbonnel<sup>24</sup> en Scott<sup>26</sup> komen qua studie-opzet en patiëntkarakteristieken grotendeels overeen met studie 014<sup>18</sup> en kunnen gebruikt worden voor een indirecte vergelijking. Een belangrijk verschil tussen de studie van Einhorn en studie 014 is het verschil in HbA1c-waarde van de patiënten bij aanvang van de studie. In de studie van Einhorn was het HbA1c in de placebo-arm respectievelijk de PIO-arm 9,75 resp. 9,86% (73,8 resp. 74,7 mmol/mol). In studie 014 was dit 8,11 resp. 7,92% (61,4 resp. 60,0 mmol/mol). Dit kan de grotere daling van het HbA1c-gehalte in de studie van Einhorn verklaren.

Op basis van de resultaten van deze indirecte vergelijking kan geconcludeerd worden dat de daling van het HbA1c die met toevoeging van dapagliflozine aan metformine monotherapie wordt bereikt in dezelfde orde van grootte ligt als die wordt bereikt met toevoeging van pioglitazon of sitagliptine (DPP-4 remmer) aan metformine monotherapie (**tabel 7a**).

Voor een vergelijking tussen de effecten op de primaire uitkomstmaat van de combinaties MET+PIO, MET+SITA en MET+DAPA ten opzichte van de combinatie MET+ SU-derivaat kunnen de resultaten van studie 004<sup>20</sup> indirect vergeleken worden met de resultaten van de studies van Matthews<sup>23</sup>, Nauck<sup>27</sup> en Arachavaleta<sup>29</sup>, omdat hun opzet en patiëntkarakteristieken vergelijkbaar zijn. In deze studies zijn de combinaties MET+PIO, MET+SITA en MET+DAPA elk vergeleken ten opzichte van de standaardbehandeling MET+SU-derivaat (glipizide, gliclazide en glimepiride). Deze indirecte vergelijking leidt tot de conclusie dat de combinatie MET+DAPA qua glykemische controle non-inferieur is aan de combinaties MET+SITA en MET+PIO (zie **tabel 7b**).

## Discussie.

Een beperking in het bewijs voor de gunstige effecten van dapagliflozine, toegevoegd aan metformine is dat er slechts één direct vergelijkende studie is ten opzichte van een SU-derivaat als actieve controle

(studie 004). De andere direct vergelijkende studie 014 is placebogecontroleerd. De in de studies gekozen primaire en secundaire uitkomstmaten, HbA1c, nuchtere bloedglucose, gewichtsveranderingen en bloeddruk zijn alle relevant en komen overeen met de EMA Guideline 'Clinical investigation of medicinal products'.<sup>11</sup>

In studie 004 geeft toevoeging van dapagliflozine aan metformine een gewichtsdeling na 52 weken behandeling, in vergelijking met gewichtsstijging na toevoeging van een SU-derivaat aan metformine.

Door de beperkte duur van de studies met dapagliflozine (tot 102 weken) is geen uitspraak mogelijk over de lange termijn effecten van het geneesmiddel op harde uitkomstmaten zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Voor insuline, metformine en de SU-derivaten is de effectiviteit op met name microvasculaire complicaties wel aangetoond.<sup>2</sup>

### **Conclusie.**

Uit een placebogecontroleerde studie blijkt dat toevoeging van dapagliflozine aan metformine in tweevoudige therapie bijdraagt aan een klinische relevante verbetering van de bloedglucose-regulatie (namelijk 0,54% daling van het HbA1c ten opzichte van placebo en daling van de nuchtere bloedglucosewaarde) bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op optimaal gedoseerde metformine monotherapie. Op basis van een direct vergelijkende non-inferioriteitsstudie en indirecte vergelijkingen is de daling van het HbA1c die kan worden bereikt door toevoeging van dapagliflozine aan metformine vergelijkbaar met de daling die bereikt wordt met toevoeging van een SU-derivaat, pioglitazon of sitagliptine aan metformine. Toevoeging van dapagliflozine aan metformine leidt tot gewichtsdeling van 2-3 kg terwijl toevoeging van een SU-derivaat gepaard gaat met een gewichtstoename in dezelfde orde van grootte.

### **3.a.2 Therapeutische waarde van dapagliflozine toegevoegd aan insuline**

Studie 006<sup>30</sup> is de enige studie waarin de combinatie van dapagliflozine met insuline (evt in combinatie met OAD's) is onderzocht. **Tabellen 9 en 10** geven de resultaten van deze studie.

#### **Studieopzet**

Studie 006<sup>30</sup> vergelijkt toevoeging van dapagliflozine aan een bestaande insulinetherapie van  $\geq 30$  IE (evt. met OAD's, waaronder metformine) met toevoeging van een placebo aan een bestaande insulinetherapie. Het doel van deze studie is het leveren van bewijs dat dapagliflozine (DAPA) superieur is aan placebo in de verlaging van het HbA1c bij DM type 2 patiënten met een inadequate glykemische controle ondanks intensieve insulinetherapie met of zonder OAD's. De gebruikte OAD's waren metformine (MET) en in mindere mate SU-derivaten, meestal in monotherapie (zie **tabel 8**). Ook kwamen MET+SU-derivaten samen voor. Incidenteel gebruikte men een ander OAD. De primaire behandelperiode bedroeg 24 weken, gevolgd door een dubbelblinde extensie van 24 weken (resultaten zie **tabel 9**). Patiënten die 48 weken behandeling completeerden konden meedoen aan een tweede dubbelblinde extensie van 56 weken. De resultaten van de tweede extensie van de studie (behandeling in totaal 104 weken) zijn niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift maar wel meegenomen in het EPAR<sup>41</sup>. Een studierapport hiervan is beschikbaar.<sup>31</sup>

Daarnaast is het effect van toevoeging van DAPA op de primaire uitkomstmaat beoordeeld bij twee vooraf geplande strata: patiënten op insuline zonder OAD's en patiënten op insuline met OAD's. **Tabel 10** geeft de resultaten voor patiënten die insuline in combinatie met OAD's gebruiken.

#### *Vergeleken behandelingen*

Tijdens de studie was in beide behandelarmen ophoging van de insulinedosis toegestaan indien conform vooraf gedefinieerde studiecriteria geen goede glykemische controle behouden werd. Dit gebeurde op geleide van nuchtere bloedglucosewaarden: bij een FPG  $> 13,3$  mmol/l in week 0-12, bij FPG  $> 12,2$  mmol/l in week 13-24 en bij een FPG  $> 9,9$  mmol/l in week 25-48. Ook bij een HbA1c  $> 8\%$  ( $> 64$  mmol/mol) in week 25-48 was als rescue-medicatie insuline-intensivering toegestaan. Verlaging van de insulinedosis was mogelijk bij FPG  $\leq 4,4$  mmol/l (in week 1) of  $< 3,8$  mmol/l (vanaf week 1). Aanpassingen in de dosering van de OAD's waren niet toegestaan.

#### *Patiëntkenmerken*

De patiënten in de DAPA- en de placebo-arm hadden gemiddeld 14,2 en 13,5 jaar DM type 2 en een BMI van respectievelijk 33,4 en 33,1 kg/m<sup>2</sup>. Alle patiënten gebruikten insuline sinds gemiddeld 6,3 en 5,9 jaar. Bij randomisatie was de baseline HbA1c-waarde in de armen gemiddeld 8,57 en 8,47%. Het criterium voor deelname van een patiënt aan de studie was een stabiel dagelijks insulinegebruik van  $\geq 30$

IE/dag gedurende 8 weken voorafgaand aan de randomisatie, zonder of met gebruik van maximaal twee OAD's. De patiënten zijn vooraf dus niet geselecteerd op 'het uitbehandeld zijn' met insuline, dat wil zeggen geen adequate bloedglucoseregulatie meer kunnen bereiken met insuline-intensivering in een basaalbolus regime. In **tabel 8** is te zien dat slechts de helft van de patiënten een basaalbolusregime gebruikt. Insuline-intensivering was niet toegestaan gedurende 8 weken voorafgaand aan de studie. Het criterium voor metforminegebruik was een dosis  $\leq 1500$  mg of de maximaal getolereerde dosis. Voor het gebruik van andere OAD's was het criterium  $\leq 50\%$  van de maximale dagdosis. Het gebruik van insuline in combinatie met OAD's door patiënten in de DAPA-, respectievelijk de placebo-arm staat in onderstaande tabel.

**Tabel 8. Medicamenteuze therapie patiënten studie 006 [Wilding 2012<sup>30</sup>]**

Medicatie bij randomisatie	Patiënten DAPA-arm (+ insuline +/- OAD)	Patiënten placebo-arm (+ insuline +/- OAD)
IE insuline/dag (gemiddeld $\pm$ SD)	78,0 $\pm$ 45,0	73,7 $\pm$ 42,4
$\geq 100$ IE insuline/dag (% patiënten)	21	18
Basaalbolusregime (% patiënten)	50	46
Alleen metformine als OAD (% patiënten)	43	40
Metformine+ ander OAD (% patiënten)	7,7	6,7
Andere OAD-(combinatie) (% patiënten)	2,1	3,1
Geen OAD (% patiënten)	49,5	49,7

#### Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat in de studie is de mate van bloedglucoseregulatie uitgedrukt in het HbA1c gehalte. Secundaire uitkomstmaten in de studie zijn: verlaging van het lichaamsgewicht, verlaging van de benodigde insulinedosis, verlaging van de FPG en verlaging van de bloeddruk.

**Tabel 9. Gunstige effecten in studie 006: dapagliflozine 10 mg toegevoegd aan insuline (INS+DAPA) in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met DM type 2, na 24 weken behandeling [Wilding 2012<sup>30</sup>]**

	INS+ placebo (n=193)	INS+DAPA 10 mg (n=194)	onderlinge verschil (95% BI)
<b>Primair eindpunt</b>			
$\Delta$ HbA1c t.o.v. baseline:			
Wk 24 (%)	-0,40	-0,97*	-0,57 (-0,73; -0,42)
Wk 48 (%)	-0,47	-1,01*	-0,54 (-0,70; -0,38)
Wk 104 (%)	-0,43	-0,79*	-0,35 (-0,56; -0,15)
<b>Secundaire eindpunten</b>			
$\Delta$ gewicht t.o.v. baseline:			
Wk 24 (kg)	+0,53	-1,42*	-1,95 (-2,49; -1,40)
Wk 104 (kg)#	+1,79	-1,40*	-3,19 (-4,24; -2,14)
$\Delta$ gemiddelde dagelijkse insuline dosering:			
Wk 24 (IE)	+ 5,65	-1,17*	-6,83 (-9,56; -4,09)
Wk 104 (IE)#	+18,34	-0,83*	-19,17 (-25,45; -12,89)
$\Delta$ FPG t.o.v. baseline:			
Wk 24 (mmol/l)	-0,32	-1,45	-1,10 (-1,63; -0,64)
Wk 104 (mmol/l)#	-0,99	-1,31	-0,39 (-0,9; 0,27)
* :	p<0,001		
# :	studierapport <sup>31</sup>		
DAPA :	dapagliflozine		
INS :	insuline		
FPG :	Fasting Plasma Glucose (nuchtere bloedglucose)		



**Tabel 10. Gunstige effecten studie 006: dapagliflozine 10 mg toegevoegd aan insuline in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij DM type 2, stratum patiënten INS+OAD [Wilding 2012<sup>30</sup>]**

	INS+OAD+ placebo	INS+OAD+ DAPA 10 mg
	n=97	n=98
<b>Primair eindpunt</b>		
<b>Δ HbA1c t.o.v. baseline:</b>		
wk 24 (%)	-0,31	-0,97
wk 48 (%)#	-0,44	-1,05
wk 104 (%)#	-0,39	-0,78
<b>Secundaire eindpunten e</b>		
<b>Δ gewicht t.o.v. baseline:</b>		
wk 24 (kg)	0,38	-1,48
wk 104#	1,35	-1,86
<b>Δ gemiddelde dagelijkse insuline dosering:</b>		
wk 24 (IE)	+6,02	-1,81
wk 104 (IE)#	+19,63	+1,12
<b>Percentage patiënten ≥ 10% reductie insulinedosis:</b>		
wk 24 (%)	11,3	18,2
wk 48 (%)#	11,3	18,3
<b>Δ FPG t.o.v. baseline:</b>		
wk 24 (mmol/l)	0,27	-1,17
wk 48 (mmol/l)#	-0,26	-1,20
#	: studierapport <sup>31</sup>	
DAPA	: dapagliflozine	
INS	: insuline	
SBD	: systolische bloeddruk	
DBD	: diastolische bloeddruk	
FPG	: Fasting Plasma Glucose (nuchtere bloedglucose)	

### Evidentie.

Studie 006 is een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met als doel de superioriteit te bewijzen met betrekking tot regulering van het HbA1c van toevoeging van dapagliflozine aan insuline ten opzichte van toevoeging van placebo aan insuline.<sup>30 41</sup> In de studie werd niet gestreefd naar een bepaalde HbA1c-waarde, maar indien medisch noodzakelijk kon in beide studiemarmen de dosis insuline worden aangepast (verhoogd of verlaagd), conform vooraf gedefinieerde criteria. Na 24 weken bleek 27,4% van de patiënten in de placebo-arm ophoging van insulinedosis als rescue-medicatie nodig te hebben gehad. In de DAPA-arm was dat bij 9,7% van de patiënten nodig.

Met betrekking tot de geïnccludeerde patiënten in studie 006 is niet duidelijk is of de patiënten zijn uitbehandeld op intensivering van insuline: bij patiënten in de placebo-groep daalt de HbA1c-waarde bij intensivering van het insulinerégime, bij sommige patiënten meer dan bij andere.

De studie bevat tevens een vooraf geplande stratificatie van patiënten om ook de effecten te kunnen beoordelen van dapagliflozine toegevoegd aan insuline in combinatie met OAD-gebruik, een situatie die in Nederland voor DM2 patiënten gebruikelijk is. De studieresultaten in het stratum insuline+OAD (**tabel 10**) komen overeen met de resultaten voor de totale studiepopulatie (**tabel 9**).

Studie 006 is niet opgezet als direct vergelijkende studie tussen toevoeging van dapagliflozine en ophoging van de insulinedosis tot een bepaalde HbA1c-waarde (treat-to-target) in de vergelijkende arm.<sup>11</sup> Het 'treat-to-target' ontwerp houdt in dat de insulinedosis bij patiënten individueel wordt aangepast, zodanig dat in de vergelijkende behandelarm bij alle patiënten identieke, vooraf gedefinieerde streefwaarden in HbA1c worden bereikt. Wel heeft de fabrikant na afloop van de studie een analyse uitgevoerd bij een subgroep patiënten die gedurende de studie geen ophoging van insulinedosis als rescue-medicatie nodig hadden. Het doel van deze post-hoc analyse was een vergelijking tussen toevoeging van dapagliflozine aan een constante hoeveelheid insuline enerzijds en ophoging van insuline anderzijds. Deze analyse was echter niet vooraf gepland en het is niet bekend of de patiënten qua OAD-gebruik en insulinedosis en -regime vergelijkbaar zijn in beide strata. Verder zijn de resultaten niet gepubliceerd. Om die redenen worden de resultaten van de post-hoc analyse niet betrokken in de beoordeling.

Op basis van de toename van de benodigde dosis insuline bij patiënten in de placebo-arm (+/- OAD) lijken de patiënten in studie 006 glykemisch moeilijk instelbaar, maar is niet duidelijk of ze bij randomisatie optimaal behandeld werden volgens het stappenplan in de Nederlandse NHG-standaard<sup>1</sup>, zowel met betrekking tot insulineregime als wat betreft OAD-gebruik. Het precieze OAD-gebruik in het stratum patiënten op insuline+OAD (**tabel 10**) is niet bekend. Uit praktijkdata van SFK<sup>43</sup> blijkt dat in Nederland 80% van de DM2 patiënten die insuline gebruiken tevens metformine gebruikt. Ongeveer 50% van de totale populatie in studie 006 (beide studie-armen) gebruikte geen OAD. Van de insuline+OAD-gebruikers gebruikte 80% metformine als OAD.<sup>30</sup>

Uit studie 006 blijken de volgende gunstige effecten in de behandelarm van dapagliflozine toegevoegd aan insuline (met of zonder OAD's):

- Klinisch relevante afname van het HbA1c en van de FPG. Het verschil in HbA1c waarde ten opzichte van de placebo-arm bedraagt bij 24 weken -0,57 (95% BI -0,73;-0,42). Dit verschil blijft tot 48 weken behouden (verschil -0,54, 95% BI -0,70;-0,38), maar zwakt af na 104 weken. Voor de FPG geldt een verschil van -1,15 mmol/l na 24 weken, dat behouden blijft tot 48 weken. De verschillen zijn statistisch significant en treden zowel in de totale populatie op als in beide strata +/- OAD's.
- Gewichtsreductie, terwijl ophoging van insuline in de placebo-arm tot gewichtstoename leidt. Dit verschil loopt na 104 weken op tot 3,2 kg.
- Stabilisatie van benodigde insuline dosis in de DAPA-arm, terwijl de gemiddelde dagelijkse insuline dosis in de placebo-arm progressief opgehoogd moest worden ter voorkoming van medisch onacceptabele glykemische waarden. Na 24 weken bedraagt het verschil in dagelijks insulinegebruik tussen de placebo- en de DAPA-arm -7,83 IE (95% BI -9,56;-4,09). In het stratum insuline + OAD blijkt dat bij patiënten in de placebo-arm na 104 weken gemiddeld 19,63 IE meer insuline nodig is ten opzichte van de baseline. In de DAPA-arm blijft het insulinegebruik min of meer stabiel, waardoor er 18,51 IE (95% BI -25,45; -12,89) minder insuline nodig is als dapagliflozine wordt toegevoegd aan de behandeling.

De opzet en duur van studie 006 (104 weken) maken een uitspraak over de lange termijn gunstige effecten van dapagliflozine op relevante harde eindpunten niet mogelijk.

### **Discussie.**

Studie 006 is de enige studie waarbij de effecten zijn bestudeerd van dapagliflozine, toegevoegd aan insuline (+/- OAD's), vergeleken met placebo, toegevoegd aan insuline (+/- OAD's) bij DM type 2 patiënten met onvoldoende glykemische controle. Niet duidelijk is of de geïnccludeerde patiënten glykemisch niet instelbaar waren met de standaardbehandeling van insuline in combinatie met metformine (of evt SU-derivaat) in optimale dosering. Intensivering van insuline gedurende 8 weken voorafgaand aan de studie was niet toegestaan. Tijdens studie 006 was insuline-intensivering alleen mogelijk als rescue-medicatie, zowel in de placebo-arm als in de dapagliflozine-arm, maar niet volgens het 'treat-to-target' principe. Studie 006 heeft daardoor niet aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine aan insuline voordelen heeft ten opzichte van insuline in combinatie met metformine (of SU-derivaat) in optimale dosering bij DM type 2 patiënten, die niet adequaat zijn ingesteld op insuline. Evenmin heeft studie 006 aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine een verdere verlaging van HbA1c kan bewerkstelligen bij patiënten bij wie geen optimale bloedglucoseregulatie kan worden bereikt met insuline in combinatie met metformine (of evt SU-derivaat) in optimale dosering. De resultaten van een door de fabrikant uitgevoerde post-hoc analyse op basis van een stratum 'patiënten met constante insulinedosis' zijn niet bruikbaar. De analyse was niet vooraf gepland, waardoor de patiënten niet gerandomiseerd zijn voor OAD-gebruik en insulinedosis en -regime.

Mogelijkerwijs kan toevoeging van dapagliflozine geïndiceerd zijn bij patiënten met frequente en ernstige hypoglykemieën of andere ernstige bijwerkingen voor insuline-intensivering, maar op basis van studie 006 kan hier geen uitspraak over worden gedaan.

Daarnaast zijn lange termijn gegevens over de effecten op vermindering van micro- en macrovasculaire complicaties van DM2 en de verhoging van de levensverwachting noodzakelijk om een uitspraak te kunnen doen over de plaats van dapagliflozine in de behandeling van DM2. Voor metformine, SU-derivaten en insuline zijn inmiddels lange termijn data op harde eindpunten bekend.<sup>2</sup>

### **Conclusie.**

In een placebogecontroleerde studie is aangetoond dat door toevoeging van dapagliflozine aan insuline (al dan niet gecombineerd met metformine en/of andere OAD's) een stabilisatie van de insulinedosering kan worden bereikt. Met deze studie is niet aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine tot een adequate regulatie van de bloedsuikerspiegel kan leiden bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn

op insuline gecombineerd met metformine (plus evt. SU-derivaat). Evenmin is aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine een verdere verlaging van het HbA1c kan bewerkstelligen bij patiënten bij wie geen adequate bloedglucoseregulatie kan worden bereikt met insuline gecombineerd met metformine (of evt. SU-derivaat) in optimale doseringen. Voor dapagliflozine ontbreken, in tegenstelling tot metformine, SU-derivaten en insuline, gegevens over effecten op het voorkomen van complicaties van diabetes mellitus type 2 op de lange termijn.

### 3.b. Ongunstige effecten

**Tabel 11** geeft een overzicht van de bijwerkingen zoals vastgesteld op basis van de verschillende placebogecontroleerde klinische studies met dapagliflozine. Geen enkele bijwerking werd dosisafhankelijk bevonden.

**Tabel 11. Ongunstige effecten van dapagliflozine, insuline, pioglitazon en sitagliptine**

	<i>dapagliflozine</i> <sup>42</sup>	<i>intensivering insuline</i> <sup>44</sup>	<i>SU-derivaten</i> <sup>2</sup>	<i>pioglitazon</i> <sup>45</sup>	<i>sitagliptine</i> <sup>46</sup>
Meest frequent	Vaak (1-10%): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties</li> <li>- Urineweginfectie</li> <li>- Rugpijn</li> <li>- Dys –en polyurie</li> <li>- Verhoogd hematocriet</li> </ul>	Vaak (1-10%): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lipohypertrofie</li> <li>- Reacties op de injectieplaats</li> </ul>	Vaak (1-10%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglykemie</li> </ul>	Vaak (1-10%): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Botfracturen bij vrouwen</li> <li>- Dosisgerelateerde gewichtstoename</li> <li>- Visusstoornissen</li> <li>- Bovenste luchtweginfectie</li> <li>- Hypo-asthenie</li> </ul>	Vaak (1-10%): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nasofaryngitis</li> <li>- Bovenste luchtweg-infectie</li> </ul>
	Zeer vaak (≥ 1/10): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline)</li> </ul>	Zeer vaak (≥ 1/10): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglykemie</li> </ul>			
Ernstig	Geen	Ernstige hypoglykemie	Afwijkingen bloedbeeld	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vochtretentie en hartfalen</li> <li>- Blaaskanker</li> <li>- Botfracturen</li> </ul>	Geen

#### *Intensiveren insulinentherapie*

Intensiveren van de insulinentherapie betekent een ophoging van de dosis, soms ook gepaard met een ander regime van toediening, waarbij de insuline over meerdere giften per dag verdeeld moet worden. Intensivering van insulinentherapie kan een groter risico op het optreden van hypoglykemieën geven. Zonder aanpassingen in dieet of leefstijl kan een hogere dosis insuline leiden tot gewichtstoename van (1,3 – 1,8 kg gewichtstoename bij verhoging van 20 IE/dag).<sup>30</sup> Verhoging van de insulinedosis kan gepaard gaan met insulineresistentie waardoor de insulinedosis verder verhoogd moet worden.

#### *SU-derivaten, pioglitazon en sitagliptine*

De belangrijkste bijwerking van de SU-derivaten is hypoglykemie. Deze complicatie treedt vooral op bij de middelen met een lange werkingsduur, zoals glibenclamide. Andere bijwerkingen van de SU-derivaten zoals maagdarmsstoornissen, huidreacties en afwijkingen van het bloedbeeld komen weinig voor. Deze middelen geven vaak aanleiding tot een gewichtstoename van 2-5 kg.

De bijwerkingen van pioglitazon op cardiovasculair gebied (oedeem en hartfalen) zijn potentieel ernstig. Daarnaast is het risico op fracturen verhoogd bij langdurig gebruik van pioglitazon en is gebruik van pioglitazon in verband gebracht met meer kans op blaaskanker. Behandeling met pioglitazon leidt tot gewichtstoename die deels kan worden toegeschreven aan de water- en zoutretentie, maar ook aan de toegenomen vetdeposities.

Het bijwerkingenpatroon van sitagliptine (en van de DPP-4 remmers in hun algemeenheid) is mild van aard met als voornaamste bijwerkingen nasofaryngitis en bovenste luchtweginfecties. Behandeling met sitagliptine leidt niet tot gewichtstoename. Zeer recent (april 2013) heeft de FDA een onderzoek aangekondigd naar mogelijke pancreastoxiciteit van incretinemimetica (waaronder DPP-4 remmers).

Aanleiding vormden ongepubliceerde gegevens die een verband suggereren tussen toegenomen risico op

pancreatitis en cellulaire veranderingen gerelateerd aan metaplasie van pancreasleider bij DM type 2 patiënten behandeld met incretinemimetica.

Dapagliflozine en sitagliptine hebben over het algemeen een milder bijwerkingenprofiel dan pioglitazon en SU-derivaten. Van pioglitazon zijn potentieel ernstige bijwerkingen bekend.

De afwezigheid van ernstige bijwerkingen van DPP-4 remmers en van dapagliflozine bij langdurig gebruik is echter nog niet bewezen. Ten gevolge van het andere werkingsmechanisme van dapagliflozine verschillen de bijwerkingen die optreden van de bijwerkingen die bij pioglitazon of sitagliptine optreden.

### **Evidentie.**

De ongunstige effecten van dapagliflozine zijn bepaald op basis van een vooraf gespecificeerde, gepoolde analyse van 12 placebogecontroleerde studies. De totale incidentie van bijwerkingen bij dapagliflozine 10 mg was vergelijkbaar met placebo. Vergelijkbare aantallen patiënten stopten vroegtijdig met de behandeling in de dapagliflozine 10 mg groep (3,2%) als in de placebo groep (2,5%). De meeste gevallen van vroegtijdig stoppen hielden verband met verhoogd bloedcreatinine (0,4%) en urineweginfecties (0,3%), misselijkheid (0,2%), duizeligheid (0,2%) en huiduitslag (0,2%).

De meest voorkomende, gerapporteerde bijwerking was hypoglykemie; deze was afhankelijk van het type achtergrondtherapie dat in de studie werd gebruikt. De frequentie van milde episodes van hypoglykemie was vergelijkbaar voor de verschillende behandelgroepen, inclusief placebo.<sup>47 48 49 41</sup>

Een uitzondering hierop zijn de studies met add-on sulfonylureum (SU) en add-on insuliner therapie. In de add-on combinatiestudie met insuline werden vaker milde hypoglykemieën gemeld in de DAPA-arm (42,3 – 51,5%) dan in de placebo-arm (35,0%). Het percentage patiënten met een ernstige hypoglykemie bedroeg 0,5 – 1% in de DAPA-arm versus 0,5% in de placebo-arm.<sup>30</sup>

In het klinisch onderzoeksprogramma werd zowel voor urineweginfecties als voor genitale infecties een brede lijst MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) termen gebruikt om alle 'events' te kunnen identificeren die kunnen wijzen op dit type infecties.

#### *Vulvovaginitis, balanitis en gelijksoortige genitale infecties*

Vulvovaginitis, balanitis en soortgelijke genitale infecties werden gemeld bij 4,8% en 0,9% van de proefpersonen die resp. dapagliflozine 10 mg en placebo kregen. De meeste gevallen van infectie konden goed worden behandeld met een initiële kuur van de standaardbehandeling. De infecties leidden zelden tot studie-uitval en kwamen vaker voor bij vrouwen (9,7% voor dapagliflozine en 3,4% voor placebo). Personen met een voorgeschiedenis hadden een grotere kans om een terugkerende infectie te krijgen.

#### *Urineweginfecties*

De uitscheiding van glucose via de urine kan gepaard gaan met een verhoogd risico op urineweginfecties. Vermoedens van urineweginfecties werden vaker gerapporteerd voor dapagliflozine 10 mg dan voor placebo (resp. 4,3% versus 3,7%). De meeste gevallen van infectie konden goed worden behandeld met een initiële kuur van de standaardbehandeling. Infecties kwamen vaker voor bij vrouwen en patiënten met een voorgeschiedenis.

#### *Borst-, prostaat- en blaaskanker*

Hoewel de overall data over de incidentie-distributie per tumortype geen toegenomen risico suggereren was de frequentie van borst-, blaas- en prostaatkanker licht verhoogd, maar niet statistisch significant. EMA heeft een nadere analyse uitgevoerd naar de relatie tussen de toename en dapagliflozinegebruik. Na de analyse van de gegevens over borstkanker stelt EMA dat een causale relatie onwaarschijnlijk is, evenmin tussen prostaatkanker en dapagliflozinegebruik.<sup>41</sup> EMA heeft ook gekeken naar de relatie met blaaskanker. Aanleiding hiervoor is bezorgdheid over een mogelijk mechanistisch verband tussen blaaskanker en toename van urineweginfecties door verhoogde glucoseconcentratie in de urine ten gevolge van gebruik van dapagliflozine. EMA stelt dat een mogelijke rol van dapagliflozine geïnduceerde glucosurie en bevordering van blaaskanker onduidelijk is, maar komt na verder onderzoek vooralsnog tot de conclusie dat er geen wetenschappelijke verklaring is voor een mogelijk verband. Voorwaarde bij de marktautorisatie door de EMA is dat de registratiehouder in postautorisatie-studies nader onderzoek doet naar een mogelijke toename van deze kankers bij gebruikers van dapagliflozine.

### **Conclusie.**

De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die zijn behandeld met dapagliflozine was vergelijkbaar met placebo. Het bijwerkingenprofiel van dapagliflozine wordt gekenmerkt door een verhoogde incidentie van genitale infecties en urineweginfecties. Het werkingsmechanisme van dapagliflozine geeft geen aanleiding tot het optreden van hypoglykemie, maar bij combinatie van

dapagliflozine met insuline of een SU-derivaat, geneesmiddelen die hypoglykemie kunnen veroorzaken, wordt een toename gezien in het risico op hypoglykemieën. Er is onduidelijkheid over een licht verhoogde incidentie van borst-, blaas- en prostaatkanker in de studiepopulaties. Een causale relatie met dapagliflozine lijkt onwaarschijnlijk, maar in postautorisatiestudies heeft EMA verder onderzoek naar dit risico vereist.

### 3.c.1 Ervaring

In klinische onderzoeken werden 3.939 patiënten met dapagliflozine behandeld. Tien studies hadden een behandelperiode met een duur van 24 weken, 5 met langdurende verlengingen tussen de 24 en 78 weken (tot aan een totale studieduur van 102 weken) en één studie duurde 52 weken. De resultaten van een verlenging van een studie tot 204 weken (4 jaar) zijn in de vorm van een abstract gepubliceerd. De ervaring met dapagliflozine is vooralsnog beperkt.

**Tabel 12. Ervaring met dapagliflozine en vergeleken behandelingen\***

	<i>dapagliflozine</i>	<i>intensivering insuline</i>	<i>SU- derivaten</i>	<i>pioglitazon</i>	<i>sitagliptine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet- chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X				
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren					Introductie 2007
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X	X	X	

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

### Conclusie.

De ervaring met dapagliflozine is beperkt. De ervaring met insuline, SU-derivaten en pioglitazon is ruim. Deze producten zijn langer dan 10 jaar op de markt. Sitagliptine kwam in 2007 beschikbaar. De ervaring met dit product is voldoende.

### 3.c.2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties*: Voor dapagliflozine, sitagliptine en insuline gelden geen belangrijke contra-indicaties. Voor SU-derivaten vormen ernstige lever- of nierfunctiestoornis (uitgezonderd gliclazide) een contra-indicatie. Het gebruik van pioglitazon kent uitgebreide contra-indicaties: actueel of doorgemaakt hartfalen, blaaskanker (in de anamnese, gestoorde leverfunctie (bv. ALAT > 2,5× ULN) en diabetische ketoacidose. Daarnaast geeft pioglitazon verhoogde insulinesensitiviteit, waardoor patiënten hoger risico lopen op dosisgerelateerde hypoglykemie. Tot slot dienen voorschrijvers alert te zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem tijdens pioglitazongebruik.

*Specifieke groepen*: Omdat dapagliflozine uitscheiding van glucose via de nieren bevordert, wordt het gebruik niet aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of end-stage nierfalen (ESRD). Ook voor sitagliptine geldt dat de aanwezigheid van nierinsufficiëntie de toepasbaarheid van het geneesmiddel beperkt. Bij gebruik van dapagliflozine door ouderen dient de nierfunctie en het risico op volumedepletie in overweging te worden genomen. De therapeutische ervaring bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt. In de SmPC wordt de start van de behandeling met dapagliflozine in deze populatie niet aanbevolen.<sup>42</sup>

*Interacties*: dapagliflozine kan gecombineerd worden met andere bloedglucoseverlagende middelen waaronder SU-derivaten, metformine en insuline. Omdat pioglitazon in verband is gebracht met meer kans op blaaskanker, wordt combinatie van dapagliflozine met pioglitazon afgeraden. Tevens wordt gelijktijdig gebruik van lisdiuretica afgeraden in verband met risico op dehydratie en hypotensie.

*Waarschuwingen en voorzorgen*: in verband met risico op dehydratie en hypotensie wordt dapagliflozine afgeraden voor patiënten met cardiovasculaire ziekten en risico op hypotensie. Dapagliflozine wordt verder afgeraden bij patiënten die lisdiuretica gebruiken of volumedepletie hebben ten gevolge van een gastro-intestinale aandoening.

Doordat de uitscheiding van glucose via de urine plaatsvindt, kan gebruik van dapagliflozine gepaard gaan met een verhoogd risico op urineweginfecties. Tijdens de behandeling van pyelonefritis of urosepsis moet overwogen worden om tijdelijk te stoppen met dapagliflozine. Voor dapagliflozine zijn er op dit moment geen aanwijzingen dat gebruik geassocieerd is met een verhoogd risico op CV events zoals voor pioglitazon geldt.

### Conclusie.

De toepasbaarheid van dapagliflozine is breed en vergelijkbaar met insuline. De toepasbaarheid is groter dan die van pioglitazon, maar kleiner dan die van sitagliptine.

### 3.c.3 Gebruiksgemak

**Tabel 13. Gebruiksgemak van dapagliflozine en vergeleken behandelingen**

	<i>dapagliflozine</i>	<i>intensivering insuline</i>	<i>SU-derivaten</i>	<i>pioglitazon</i>	<i>sitagliptine</i>
toedieningswijze	Oraal	Subcutaan	Oraal	Oraal	Oraal
toedieningsfrequentie	Eenmaal daags	Bij intensivering meermalen daags	Een- tot tweemaal daags	Eenmaal daags	Eenmaal daags

Dapagliflozine kan eenmaal daags worden ingenomen op een willekeurig tijdstip van de dag, onafhankelijk van voedselinname. De aanbevolen dosis is 10 mg eenmaal daags bij monotherapie en bij add-on combinatietherapie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline.<sup>42</sup>

Insuline wordt subcutaan toegediend. De patiënt krijgt uitleg en instructie voor zelfcontrole en kan aan de hand van de zelfcontrole de insulinedosering zelf of in overleg met verpleegkundige of arts zo nodig aanpassen.<sup>44</sup> Bij intensivering van insulinetherapie vindt meestal overschakeling plaats naar een complexer regime met meermaal daags toediening van insuline.<sup>1</sup>

SU-derivaten worden een- tot tweemaal daags oraal ingenomen, kort vóór of tijdens het ontbijt of avondmaaltijd. Pioglitazon wordt eenmaal daags oraal met of zonder voedsel ingenomen, te beginnen 15 of 30 mg pioglitazon. De dosis kan stapsgewijs worden verhoogd tot eenmaal daags 45 mg.<sup>45</sup> De dosis van sitagliptine is 100 mg eenmaal daags, in te nemen met of zonder voedsel.<sup>46</sup>

### Discussie.

Het verschil tussen eenmaal daags orale toediening bij dapagliflozine en andere OAD's enerzijds en (meermaals) subcutane toediening bij insuline is een relevant verschil. Deze beoordeling betreft dapagliflozine in tweevoudige combinatietherapie met metformine of met insuline. Bij combinatietherapie van dapagliflozine en insuline biedt de orale toediening van dapagliflozine geen voordelen in termen van gebruiksgemak. Het gaat om toevoeging aan insuline en geen vervanging.

### Conclusie.

Er is geen verschil in gebruiksgemak tussen dapagliflozine, pioglitazon, sitagliptine en SU-derivaten in tweevoudige orale combinatie met metformine. De toediening van alle geneesmiddelen is oraal. Bij toevoeging van orale dapagliflozine aan subcutaan toegediende insuline heeft de toedieningsvorm van dapagliflozine geen voordelen omdat insulinetherapie gehandhaafd blijft.

### 3.d. Eindconclusie therapeutische waarde

#### Add-on therapie in combinatie met metformine

Uit een placebogecontroleerde studie blijkt dat toevoeging van dapagliflozine aan metformine in tweevoudige therapie bijdraagt aan een klinische relevante verbetering van de bloedglucose-regulatie (daling van 0,5% van HbA1c en daling van de nuchtere bloedglucosewaarde) bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op optimaal gedoseerde metformine monotherapie. Op basis van een direct vergelijkende non-inferioriteitsstudie en indirecte vergelijkingen is de daling van het HbA1c die kan worden bereikt door toevoeging van dapagliflozine aan metformine vergelijkbaar met de daling die bereikt wordt met toevoeging van een SU-derivaat, pioglitazon of sitagliptine (DPP-4 remmer) aan metformine. Toevoeging van dapagliflozine aan metformine leidt tot gewichtsdaling van 2-3 kg terwijl toevoeging van een SU-derivaat gepaard gaat met een gewichtstoename in dezelfde orde van grootte. Het bijwerkingenprofiel van dapagliflozine wordt gekenmerkt door een verhoogde incidentie van genitale infecties en urineweginfecties en is qua ernst vergelijkbaar met sitagliptine. De veiligheid van dapagliflozine bij langdurig gebruik is, evenmin als voor DPP-4 remmers, niet vastgesteld.

Voor dapagliflozine ontbreken, in tegenstelling tot metformine en de SU-derivaten, gegevens over effecten op het voorkomen van complicaties van DM type 2 op de lange termijn.

Bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 heeft dapagliflozine, toegevoegd aan metformine in tweevoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als pioglitazon of sitagliptine.

#### **Add-on therapie in combinatie met insuline**

In een placebogecontroleerde studie is aangetoond dat door toevoeging van dapagliflozine aan insuline (al dan niet gecombineerd met metformine en/of andere OAD's) een stabilisatie van de insulinedosering kan worden bereikt. Met deze studie is niet aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine tot een adequate regulatie van de bloedsuikerspiegel kan leiden bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op insuline gecombineerd met metformine (plus evt. SU-derivaat). Evenmin is aangetoond dat toevoeging van dapagliflozine een verdere verlaging van het HbA1c kan bewerkstelligen bij patiënten bij wie geen adequate bloedglucoseregulatie kan worden bereikt met insuline gecombineerd met metformine (of evt. SU-derivaat) in optimale doseringen. Voor dapagliflozine ontbreken, in tegenstelling tot insuline, gegevens over effecten op het voorkomen van complicaties van DM type 2 op de lange termijn. Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft dapagliflozine, toegevoegd aan insuline (al dan niet gecombineerd met orale bloedglucoseverlagende middelen), een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling van insuline in combinatie met metformine (evt. sulfonyleureumderivaat) in optimale doseringen.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR**

### **4.a. Claim van de fabrikant**

De fabrikant van dapagliflozine ziet een plaats voor dapagliflozine in het verzekerde pakket voor de volgende toepassingen:

1. dapagliflozine als add-on therapie in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine, als alternatief voor een SU-derivaat;
2. dapagliflozine als add-on therapie in combinatie met insuline (evt. gecombineerd met metformine).

Voor de eerste indicatie 'add-on therapie in combinatie met metformine (MET)' claimt de fabrikant een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van toevoeging van pioglitazon (TZD) of sitagliptine (DPP-4 remmer) aan MET monotherapie. In al deze gevallen resulteert behandeling in een klinisch relevante verbetering van de bloedglucosespiegel. Dapagliflozine geeft daarnaast een aanzienlijk en aanhoudend gewichtsverlies.

Voor de tweede indicatie 'add-on therapie in combinatie met insuline' claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde van dapagliflozine ten opzichte van intensivering van het insuline regime. De claim van de fabrikant luidt als volgt:

"Bij patiënten die zijn doorverwezen naar de internist en die een basaalbolus insuline regime ontvangen, heeft de toevoeging van dapagliflozine (Forxiga®) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van intensivering van het insuline regime (i.e. ophogen of veranderen van regime). Toevoeging van dapagliflozine zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de glykemische controle, gewichtsverlies, stabilisatie/verlaging van de benodigde insulinedosis en een positief effect op de bloeddruk en kan de vicieuze cirkel van insuline ophoging, (verdere) gewichtstoename en insuline resistentie doorbreken. Dit geldt zowel voor patiënten bij wie insuline-intensivering niet nodig was als voor patiënten die wel insuline-intensivering nodig hadden om een verbetering in glykemische controle te behalen.

Voor de combinatie van DAPA als add-on bij insuline, heeft de fabrikant in tweede instantie, in overleg met de beroepsgroep, de beoogde patiëntendoelgroep ingeperkt:

- patiënten, onder behandeling bij de specialist, die basaalbolus insuline (op een vier-maal-daags-schema) gebruiken, een HbA1c  $\geq 8,0\%$  (64 mmol/mol) hebben en ondanks insuline intensivering (i.e. ophogen of veranderen van regime) binnen 6 maanden niet in staat zijn om een verbetering van 0,5% te behalen en een HbA1c  $\leq 8,0\%$  (64 mmol/mol) te bereiken;
- patiënten bij wie de specialist het niet wenselijk acht om insuline te intensiveren vanwege comorbiditeit, contra-indicaties of het risico op optreden van bijwerkingen.

#### **4.b. Oordeel WAR over de claim van de fabrikant**

Op basis van studies met indirecte vergelijkingen bewerkstelligt toevoeging van dapagliflozine aan metformine een daling van het HbA1c die in dezelfde orde van grootte ligt (0,5%) als de daling die bereikt wordt met toevoeging van pioglitazon of sitagliptine aan metformine. Bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 heeft dapagliflozine, toegevoegd aan metformine in tweevoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als toevoeging van pioglitazon of sitagliptine.

Op basis van de enige beschikbare studie naar dapagliflozine als add-on toegevoegd aan insuline (evt. gecombineerd met metformine) is geen uitspraak mogelijk over de therapeutische waarde van dapagliflozine toegevoegd aan insuline bij patiënten, waarbij ondanks insuline intensivering na 6 maanden geen adequate instelling wordt bereikt of bij wie insuline intensivering niet wenselijk is. Het is niet duidelijk of de patiënten in deze studie optimaal behandeld werden volgens de Nederlandse richtlijnen, zowel met betrekking tot insulineregime als wat betreft aanvullend gebruik van OAD's. De langetermijn effecten van dapagliflozine zijn niet bekend; in tegenstelling tot voor metformine, SU-derivaten en insuline, ontbreken voor dapagliflozine gegevens over effecten op het voorkomen van complicaties van DM type 2 op de lange termijn.



## 5. Literatuur

---

- <sup>1</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>2</sup> College voor zorgverzekeringen, Farmacotherapeutisch Kompas 2013.
- <sup>3</sup> Baan CA, Poos MJJC. Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven, 2011. <http://www.nationaalkompas.nl>.
- <sup>4</sup> [www.dvn.nl/diabetes/incijfers](http://www.dvn.nl/diabetes/incijfers)
- <sup>5</sup> Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025. Preventie en zorg in samenhang. Rapport 260322004, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven, 2009. <http://www.rivm.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> [www.nieuwedidiabeteswaarde.nl](http://www.nieuwedidiabeteswaarde.nl)
- <sup>8</sup> Sluiter AC, van Wijland JJ, Arntzenius AB et al. Landelijke transmurale afspraak Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2012; 55; S1-S12.
- <sup>9</sup> Farmacotherapeutisch rapport pioglitazon. College voor zorgverzekeringen, 2001. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
- <sup>10</sup> Farmacotherapeutisch rapport sitagliptine. College voor zorgverzekeringen, 2007. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
- <sup>11</sup> EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev.1. November 2012.
- <sup>12</sup> Clar C, Gill JA, Court R et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012;2:e001007 doi:10.1136/bmjopen-2012-001007.
- <sup>13</sup> Kaku K, Inoue S, Matsuoka O et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2012 Nov 29.
- <sup>14</sup> Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med. 2013 Feb 20;11:43. doi: 10.1186/1741-7015-11-43.
- <sup>15</sup> Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar;97(3):1020-31.
- <sup>16</sup> Oxford Outcomes. Network-meta-analysis of anti-diabetic agents in type 2 diabetes mellitus: metformin add-on therapy. Final report, 23 November 2011.
- <sup>17</sup> Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE Technology Appraisal Guidance 288. June 2013. <http://guidance.nice.org.uk/TA288>.
- <sup>18</sup> Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010 Jun 26;375(9733):2223-33.
- <sup>19</sup> Final 102-week Clinical Study Report Synopsis (studie 014). A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin alone. 8 oktober 2010.
- <sup>20</sup> Nauck MA, Del PS, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care. 2011;34(9):2015-2022 + supplementary data.
- <sup>21</sup> 104-week Clinical Study Report (studie 004). A 52-week international, multi-centre, randomised, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin therapy alone. Report for the 52-week short-term treatment period plus the 52-week long-term extension period. 27 juli 2011.
- <sup>22</sup> Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. Clin Ther. 2000 Dec;22(12):1395-409.
- <sup>23</sup> Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. Diabetes Metab Res Rev. 2005 Mar-Apr;21(2):167-74.

- 
- <sup>24</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 Dec;29(12):2638-43.
- <sup>25</sup> Raz I, Chen Y, Wu M. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*, 2008;24(2):537-550.
- <sup>26</sup> Scott R, Leoy S, Davies JM. Et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008;10:959-969.
- <sup>27</sup> Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Mar;9(2):194-205.
- <sup>28</sup> Seck T, Nauck M, Sheng D. et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *The International Journal of Clinical Practice*, 2010;64(5):562-576.
- <sup>29</sup> Arechavaleta R, Seck T, Chen Y. et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2011;13:160-168.
- <sup>30</sup> Wilding JP, Woo V, Soler NG et al: Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomised trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 20;156(6):405-15.
- <sup>31</sup> Final 104-week Clinical Study Report Synopsis (studie 006). A 24-week international, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on insulin. Report for the 24-week short-term treatment period plus 24-week longterm extension period I and 56-week long-term extension period II. 3 augustus 2011.
- <sup>32</sup> Kasichayanula S, Liu X, Benito MP et al. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Aug;13(8):770-3.
- <sup>33</sup> Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Apr;13(4):357-65.
- <sup>34</sup> Kasichayanula S, Liu X, Benito MP et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism, and efficacy in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Dec 4.
- <sup>35</sup> Wilding JP, Norwood P, T'joen C et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1656-62.
- <sup>36</sup> List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):650-7.
- <sup>37</sup> Zhang L, Feng Y, List J et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Jun;12(6):510-6.
- <sup>38</sup> Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B; PROactive investigators. Long-term glycaemic effects of pioglitazone compared with placebo as add-on treatment to metformin or sulphonylurea monotherapy in PROactive (PROactive 18). *Diabet Med*. 2009 Dec;26(12):1242-9.
- <sup>39</sup> Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycaemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 May;85(5):513-9.
- <sup>40</sup> Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 May;85(5):520-6.
- <sup>41</sup> EPAR dapagliflozine (Forxiga®). EMA. 2012.
- <sup>42</sup> SmPC dapagliflozine (Forxiga®). EMA. 2012.
- <sup>43</sup> Stichting Farmaceutische Kengetallen. Orale antidiabetica in tien jaar verdubbeld. *Pharmaceutisch Weekblad* 2010 Sep 30;145: 39-40.
- <sup>44</sup> SmPC NPH insuline (Humuline®). EMA. 2012.
- <sup>45</sup> SmPC pioglitazon (Actos®). EMA. 2012.
- <sup>46</sup> SmPC sitagliptine (Januvia®). EMA. 2012.

---

<sup>47</sup> Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozine monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2217-24.

<sup>48</sup> Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012 May;66(5):446-56.

<sup>49</sup> 24-week Clinical Study Report Synopsis (studie 032). A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin as monotherapy in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with diet and exercise. 24 juni 2010.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 26 augustus 2013.*

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

## Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

### Kosten

#### Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>dapagliflozine 10 mg</i> <i>[Forxiga®]</i>	<i>pioglitazon 30 mg</i> <i>[Actos®]</i>	<i>sitagliptine 100 mg</i> <i>[Januvia®]</i>
prijs* voor 30 tabletten	<b>€ 50,70</b>		
kosten per 28 dagen	<b>€ 47,32</b>	<b>€ 1,47 - € 33,04</b>	<b>€ 39,39 - € 39,95</b>

\*Bron: Z-index. [april 2013]

**Voorlopig FK-advies:** [zie kompas]

#### Voorstel:

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 met metformine alleen kan een kortwerkend sulfonylureumderivaat (tolbutamide) worden toegevoegd. Toevoeging van dapagliflozine aan metformine in tweevoudige therapie kan, evenals toevoeging van pioglitazon of een DPP-4 remmer, een alternatief zijn indien de sulfonylureumderivaten vanwege contra-indicaties of intolerantie niet kunnen worden toegepast. Hierbij dient te worden opgemerkt dat voor dapagliflozine, een afname van diabetische complicaties niet is aangetoond en gegevens ontbreken over de veiligheid bij langdurig gebruik.

De combinatie van dapagliflozine met insuline (en/of orale bloedglucoseverlagende middelen) heeft niet de voorkeur, omdat niet is aangetoond dat hiermee een adequate bloedglucoseregulatie kan worden bereikt of dat hiermee diabetische complicaties worden voorkomen. De voorkeur blijft uitgaan naar de combinatie van metformine en in tweede instantie sulfonylureumderivaten (al dan niet in combinatie) met insuline.

Dapagliflozine is voor de indicatie 'monotherapie' nog niet beoordeeld.

## **Kostenconsequentieraming van opname van dapagliflozine (Forxiga®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem**

### **1. Inleiding**

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget die ontstaan als dapagliflozine (Forxiga®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Dapagliflozine (Forxiga®) is geregistreerd voor toepassing bij volwassen diabetes mellitus type 2 (DM2) patiënten, om de bloedglucoseregulatie te verbeteren, te gebruiken in monotherapie en in combinatie met orale antidiabetica en/of insuline, wanneer deze behandeling, in combinatie met dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft<sup>1</sup>. De aanvrager vraagt vergoeding aan voor twee mogelijke combinaties met dapagliflozine:

1. Dapagliflozine (DAPA) in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine (MET), als alternatief voor een SU-derivaat (SU).
2. DAPA toegevoegd aan insuline (evt. gecombineerd met MET).

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft vastgesteld dat:

1. DAPA toegevoegd aan MET in tweevoudige orale combinatietherapie een gelijke therapeutische waarde heeft bij behandeling van patiënten met DM2 ten opzichte van toevoeging van pioglitazon (een thiazolidinedione, of TZD) of sitagliptine (een DPP-4 remmer) aan MET.
2. DAPA, toegevoegd aan insuline in tweevoudige combinatietherapie, heeft bij de behandeling van patiënten met DM2 een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo.

Dit betekent dat bij deze kostenconsequentieraming (KCR) slechts de kosten gemoeid met de eerste combinatie, namelijk DAPA in tweevoudige orale combinatietherapie met MET, na een SU, worden meegenomen. Aangezien er gelijke therapeutische waarde is toegekend ten opzichte van TZDs en DPP-4 remmers maar clustering niet mogelijk is, is plaatsing van DAPA op lijst 1B van het GVS nog steeds aan de orde. Door het toekennen van gelijke waarde mag deze toevoeging van DAPA echter niet leiden tot meerkosten.

### **2. Uitgangspunten**

#### *Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor DAPA*

Uit cijfers van het GIP blijkt dat in Nederland in 2011 591.540 DM2 patiënten behandeld werden met metformine (MET).<sup>2</sup> Voor patiënten op monotherapie wordt in de NHG standaard geadviseerd – als ophogen van de dosering niet meer mogelijk is – over te gaan op een combinatie van orale therapieën (OAD)<sup>3</sup>. De voorkeur gaat uit naar de combinatie MET + sulfonyleureumderivaat (SU). Als SU niet gebruikt kan worden, kan gekozen worden voor een combinatie met een andere OAD zoals een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) remmer of een thiazolidinedion (TZD) (wat in de praktijk alleen pioglitazon is). Er wordt aangenomen dat deze patiënten in aanmerking komen voor substitutie van DPP-4 remmers of TZD met DAPA.

Gebaseerd op GIP cijfers van 2011 blijkt dat er 34.627 patiënten een DPP-4 remmer (vildagliptine, sitagliptine of saxagliptine) krijgen en 19.831 patiënten TZD (pioglitazon). Een deel van deze patiënten gebruikt ook combinatiepillen, met een TZD of DPP-4 remmer. Uitgaande van de aanname dat het uitsluitend om combinatiepillen met MET gaat, komt daarmee het aantal patiënten dat een andere combinatie behandeling van OADs ontvangt dan MET + SU uit op 54.458 in 2011.

De aanvrager schat dat dit aantal jaarlijks stijgt met 10%. Dit lijkt een te lage schatting. Zoals te zien in tabel 1 was in 2009 deze stijging 20% tov 2008, in 2010 was dit 43% tov van 2009 en in 2011 was de groei 14% tov 2010. Daarom wordt er aangenomen dat in de jaren na 2011

deze groep elk jaar met minimaal 15% stijgt. Ook staat in tabel 1 een schatting van het aantal nieuwe patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor DAPA behandeling in 2012-2015.

Verder is er uit twee Nederlandse onderzoeken bij in totaal ruim 17.000 patiënten met DM2 die een of meerdere OAD's gebruiken gebleken dat ongeveer 1/3 van de patiënten geen goede controle heeft over de bloedglucosespiegels ( $HbA1c \geq 7\%$ ).<sup>4,5</sup> Indien een slecht gecontroleerde patiënt reeds een combinatie van OADs gebruikt, kan het wenselijk worden geacht insuline therapie uit te stellen door de ene OAD te substitueren (switchen) voor een andere OAD met een ander werkingsmechanisme.<sup>3</sup> Dit werd ook door een door de aanvrager geraadpleegd expert panel aangegeven. Er is aangenomen dat deze groep switchers 33% van het totaal aantal patiënten op MET + TZD/DPP-4 remmers of DAPA is. Dit is een extra groep patiënten in aanmerking voor DAPA behandeling, zoals aangegeven in tabel 1.

**Tabel 1: Schatting van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met DAPA**

	2009	2010	2011	2012*	2013*	2014*	2015*
Totaal MET + TZD / DPP-4 / DAPA <sup>2</sup>	33315	47676	54458	62627	72021	82824	95247
% tov vorig jaar	120%	143%	114%	115%	115%	115%	115%
Aantal nieuwe patiënten	5623	14361	6782	8169	9394	10803	12424
Aantal switchers	11105	15892	18153	20876	24007	27608	31749

\*schatting dat totale groep jaarlijks met 15% groeit, gebaseerd op data uit GIP-databank

Een andere groep patiënten waarmee rekening moet worden gehouden is patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met een creatinineklaring < 60 ml/min of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). In de SmPC wordt DAPA niet aanbevolen aan deze groep.<sup>1</sup> Tevens wordt het gebruik bij een leeftijd boven de 75 jaar niet aanbevolen. Omdat patiënten met een slechtere nierfunctie vaak de oudere patiënt betreft is dit als een groep beschouwd.<sup>1</sup> Data uit de UK laten een prevalentie van 27,5% zien voor DM2 patiënten met een matige tot slechte nierfunctie (creatinine klaring < 60 ml/min).<sup>6</sup> Aangenomen wordt dat deze prevalentie ook geldt voor de Nederlandse DM2 patiëntenpopulatie.

Tabel 2 vat bovenstaande aannames samen en maakt een schatting van het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met DAPA in 2013, 2014 en 2015.

**Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met DM2 dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met dapagliflozine**

% patiënten	2013	2014	2015	
Totaal aantal patiënten op DPP-4 of TZD combinatietherapie <sup>2</sup>	72.021	82.824	95.247	
Nieuwe patiënten <sup>2</sup>	+ 15% jaarlijks	9.394	10.803	12.424
Switch van DPP-4, TZD combinatietherapie <sup>4,5</sup>	33% van totaal	24.007	27.608	31.749
Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie <sup>6</sup>	27% van nieuw + switch	-9.018	-10.371	-11.927
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor dapagliflozine in aanmerking komt	<b>24.383</b>	<b>28.040</b>	<b>32.246</b>	

#### Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering voor dapagliflozine is 10 mg eenmaal daags met een AIP van €1,47/dosering. Er wordt uit gegaan van 100% therapietrouw en dus is de duur van gebruik 365 dagen per jaar. De aanvrager voegt 4 voorschriften per jaar á €7,50 (receptregelvergoeding) toe in haar berekening maar die is sinds 2012 afgeschaft en daarom niet toegepast in de berekeningen.

**Tabel 3: Jaarlijkse kosten per patiënt voor toepassing van dapagliflozine inclusief MET**

Inkoopkosten dapagliflozine (DDD.)	€ 1,47
Inkoopkosten metformine (DDD)	€ 0,22
Aantal doseringen per jaar	365
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€ 617</b>

*Off-label gebruik*

Off-label gebruik wordt niet verwacht gezien de specifieke omschrijving van de patiëntenpopulatie.

*Substitutie en meerkosten*

Indien DAPA zal worden ingezet in DM2 patiënten zal substitutie plaatsvinden van TZD of DPP-4 remmers. Tabel 4 laat de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt voor deze middelen zien, berekend met data zoals te vinden in de GIP databank<sup>2</sup>. Bij deze berekening zijn de kosten voor MET meegenomen omdat sommige producten ook verkrijgbaar zijn als combinatiepil met MET. In de derde kolom is de prijs berekend met de aanname dat patiënten 365 dagen de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid (DDD) van de middelen gebruiken, zoals ook de kosten voor DAPA in tabel 3 zijn berekend. In de vierde kolom is de DDD van MET (€ 0,22) waar nodig toegevoegd. De laatste kolom laat de totale jaarlijkse behandelkosten zien per patiënt. Dik gedrukt staan de gewogen gemiddelde kosten per soort behandeling (gebaseerd op het aantal behandelde patiënten in 2011 volgens het GIP). Hieruit blijken de geschatte jaarlijkse kosten voor TZD €594 en voor DPP-4 remmers €635. De gewogen gemiddelde medicatiekosten van alle patiënten die in 2011 TZD of DPP-4 remmers kregen komt op €620. De geschatte jaarlijkse kosten voor DAPA zijn met €617 iets lager. Deze data laten zien dat substitutie met DAPA van overige OADs (TZD en DPP-4 remmers) ongeveer kostenneutraal zal zijn, aangenomen dat er geen meerkosten zullen zijn met betrekking tot bijwerkingen.

**Tabel 4: Aantal patiënten en Jaarlijkse kosten met alternatieve OADs**

	Marktaandeel	Prijs / DDD	DDD MET	Totaal	Behandelkosten / patiënt /jaar*
Dapagliflozine	nvt	€ 1,47	€ 0,22	€ 1,69	<b>€ 617</b>
<b>TZD</b>	<b>36%</b>				<b>€ 594**</b>
Pioglitazon+MET	2%	€ 1,48		€ 1,48	€ 540
Pioglitazon	98%	€ 1,41	€ 0,22	€ 1,63	€ 595
<b>DPP-4 remmers</b>	<b>64%</b>				<b>€ 635**</b>
Vildagliptine+MET	13%	€ 1,60		€ 1,60	€ 584
Vildagliptine	51%	€ 1,57	€ 0,22	€ 1,79	€ 653
Sitagliptine+MET	11%	€ 1,54		€ 1,54	€ 562
Sitagliptine	17%	€ 1,60	€ 0,22	€ 1,82	€ 664
Saxagliptine	7%	€ 1,56	€ 0,22	€ 1,78	€ 650
<b>TZD+DPP-4</b>	<b>100%</b>				<b>€ 620**</b>

\* Berekend met 2011 data uitgaande van 365 DDD/jaar. \*\* Gewogen gemiddelden nav het totaal aantal behandelde patiënten in 2011

*Marktpenetratie*

De aanvrager verwacht een bescheiden marktpenetratie van 1% in het eerste jaar tot 4,5% in het derde jaar. Deze schatting lijkt laag. Wanneer in de GIP databank gekeken wordt naar de marktpenetratie van de TZDs en DPP-4 remmers die sinds 2007 op de markt zijn gekomen blijkt deze in het eerste jaar tenminste 3% te zijn en groeide deze op één uitzondering na tot boven de 10%. Wel lijken de marktaandelen af te vlakken na een aantal jaar. Daarom wordt met de volgende schatting van de marktpenetratie van DAPA gerekend: 4% in 2013, 8% in 2014, en 10% in 2015.

**3. Kostenconsequentieraming**

In Tabel 5 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer dapagliflozine aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie DM2.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 5: Raming van de geneesmiddelenkosten voor DAPA aan het behandelarsenaal voor DM 2**

Jaar	Markt penetratie	Totaal aantal patiënten	Aantal patiënten op DAPA	Totale kosten /jaar DAPA
2013	4%	12.191*	488	€ 300.809
2014	8%	28.040	2243	€ 1.383.721
2015	10%	32.246	3225	€ 1.989.099

\*Uitgaande van vergoeding halverwege 2013

Indien rekening gehouden wordt met substitutie zal DAPA vermoedelijk geen meerkosten met zich meebrengen indien toegelaten tot bijlage 1B van het GVS. De hoogte van deze meerkosten hangt af van de substitutie van TZD of DPP-4 remmers. Indien uitgegaan wordt van de jaarlijkse kosten per patiënt zoals weergegeven in tabellen 3 en 4 (berekend met kosten per DDD uit de GIP databank) zal toevoeging van DAPA op bijlage 1B van het GVS in 2015 na aftrek van substitutie gepaard gaan met een kostenbesparing van €9.675 (tabel 6). Indien er ook rekening gehouden wordt met kosten gerelateerd aan behandeling van bijwerkingen (zoals berekend in een scenarioanalyse in de KMA die is gedaan voor deze vergoedingsaanvraag) dan zal de kostenbesparing groter zijn (€38.700). Van belang is wel dat VWS de bijlage 2 voorwaarden zodanig formuleert dat gebruik buiten het door CVZ acceptabel geachte indicatiegebied niet voorkomt.

**Tabel 6: Raming van de meerkosten in 2015 door toevoegen van DAPA aan lijst 1B van het GVS inclusief substitutie**

#patiënten op DAPA in 2015	Meerkosten bepaald met	Meerkosten / patiënt / Jaar	Schatting Meerkosten in 2015
3225	Base case KMA: gewogen gemiddelde	- € 3	- € 9.675
3225	Scenario 1 KMA: gewogen gemiddelde incl kosten bijwerkingen en testen	- € 12	- € 38.700

#### 4. Conclusies

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 15% in het aantal potentiële gebruikers en een geschatte marktpenetratie van 10% binnen 3 jaar zal opname van dapagliflozine (Forxiga®) voor behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 op bijlage 1B van het GVS gepaard gaan met kostenbesparing ten laste van het farmaciebudget. De verwachte totale kosten voor DAPA in 2015 zullen op basis van bovenstaande aannames ongeveer €2 miljoen bedragen. Wanneer rekening gehouden wordt met substitutie zal de kostenbesparing voor het farmaciebudget in 2015 tussen €9.675 en €38.700 liggen.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 26 augustus 2013*

#### 5. Referenties

<sup>1</sup> SmPC dapagliflozine

<sup>2</sup> [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl) geraadpleegd in juni 2013

<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> Logtenberg SJJ et al. Intensification of therapy and no increase in body mass index with longer disease duration in type 2 diabetes mellitus (ZODIAC-5). Fam Pract. 2007;24(6):529-31.

<sup>5</sup> Voorham J, Haaijer-Ruskamp FM, Van der Meer K et al. Identifying targets to improve treatment in type 2 diabetes; the Groningen Initiative to aNalyze Type 2 diabetes Treatment (GIANTT) observational study. Pharmacoepidemiol. And Drug Safety 2010;19: 1078-1086.

<sup>6</sup> Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrol Dial Transplant 2006; 21; 88 - 92.



Farmaco-Economisch (FE) rapport voor  
dapagliflozine (Forxiga®) bij de behandeling  
van diabetes mellitus type 2

26 augustus 2013

Ten behoeve van het geneesmiddelenvergoedingssysteem  
(GVS)

;



## Inhoudsopgave

	<b>Samenvatting—4</b>
	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Onderzoeksvraag—5
<b>2</b>	<b>Methoden—6</b>
2.1	Keuze vergelijkende behandeling—6
2.2	Analytische techniek—6
2.2.1	Soort analyse—6
2.2.2	Economisch model—6
2.3	Inputgegevens—6
2.3.1	Tijdshorizon—6
2.3.2	Zorggebruik—6
2.3.3	Geneesmiddelenkosten—7
2.3.4	Overige kosten—8
2.4	Scenario analyses—9
<b>3</b>	<b>Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—10</b>
3.1	Kostenminimalistatieanalyse—10
3.2	Scenario analyses—10
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies—11</b>
<b>5</b>	<b>Literatuur—12</b>

## Samenvatting

De Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel dapagliflozine (Forxiga®) voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. Hierbij is de WAR tot de volgende conclusies gekomen.

### **Economische Evaluatie**

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenminimalisatieanalyse.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is dapagliflozine in combinatie met metformine vergeleken met thiazolidinedione (TZD) en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) remmers in combinatie met metformine.

### **Effecten**

Er is, naar aanleiding van de conclusie van de WAR in het farmacotherapeutisch rapport, uitgegaan van gelijke effectiviteit van de vergeleken behandelingen.

### **Kosten**

In de base case analyse is uitgegaan van de medicatiekosten waarbij rekening is gehouden met het marktaandeel van de vergelijkende behandelingen in 2011. De jaarlijkse medicatiekosten voor dapagliflozine komen op €617 per patiënt, terwijl de jaarlijkse gewogen gemiddelde medicatiekosten voor TZD en DPP-4 remmers op €620 per patiënt komen.

### **Eindconclusie**

De aanvrager claimt dat de toevoeging van dapagliflozine voor type 2 diabetes op bijlage 1B van het GVS kostenneutraal is.

De WAR concludeert dat op basis van de beschreven aannames deze stelling voldoende onderbouwd is.

## Inleiding

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Dapagliflozine (Forxiga®) is geregistreerd voor toepassing bij volwassen diabetes mellitus type 2 (DM2) patiënten, om de bloedglucoseregulatie te verbeteren, te gebruiken in monotherapie en in combinatie met orale antidiabetica en/of insuline, wanneer deze behandeling, in combinatie met dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft<sup>1</sup>. De aanvrager vraagt vergoeding aan voor twee mogelijke combinaties met dapagliflozine:

- 1 Dapagliflozine (DAPA) in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine (MET), als alternatief voor een SU-derivaat (SU).
- 2 DAPA toegevoegd aan insuline (evt. gecombineerd met MET).

### 1.2 **Onderzoeksvraag**

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft vastgesteld dat:

- 1 DAPA toegevoegd aan MET in tweevoudige orale combinatietherapie een gelijke therapeutische waarde heeft bij behandeling van patiënten met DM2 ten opzichte van toevoeging van pioglitazon (een thiazolidinedione, of TZD) of sitagliptine (een DPP-4 remmer) aan MET.
- 2 DAPA, toegevoegd aan insuline in tweevoudige combinatietherapie, heeft bij de behandeling van patiënten met DM2 een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo.

Dit betekent dat in deze farmaco-economische analyse slechts de eerste combinatie, namelijk DAPA in tweevoudige orale combinatietherapie met MET, na een SU, wordt meegenomen. Aangezien er gelijke therapeutische waarde is toegekend ten opzichte van TZDs en DPP-4 remmers maar clustering niet mogelijk is, komt DAPA in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van het GVS. Omdat er sprake is van gelijke waarde geldt daarbij wel de voorwaarde dat deze toevoeging van DAPA niet leidt tot meerkosten. Als farmaco-economische analyse is in deze gevallen een kostenminimalisatieanalyse (KMA) voldoende. Hierin moet aangetoond worden dat er geen meerkosten worden verwacht bij het toevoegen van het nieuwe product op bijlage 1B van het GVS.

## 2 Methoden

### 2.1 Keuze vergelijkende behandeling

Behandeling met dapagliflozine in combinatie met MET is vergeleken met TZD in combinatie met MET en DPP-4 remmers in combinatie met MET.

Conclusie: De WAR is het eens met deze vergelijkende behandeling

### 2.2 Analytische techniek

#### 2.2.1 Soort analyse

Aangezien de WAR geconcludeerd heeft dat er gelijke therapeutische waarde is tussen DAPA en respectievelijk TZD en DPP-4 remmers is er een kostenminimalisatieanalyse (KMA) uitgevoerd. Hierbij is uitgegaan van gelijke effectiviteit van de vergeleken behandelingen en zijn alleen de kosten vergeleken.

#### 2.2.2 Economisch model

In de analyse heeft de aanvrager alleen directe (medische en niet medische) kosten meegenomen en geen andere factoren zoals gezondheidseffecten, behandelduur, gezondheidstoestanden etc. Daarom is voor deze analyse geen model gebouwd, maar een eenvoudige berekening uitgevoerd. In de base case analyse zijn alleen de directe medische kosten (namelijk de medicatiekosten) meegenomen, terwijl in een aantal scenario's ook kosten van standaard testen en bijwerkingen zijn verwerkt.

#### Discussie:

- Hoewel de WAR in principe de voorkeur geeft aan een uitgebreidere economische analyse (bijvoorbeeld een KUA of een KEA) is het in dit geval (een GVS aanvraag met gelijke therapeutische waarde en niet clusterbaar) een KMA voldoende.
- Wel moet opgemerkt worden dat de uitgevoerde KMA simpel is en er geen model gebruikt wordt voor de berekeningen.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen analyse techniek. Echter, de voorkeur gaat uit naar een kosteneffectiviteitsanalyse of een kostenutiliteitsanalyse.

### 2.3 Inputgegevens

#### 2.3.1 Tijdshorizon

De totale kosten die gemoed zijn met de behandeling worden berekend over een periode van één jaar. Er wordt aangenomen dat zowel DAPA als de vergelijkende behandelingen 365 dagen per jaar gegeven worden.

#### 2.3.2 Zorggebruik

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden. Echter, voor een KMA waarbij de toedieningsvorm identiek is en gelijke effectiviteit wordt verondersteld, heeft de aanvrager aangenomen dat de indirecte niet-

medische kosten (kosten met betrekking tot productiviteit) gelijk zullen zijn. De aanvrager heeft alleen de directe kosten meegenomen in de KMA.

In de base case analyse betreffen dit alleen de directe medische kosten (kosten van de medicatie), waarbij wel rekening is gehouden met het marktaandeel van TZD en DPP-4 remmers in 2011 volgens de GIP databank<sup>2</sup>: 36% voor TZD en 64% voor de DPP-4 remmers (tabel 1).

Tabel 1 Overzicht van de base case analyse.

Scenario	Meegenomen kosten	Vergelijking
Base case	Alleen medicatie kosten	36% TZDs- 64% DPP-4 remmers conform marktaandeel

De aanvrager heeft naast de base case analyse drie scenario analyses uitgevoerd, waarin andere directe medische kosten en kosten buiten de gezondheidszorg zijn meegenomen en/of gekeken is naar volledige substitutie van TZD of DPP-4 remmers.

Zorgverbruik meegenomen in scenario 1 en 3 is:

- Een leverfunctietest voor patiënten die starten met pioglitazon (zoals voorgeschreven in de SmPC van pioglitazon<sup>3</sup>)
- De kosten voor een consult voor het bespreken van de uitslag van het onderzoek
- De reiskosten voor de patiënt (directe niet-medische kosten)
- De kosten voor de behandeling van de bijwerkingen van dapagliflozine
  - een verhoogd risico op genitale infecties (GI).
  - een verhoogd risico op urineweg infecties (UTI).

De kosten voor een nierfunctietest voorafgaand aan de behandeling met dapagliflozine worden niet meegenomen, omdat dit een routine onderzoek betreft dat jaarlijks bij alle patiënten met DM2 wordt uitgevoerd en dus naar verwachting geen meerkosten oplevert.

### 2.3.3

#### *Geneesmiddelenkosten*

In de base case analyse worden alleen de medicatiekosten meegenomen in de berekening. Tabel 2 (die overgenomen is uit de KCR die bij deze vergoedingsaanvraag hoort) laat de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt voor de verschillende middelen zien, berekend met data zoals te vinden in de GIP databank<sup>2</sup>. Bij deze berekening zijn de kosten voor MET meegenomen omdat sommige producten ook verkrijgbaar zijn als combinatiepil met MET. In de derde kolom is de prijs berekend met de aanname dat patiënten 365 dagen de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid (DDD) van de middelen gebruiken, zoals ook de kosten voor DAPA in tabel 3 zijn berekend. In de vierde kolom is de DDD van MET (€ 0,22) waar nodig toegevoegd. De laatste kolom laat de totale jaarlijkse behandelkosten zien per patiënt. Gemarkeerd met twee sterren staan de gewogen gemiddelde kosten per soort behandeling (gebaseerd op het aantal behandelde patiënten in 2011 volgens het GIP). De onderste rij toont de gewogen gemiddelde geneesmiddelenkosten van alle patiënten behandeld met TZD en DPP4-remmers.

Tabel 2: Aantal patiënten en Jaarlijkse kosten met alternatieve OADs

	Marktaandeel	Prijs /		Totaal	Behandelkosten / patiënt / jaar*
		DDD	DDD MET		
Dapagliflozine	nvt	€ 1.47	€ 0,22	€ 1.69	<b>€ 617</b>
<b>TZDs</b>	<b>36%</b>				<b>€ 594**</b>
Pioglitazon+MET	2%	€ 1,48		€ 1,48	€ 540
Pioglitazon	98%	€ 1,41	€ 0,22	€ 1,63	€ 595
<b>DPP-4 remmers</b>	<b>64%</b>				<b>€ 635**</b>
Vildagliptine+MET	13%	€ 1,60		€ 1,60	€ 584
Vildagliptine	51%	€ 1,57	€ 0,22	€ 1,79	€ 653
Sitagliptine+MET	11%	€ 1,54		€ 1,54	€ 562
Sitagliptine	17%	€ 1,60	€ 0,22	€ 1,82	€ 664
Saxagliptine	7%	€ 1,56	€ 0,22	€ 1,78	€ 650
<b>TZD+DPP-4</b>	<b>100%</b>				<b>€ 620**</b>

\* Berekend met 2011 data uitgaande van 365 DDD/jaar. \*\* Gewogen gemiddelden nav het totaal aantal behandelde patiënten in 2011 op basis van het aangegeven marktaandeel

#### 2.3.4

##### Overige kosten

In scenario's 1 en 3 zijn voor patiënten behandeld met TZD of DAPA extra kosten meegenomen in de berekening. Tabel 3 geeft een samenvatting van de kosten die gebruikt zijn in deze scenario's, inclusief de bron. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2011.

Tabel 3: Nederlandse eenheidskosten (2011 €) zoals gebruikt in scenario analyse

Eenheid	Kosten	Bron
Leverfunctie test	€2,29	NZa tarievenlijst <sup>4</sup>
Huisarts bezoek	€29,02	Kostenhandleiding <sup>5</sup> (geïndexeerd 2011 €)
Reiskosten	€3,16	Kostenhandleiding <sup>5</sup> (geïndexeerd 2011 €)*
Behandeling GI	€9,74	NHG standaard <sup>6</sup>
Behandeling UTI	€9,74	NHG standaard <sup>6</sup>

GI: genitale infectie; UTI: Urineweg infectie

\* Gemiddelde kosten reisafstand (1.1 km) en type vervoer (auto/OV/taxi)

\*\*Behandeling volgens NHG standaard: nitrofurantoin 7 dagen 2\*100 mg (€4,00 + €5,74 tarief standaarduitgifte)

Patiënten die behandeld worden met pioglitazon (TZD) moeten volgens de SmPC voor het starten van de behandeling een leverfunctietest ondergaan. De fabrikant heeft de volgende kosten meegerekend voor deze test:

- Huisartsbezoek
- Reiskosten
- Leverfunctietest

Totale kosten voor de leverfunctietest komen dan op €34,47 per patiënt in het eerste jaar.

Patiënten behandeld met DAPA kunnen last hebben van bijwerkingen. In de KMA zijn kosten voor genitale infecties (GI) en urineweg infecties (UTI) meegenomen. De incidentie van deze infecties wordt vermeld in de SmPC van DAPA als 4.8% en 4.3% respectievelijk<sup>1</sup>. De fabrikant heeft de volgende kosten meegerekend in de KMA:

- Huisartsbezoek
- Reiskosten
- Behandeling

Gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt behandeld met DAPA voor behandeling van



GI komt zo op €2,01 en voor behandeling van UTI op €1,80.

## 2.4 Scenario analyses

De aanvrager heeft naast de base case analyse ook drie scenario analyses uitgevoerd (tabel 4). In het base case scenario wordt aangenomen dat alleen de medicatiekosten verschillend zijn. Hierbij wordt in de vergelijking wel rekening gehouden met het marktaandeel van de vergelijkende behandeling in 2011 (volgens de GIP data)<sup>2</sup>.

In scenario 1 worden, naast de medicatiekosten volgens het marktaandeel in 2011, ook kosten in verband met de leverfunctietest bij patiënten die TZD krijgen toegepast. Verder worden kosten in verband met mogelijke bijwerkingen van behandeling met DAPA toegepast.

In scenario 2 worden alleen medicatiekosten toegepast. Er wordt getoetst wat de kostenconsequentie is van implementatie van DAPA wanneer 100% substitutie van TZD dan wel 100% substitutie van DPP-4 plaatsvindt.

In scenario 3 wordt hetzelfde getoetst als in het vorige scenario maar de extra kosten zoals beschreven in scenario 1 worden ook toegepast.

Tabel 4: Scenario's die zijn uitgevoerd in de KMA.

Scenario	Meegenomen kosten	Vergelijking
Base case	Alleen medicatie kosten	36% TZDs- 64% DPP-4 remmers conform marktaandeel
Scenario 1	Medicatiekosten Leverfunctietest voor TZD patiënten Huisartsbezoek incl. reiskosten Behandeling GI Behandeling UTI	36% TZDs- 64% DPP-4 remmers conform marktaandeel
Scenario 2	Alleen medicatie kosten	100% substitutie vs TZDs 100% substitutie vs DPP-4 remmers
Scenario 3	Medicatiekosten Leverfunctietest voor TZD patiënten Huisartsbezoek incl. reiskosten Behandeling GI Behandeling UTI	100% substitutie vs TZDs 100% substitutie vs DPP-4 remmers

### Discussie methoden:

- De extra kosten voor de leverfunctietest in patiënten behandeld met TZD zijn eenmalig.
- Het marktaandeel waarmee de gewogen gemiddelde jaarlijkse medicatiekosten in tabel 2 zijn berekend is een momentopname. De GIP gegevens laten zien dat het marktaandeel van TZD daalt ten opzichte van DPP-4 remmers<sup>2</sup>. Dit kan verklaard worden door het feit dat er veiligheidsproblemen zijn vastgesteld met TZD<sup>1</sup>. Doordat het veiligheidsprofiel van DPP-4 remmers beter lijkt, valt te verwachten dat het marktaandeel van TZD in de toekomst lager zal worden.

Conclusie methoden: De WAR kan zich vinden in de gekozen methoden.

<sup>1</sup> Gebruik van pioglitazon is in verband gebracht met meer kans op blaaskanker (Farmacotherapeutisch Kompas).

### 3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

#### 3.1 Kostenminimalisatieanalyse

Uit de base case analyse blijkt dat uitgaande van de boven beschreven aannames implementatie van DAPA een kostenbesparing €3 per patiënt per jaar oplevert ten opzichte van de huidige behandeling met TZD en DPP-4 remmers (zie tabel 5).

Tabel 5: Kostenminimalisatieanalyse van behandeling met DAPA versus TZD en DPP-4 remmers

	<b>DAPA</b>	<b>TZD</b>	<b>DPP-4</b>	<b>Bron</b>
Totale medicatiekosten per patiënt per jaar	€617	€594	€635	Tabel 2
Marktaandeel		36%	64%	GIP databank
Gewogen gemiddelde kosten per patiënt per jaar	€617		€620	
Incrementele kosten		- €3		

#### 3.2 Scenario analyses

**Scenario 1** (Tabel 6) laat zien dat wanneer additionele kosten worden meegenomen het verschil in kosten toeneemt en dapagliflozine €12 goedkoper is dan de huidige behandeling met TZD en DPP-4 remmers.

Tabel 6: Kostenminimalisatieanalyse van behandeling met DAPA versus TZD en DPP-4 remmers

	<b>DAPA</b>	<b>TZD</b>	<b>DPP-4</b>	<b>Bron</b>
Totale medicatiekosten per patiënt per jaar	€617	€594	€635	Tabel 2
Kosten leverfunctietest		€34,47		Tabel 3
Kosten urineweg infectie	€1,80			Tabel 3
Kosten genitale infectie	€2,01			Tabel 3
Totale kosten per patiënt per jaar	€621	€628	€635	
Marktaandeel		36%	64%	GIP databank
Gewogen gemiddelde kosten per patiënt per jaar	€621		€633	
Incrementele kosten		- €12		

Uit **scenario 2** (Tabel 7) blijkt dat de behandeling met dapagliflozine op jaarbasis €23 duurder is dan de behandeling met TZD, en €18 goedkoper dan de behandeling met DPP-4 remmers

Tabel 7: Kostenminimalisatieanalyse van behandeling met DAPA versus TZD en DPP-4 remmers

	<b>DAPA</b>	<b>TZD</b>	<b>DPP-4</b>	<b>Bron</b>
Totale medicatiekosten per patiënt per jaar	€617	€594	€635	Tabel 2
Aanname marktaandeel		100%	100%	
Incrementele kosten		€23	- €18	

Uit **scenario 3** (Tabel 8) blijkt dat wanneer additionele kosten worden meegenomen in de berekening, de behandeling met dapagliflozine €7 goedkoper is dan de behandeling met TZD en €14 goedkoper is dan de behandeling met DPP-4 remmers.

Tabel 8: Kostenminimalisatieanalyse van behandeling met DAPA versus TZD en DPP-4 remmers

	<b>DAPA</b>	<b>TZD</b>	<b>DPP-4</b>	<b>Bron</b>
Totale medicatiekosten per patiënt per jaar	€617	€594	€635	Tabel 2
Kosten leverfunctietest		€34,47		Tabel 3
Kosten urineweg infectie	€1,80			Tabel 3
Kosten genitale infectie	€2,01			Tabel 3
Totale kosten per patiënt per jaar	€621	€628	€635	
Aanname marktaandeel		100%	100%	
Incrementele kosten		- €7	- €14	

Discussie: Het marktaandeel voor voorgeschreven orale antidiabetica in deze indicatie verschuift van TZD richting DPP-4 remmers. Hierdoor is het aannemelijk dat introductie van DAPA ten minste kostenneutraal is, aangezien de (gewogen gemiddelde) medicatiekosten van DPP-4 remmers hoger zijn dan die van DAPA, zelfs als er rekening gehouden wordt met bijwerkingen van DAPA (tabel 8).

## 4 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat de toevoeging van dapagliflozine voor type 2 diabetes op bijlage 1B van het GVS kostenneutraal is.

De WAR concludeert dat op basis van de beschreven aannames deze stelling voldoende onderbouwd is.

## 5 Literatuur

---

- <sup>1</sup> Samenvatting van de productkenmerken dapagliflozine
- <sup>2</sup> [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl) geraadpleegd in juni 2013
- <sup>3</sup> Samenvatting van de productkenmerken pioglitazon
- <sup>4</sup> Tarievenlijst Eerstelijnsdiagnostiek, NZa, 2013
- <sup>5</sup> Handleiding voor kostenonderzoek, Diemen, CVZ, 2010
- <sup>6</sup> NHG standaard: <http://nhg.artsennet.nl>