

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014071692

Datum 17 juni 2014
Betreft GVS rapport 14/15 dapagliflozine (Forxiga)

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

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

Onze referentie

2014071692

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 2 april 2014 heeft u het Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of de bijlage 2 voorwaarden van het middel dapagliflozine (Forxiga®) kunnen worden uitgebreid. Zorginstituut Nederland heeft de inhoudelijke beoordeling, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Dapagliflozine is een oraal bloedglucoseverlagend geneesmiddel en behoort tot de klasse van de SGLT2-remmers ('sodium glucose co-transporter 2'-remmers). Het is beschikbaar als filmomhulde tabletten van 5 en 10 mg. Het is geregistreerd voor gebruik 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.

Dapagliflozine is reeds opgenomen op bijlage 1A, waarbij de volgende voorwaarden aan de vergoeding zijn gesteld:

"uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van sulfonyleureumderivaat en metformine vanwege contra-indicaties of intolerantie voor het sulfonyleureumderivaat en dit middel gebruikt als tweevoudige behandeling in combinatie met metformine."

De registratiehouder vraagt nu vergoeding aan voor de uitbreiding van de toepassing van dapagliflozine: in combinatie met een sulfonyleureum (SU-) derivaat en in combinatie met metformine en een SU-derivaat.

Uitkomst beoordeling therapeutische waarde

Indien insuline niet kan worden toegepast heeft dapagliflozine bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2, toegevoegd aan een SU-derivaat in tweevoudige combinatie, of toegevoegd aan metformine plus een SU-derivaat in drievoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als sitagliptine (een DPP4-remmer) of pioglitazon.

Omdat sprake is van een therapeutisch gelijke waarde kan uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden alleen plaatsvinden indien geen sprake is van meerkosten voor het farmaciebudget.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Uitkomst kostenconsequentieraming

Indien de bijlage 2 voorwaarden van dapagliflozine worden uitgebreid met de genoemde indicaties, zal vooral substitutie plaatsvinden van DPP-4 remmers (vildagliptine, sitagliptine, linagliptine, en saxagliptine). De laatste jaren wordt pioglitazon namelijk minder voorgeschreven in verband met het bijwerkingenprofiel. Indien dapagliflozine wordt ingezet in plaats van een DPP4-remmer treden besparingen op voor het farmaciebudget, die na 3-jaar ruim €37.000 bedragen voor de indicatie in combinatie met SU-derivaten en ruim €60.000 voor de indicatie waarin dapagliflozine wordt toegevoegd aan de combinatie SU-derivaat en metformine.

Datum
17 juni 2014

Onze referentie
2014071692

Conclusie

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseren wij u de bijlage 2 met betrekking tot dapagliflozine aan te passen, zodanig dat toepassing in tweevoudige en drievoudige combinatietherapie met resp. SU-derivaat en de combinatie metformine en een SU-derivaat onder voorwaarden mogelijk wordt.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®) voor behandeling van volwassenen met 'diabetes mellitus type 2' in 2-voudige orale combinatie met SU-derivaat of 3-voudige orale combinatie met metformine en SU-derivaat

De Wetenschappelijke AdviesRaad heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel dapagliflozine (Forxiga®) in filmomhulde tabletten met 5 of 10 mg werkzame stof.

- Voor de bepaling van de therapeutische waarde als add-on therapie in tweevoudige combinatie met een SU-derivaat is vergeleken met toevoeging van een DPP-4 remmer of pioglitazon aan een SU-remmer.
- Voor de bepaling van de therapeutische waarde als add-on therapie in drievoudige combinatie met metformine en een SU-derivaat is vergeleken met toevoeging van een DPP-4 remmer of pioglitazon aan de combinatie van metformine en SU-derivaat.

Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

Indien insuline niet kan worden toegepast heeft dapagliflozine bij de behandeling van volwassen patiënten met DM type 2, toegevoegd aan een SU-derivaat in tweevoudige combinatie, of toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat in drievoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als toevoeging van pioglitazon of sitagliptine.

Dapagliflozine (Forxiga®), filmomhulde tabletten 5 en 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 β -cel functie en de insulinegevoeligheid.

Bijzonderheden: De registratiehouder vraagt vergoeding voor de uitbreiding van de toepassing van dapagliflozine: in combinatie met een SU-derivaat en in combinatie met metformine en een SU-derivaat.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Toevoeging van dapagliflozine 10 mg aan glimepiride (een SU-derivaat) verbetert na 24 weken de bloedglucoseregulatie. In een placebogecontroleerde studie treden in de dapagliflozine behandelarm -ten opzichte van de placebo-arm statistisch significant grotere- dalingen op van het HbA1c (verschil in Δ HbA1c ten opzichte van placebo is -0,68%) en van de nuchtere bloedglucosespiegel, bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op glimepiride in monotherapie. Op basis van indirecte vergelijkingen met vergelijkbare studies waarbij pioglitazon en sitagliptine aan een SU-derivaat zijn toegevoegd, ligt de daling van het HbA1c door toevoeging van dapagliflozine in dezelfde orde van grootte als de daling door toevoeging van sitagliptine. De toevoeging van pioglitazon aan een SU-derivaat lijkt tot een wat grotere HbA1c daling te leiden. Hierbij moet worden opgemerkt dat de HbA1c uitgangswaarde in de pioglitazon studiepopulatie hoger was dan in de dapagliflozine- en sitagliptine studiepopulaties.

In een placebogecontroleerde studie verbetert dapagliflozine 10 mg toegevoegd aan metformine plus een SU-derivaat (in drievoudige combinatietherapie) na 24 weken de bloedglucoseregulatie. In de

dapagliflozine behandelarm treden -ten opzichte van de placebo-arm statistisch significant grotere dalingen van het HbA1c (verschil in Δ HbA1c ten opzichte van placebo is -0,69%) en van de nuchtere bloedglucosespiegel op, bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op metformine plus SU-derivaat. Op basis van een indirecte vergelijking lijkt de daling van het HbA1c door toevoeging van dapagliflozine aan deze combinatie in dezelfde orde van grootte te liggen als de daling door toevoeging van pioglitazon of sitagliptine (DPP-4 remmer) aan de combinatie van metformine plus SU-derivaat.

Door de beperkte duur van de studies ontbreken voor dapagliflozine, net als voor de DPP-4 remmers en pioglitazon, gegevens over effecten op het voorkomen van complicaties van DM type 2 op de lange termijn. Behandeling met dapagliflozine bewerkstelligt een gewichtsreductie in tegenstelling tot zowel pioglitazon als sitagliptine, die beide tot gewichtstoename leiden.

Ongunstige effecten. De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die zijn behandeld met dapagliflozine was vergelijkbaar met placebo. Kenmerkend voor het bijwerkingenprofiel van dapagliflozine is 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. Daarom luidt het advies om de dosering van het SU-derivaat te verlagen indien er sprake is van een verhoogd aantal 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 (sinds eind 2012 op de markt). De ervaring met sitagliptine (en andere DPP-4 remmers) is voldoende tot beperkt. Sitagliptine kwam in 2007 beschikbaar. De ervaring met pioglitazon is ruim omdat dit geneesmiddel langer dan 10 jaar op de markt is.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van dapagliflozine is breed. De toepasbaarheid is groter dan die van pioglitazon, maar kleiner dan die van sitagliptine (DPP-4 remmer).

Gebruiksgemak. Er is geen verschil in gebruiksgemak tussen dapagliflozine, pioglitazon en sitagliptine in tweevoudige of drievoudige combinatie met een SU-derivaat. De toediening van alle middelen is oraal.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Indien insuline niet kan worden toegepast heeft dapagliflozine bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2, toegevoegd aan een SU-derivaat in tweevoudige combinatie, of toegevoegd aan metformine plus een SU-derivaat in drievoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als pioglitazon of sitagliptine.

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 β -cellen van de eilandjes van Langerhans, waardoor de insulinesecretie onvoldoende is. Bij de ontwikkeling van insulineresistentie speelt het lichaamsgewicht een belangrijke rol. Bij adipeuze patiënten kan gewichtsvermindering vaak de gestoorde glucosetolerantie herstellen, met name in de vroege fase van de ziekte. Insulineresistentie gaat vaak samen met hypertensie, overgewicht, hypertriglyceridemie en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel.¹ 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).²

Symptomen. DM is een chronische aandoening, veroorzaakt door een relatief of absoluut tekort aan insuline. Daarbij ontstaan belangrijke veranderingen in de koolhydraat-, eiwit- en vetstofwisseling. Het belangrijkste kenmerk is het te hoge bloedglucosegehalte. Dit gehalte wordt bepaald door een wisselwerking tussen insuline, geproduceerd door de β -cellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas, en lichaamseigen stoffen die antagonistisch werken ten opzichte van insuline, zoals glucagon, catecholaminen, groeihormoon en glucocorticoïden. Onder normale omstandigheden wordt het bloedglucosegehalte tussen 4-8 mmol/l gehouden. Bij DM is dit evenwicht verstoord.²

Prevalentie/incidentie. Op 1 januari 2011 werden er in Nederland 834.100 mensen met diabetes mellitus gediagnosticeerd bij de huisarts (type 1 of 2) geïdentificeerd. Ongeveer 90% van alle diabetespatiënten heeft DM type 2. Op 1 januari 2011 waren dat ongeveer 750.690 personen.³ Volgens de Diabetes Vereniging Nederland (DVN) hadden in 2011 ongeveer 900.000 mensen DM type 2.⁴ 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.⁵

Ernst. Er bestaat een relatie tussen de mate van de hyperglykemie en het ontstaan van de langetermijn schade, zowel op microvasculair (retinopathie, nefropathie) als op macrovasculair niveau (coronaire hartziekte, CVA). Een optimale bloedglucoseregulatie met orale bloedglucoseverlagende middelen (metformine en sulfonyleureumderivaten) of insuline leidt tot met name een daling van de omvang van de microvasculaire schade. Voor een vermindering van de macrovasculaire schade is het behandelen van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en hypercholesterolemie, alsmede stoppen met roken van veel groter belang.⁶

Bloedglucoseregulatie. Met een optimale bloedglucoseregulatie kan men complicaties bij diabetes mellitus op de korte termijn voorkomen. Op grond van de recent herziene NHG-standaard DM type 2 worden hierbij voor de glucosespiegel de volgende streefwaarden gehanteerd: nuchtere glucose 4-7 mmol/l, glucose 2 uur postprandiaal <9 mmol/l. Op grond van recente inzichten zijn de streefwaarden voor het HbA1c gedifferentieerd. De leeftijd van de patiënt, de intensiteit van de diabetesbehandeling en de diabetesduur zijn de belangrijkste factoren die van invloed zijn op de HbA1c streefwaarde. Voor patiënten < 70 jaar is de streefwaarde ≤ 53 mmol/mol, voor oudere patiënten met langere ziekteduur gelden hogere waarden. Zo geldt voor patiënten > 70 jaar die langer dan 10 jaar diabetes hebben en een intensieve diabetesbehandeling ondergaan een streefwaarde van ≤ 64 mmol/mol.¹ 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 8 - 12 weken).² 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.⁷

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.¹

De volgende (groepen) middelen zijn beschikbaar:

- oraal: metformine, SU-derivaten, acarbose, repaglinide, pioglitazon, DPP-4 remmers (sitagliptine, linagliptine, vildagliptine, saxagliptine en alogliptine) en de SGLT2 remmers (dapagliflozine of canagliflozine).
- subcutaan: insuline, GLP-1 receptor agonisten (exenatide, liraglutide)

Alleen voor de SU-derivaten, metformine en insuline is een vermindering van (met name microvasculaire) langetermijncomplicaties aangetoond. Volgens de NHG-standaard DM2 wordt het volgende stappenplan aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn.¹

Stap 1: starten met metformine (monotherapie).

Stap 2: voeg een SU-derivaat toe, bij voorkeur gliclazide (tweevoudige therapie)

Stap 3: voeg eenmaal per dag een avonddosering middellangwerkend NPH-insuline toe aan de orale bloedglucoseverlagende middelen: continueer metformine en eventueel sulfonylureumderivaat. Bij personen met frequent ernstige nachtelijke hypoglykemieën kan worden overgestapt op een langwerkend insuline analoog (insuline glargine, insuline detemir). Indien de glykemische instelling onvoldoende blijft, kan worden overgestapt op:

- tweemaal daags mix-insuline met een combinatie van een kort- en langwerkend insuline óf
- een basaal-bolus regime met een snel/kortwerkend insuline vóór de hoofdmaaltijden gecombineerd met middellangwerkend insuline voor de nacht.

Indien niet wordt uitgekomen met één van bovenstaande middelen (metformine, een SU-derivaat, insuline) vanwege bijwerkingen of contra-indicaties, dan dienen eerst de andere twee genoemde middelen uit het stappenplan te worden ingezet. De overige bloedglucoseverlagende middelen hebben slechts een plaats indien hiermee niet wordt uitgekomen. Keuzeaspecten die hierbij een rol kunnen spelen zijn de mate van HbA1c daling, risico van hypoglykemieën, eventuele gewichtstoename, veiligheid op langere termijn en het kostenaspect. Voor de 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.⁸

2. Beoordelingsmethode

2.a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Deze beoordeling betreft de toepassing van dapagliflozine in tweevoudige orale combinatietherapie met een SU-derivaat en in drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat. De toepassing van dapagliflozine in tweevoudige combinatie met metformine en als toevoeging aan insuline (al dan niet in combinatie met orale bloedglucoseverlagende middelen), is reeds eerder beoordeeld.⁹ In aansluiting op de in de richtlijn beschreven behandeling van DM type 2, waarbij op basis van gunstige lange termijn effecten achtereenvolgens metformine, zonodig toevoeging van een SU-derivaat, en vervolgens insuline worden toegepast, geldt als vergelijkende behandeling voor deze toepassingen:

I. Dapagliflozine als add-on therapie in combinatie met een SU-derivaat (SU+DAPA)

Deze combinatie is van toepassing voor patiënten bij wie gebruik van metformine én insuline op bezwaren stuit in verband met klinisch relevante bijwerkingen of contra-indicaties. Volgens de NHG standaard komen vervolgens de overige orale middelen, waaronder pioglitazon, de DPP-4 remmers en de SGLT2 remmers als dapagliflozine, in aanmerking voor toevoeging aan een SU-derivaat.¹ Pioglitazon (PIO) en sitagliptine (DPP-4 remmer), toegevoegd aan SU-derivaat, zijn daarom de vergelijkende behandeling voor de beoordeling van dapagliflozine plus SU-derivaat (SU+DAPA). Omdat er geen studies zijn waarin de combinatie SU+DAPA direct vergeleken wordt met de combinaties SU+PIO of SU+DPP-4, maakt deze beoordeling hiervoor gebruik van indirecte vergelijkingen met studies over SU+PIO of SU+DPP-4 in tweevoudige combinatie.^{10,11,12} Ook zal gebruikt gemaakt worden van de conclusies uit andere bronnen als de eerdere beoordelingen door de Commissie Farmaceutische Hulp van resp. pioglitazon en sitagliptine.^{9,13,14,15} Er zijn inmiddels ook enkele relevante nieuwe studies gepubliceerd over pioglitazon en sitagliptine in combinatie met een SU-derivaat (zie **tabel 2**).

II. Dapagliflozine als add-on therapie in combinatie met metformine en SU-derivaat (MET+SU+DAPA)

Deze combinatie is van toepassing voor patiënten bij wie met metformine en een SU-derivaat (MET+SU) onvoldoende controle van het HbA1c wordt bereikt en het gebruik van insuline op onoverkomelijke bezwaren stuit vanwege contra-indicaties of klinisch relevante bijwerkingen. Volgens de NHG standaard komen dan de overige orale middelen, waaronder pioglitazon, de DPP-4 remmers en de SGLT2 remmers als dapagliflozine, in aanmerking voor toevoeging.¹ Pioglitazon en sitagliptine (DPP-4 remmer), toegevoegd aan MET+SU, zijn daarom de vergelijkende behandeling voor de beoordeling van dapagliflozine als add-on bij metformine en SU-derivaat (MET+SU+DAPA). Omdat er geen studies zijn waarin dapagliflozine in drievoudige combinatietherapie (MET+SU+DAPA), direct

vergeleken wordt met de combinaties MET+SU+PIO of MET+SU+DPP-4, maakt deze beoordeling hiervoor gebruik van indirecte vergelijkingen met studies over combinaties van MET+SU+OAD's in drievoudige therapie, zoals met pioglitazon en met de DPP-4 remmer sitagliptine.^{12,16,17,18}

2.b. Relevante uitkomstmaten

Bij onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen ter behandeling van diabetes raadt de EMA (European Medicines Agency) het HbA1c gehalte in het bloed aan als maat voor de overall lange termijn bloedglucosecontrole.¹⁹ Chronische hyperglykemie (verhoogde bloedglucosewaarde) is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. De verandering van HbA1c ten opzichte van placebo of een vergelijkende behandeling wordt geschikt bevonden als primair eindpunt in studies. Ook het aandeel van patiënten dat een absolute waarde van het HbA1c ≤ 7 en/of 6,5 % mmol/L (≤ 53 en/of 48 mmol/mol) bereikt en/of behoudt moet bij de verschillende behandelgroepen worden bepaald. Tevens dient het lichaamsgewicht van patiënten gedocumenteerd te worden om veranderingen hierin op korte- en langetermijn te kunnen bepalen. Ook de afname van het aantal hypoglykemieën kan aanvullende informatie geven over de werkzaamheid. De EMA geeft verder aan dat therapeutische confirmatory trials gericht moeten zijn op het aantonen van onder andere non-inferioriteit van het nieuwe middel ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling, waarvan de effectiviteit al onderzocht is in goed opgezette trials. De duur van dergelijke studies moet minimaal zes maanden (24-26 weken) zijn.

2.c. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de meest recente 1B-tekst van het registratiedossier, het oorspronkelijke European Assessment Report (EPAR) en een Rapporteur type II variation assessment Report van dapagliflozine alsmede van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.^{20,21,11} Een aanvullend literatuuronderzoek werd op 1 april 2014 uitgevoerd in de bestanden van *Medline* waarbij de volgende zoektermen werden gebruikt: "dapagliflozin AND diabetes mellitus type 2" met de limitaties: humans, clinical trial, meta-analysis. Deze zoekopdracht leverde geen bruikbare nieuwe publicaties op naast het dossier van de fabrikant. Er is slechts één afgeronde en gepubliceerde placebogecontroleerde fase III studie (24 wkn) over duale therapie van dapagliflozine toegevoegd aan het SU-derivaat glimepiride.²³ Een door de fabrikant verstrekt niet-gepubliceerd studierapport vermeldt de resultaten van de 24 wkn extensie van deze studie (totaal 48 wkn).²⁴

Er werd geen gepubliceerde studie gevonden over dapagliflozine toegepast in drievoudige combinatietherapie met een SU-derivaat en metformine.

Ook werd in databases van klinische trials gezocht naar (nog) niet gepubliceerde, voor deze beoordeling relevante onderzoeken. Er werd één voor deze beoordeling relevante trial gevonden met dapagliflozine in drievoudige combinatietherapie die ook in het Rapporteur type II variation assessment Report wordt vermeld.²⁵

Tabel 1 vermeldt de betrokken placebogecontroleerde studies met dapagliflozine.

Tabel 2 geeft aan welke studies zijn gebruikt voor het maken van indirecte vergelijkingen tussen dapagliflozine met pioglitazon respectievelijk sitagliptine (DPP-4 remmer).

Tabel 3 geeft aan welke andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies betrokken in de beoordeling van dapagliflozine in combinatie met een SU-derivaat (+MET)

<i>I</i> ^e auteur/jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT/PP]	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		Aantal	Kenmerken				
Tweevoudige combinatietherapie DAPA+SU-derivaat							
Strojek, 2011 ^{23,24}	gerandomiseerd dubbelblind, placebo- gecontroleerd (4- armig), multicentre studie (A2) <i>D1690C00005</i>	592	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd (≥7% en ≤ 10%) op GLIM > 18 jaar	DAPA 2,5 mg +GLIM 4 mg (n=154) DAPA 5 mg +GLIM 4 mg (n=142) DAPA 10 mg +GLIM 4 mg (n=151) PCB +GLIM 4 mg (n=145)	primair: 24 wkn extensie: 24 wkn (totaal: 48 wkn)	primair: Δ HbA1c wk 24 secundair: - Δ HbA1c wk 48 - % patiënten HbA1c <7% - Δ FPG - Δ gewicht	Laag
	mITT-analyse						
Drievoudige combinatietherapie DAPA+SU-derivaat+MET							
EMA Type 2 Variation Assessment Report, 2013 ²²	gerandomiseerd dubbelblind placebo- gecontroleerd, parallelgroep multicentre studie (A2) <i>D1693C00005</i>	216	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd (≥7,0% en ≤ 10,5%) op MET 1500 mg+SU (≥50% max. dosis) > 18jaar (gemidd. 61jr)	DAPA 10 mg +[SU+MET] (n=108) PCB +[SU+MET] (n=108)	primair: 24 wkn extensie: 28 wkn (geen rapportage)	primair: Δ HbA1c wk 24 secundair: - % patiënten met HbA1c < 7% - Δ FPG - Δ gewicht - Δ SBP	Laag
	mITT-analyse						
PCB	: placebo		FPG	: Fasting Plasma Glucose		MET	: metformine
GLIM	: glimepiride (SU-derivaat)		DAPA	: dapagliflozine		SU	: sulfonyleureumderivaat

Tabel 2. Klinische studies voor indirecte vergelijking met pioglitazon en sitagliptine

<i>I</i> ^e auteur/jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT/PP]	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		Aantal	Kenmerken				
Tweevoudige combinatietherapie PIO+SU-derivaat							
Kipnes, 2001 ¹⁵	gerandomiseerd dubbelblind, placebo- gecontroleerd (A2)	560	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd op SU mono > 18 jaar	- PIO 15 mg +SU (n=184) - PIO 30 mg +SU (n=189)	primair: 16 wkn	primair: Δ HbA1c wk 16	Laag
	ITT analyse						
Scheen, 2009 ¹¹	gerandomiseerd dubbelblind, placebo- gecontroleerd, (4-armig) (A2) <i>PROactive18</i>	1516	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd (≥6,5%) historie van macrovascu- laire morbiditeit	- PIO+SU (n=509) - PCB+SU (n=493) Andere armen - PIO+MET (n=253) - PCB+MET (n=261)	gemiddeld: 34,5 mnd	voor post-hoc analyse: Δ HbA1c tov baseline	Gemid- deld
	Post-hoc (ITT) analyse		Gemidd. duur DM2 7,3 resp. 6,9 jaar voor PIO- resp. PCB-groep				

Tweevoudige combinatietherapie DPP-4 remmer+SU-derivaat							
Hermansen, 2007 ¹²	gerandomiseerd dubbelblind, placebo-gecontroleerd (4-armig) (A2) mITT analyse	441	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd op GLIM mono Gemidd. duur DM2: 9 – 10,5 jaar	- SITA+GLIM (n=106) - PCB+GLIM (n=106) Totale studie - SITA+ [GLIM±MET] (n=222) - PCB+ [GLIM±MET] (n=219)	primair: 24 wkn	primair: Δ HbA1c wk 24	Laag
Drievoudige combinatietherapie PIO+SU-derivaat+MET							
Charpentier, 2009 ¹⁷	gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd (A2) mITT analyse	299	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd (≥7,0%) Gemidd. duur DM2: 12 jaar > 18jaar	- PIO+ [SU+MET] (n=145) - PCB+ [SU+MET] (n=154)	7 mnd	primair: Δ HbA1c tov baseline	Laag
Scheen, 2009 ¹⁸	gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd (A2) <i>PROactive17</i> Post-hoc (ITT) analyse	299	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd (≥6,5%) historie van macrovasculaire morbiditeit	- PIO+ [SU+MET] (n=654) - PCB+ [SU+MET] (n=660)	gemiddeld: 34,5 mnd	Voor post-hoc analyse: Δ HbA1c tov baseline	Gemiddeld
Drievoudige combinatietherapie DPP-4 remmer+SU-derivaat+MET							
Hermansen, 2007 ¹²	gerandomiseerd dubbelblind, placebo-gecontroleerd (4-armig) (A2) mITT analyse	441	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd op GLIM+MET Gemidd. duur DM2: 9 – 10,5 jaar	- SITA [GLIM+MET] (n=116) - PCB [GLIM+MET] (n=113) Totale studie - SITA+ [GLIM±MET] (n=222) - PCB+ [GLIM±MET] (n=219)	primair: 24 wkn	primair: Δ HbA1c wk 24	Laag
PCB	: placebo		SITA	: sitagliptine		MET	: metformine
GLIM	: glibepride (SU-derivaat)		DAPA	: dapagliflozine		SU	: sulfonyleuremderivaat
PIO	: pioglitazon		mITT	: modified Intention To Treat			

Tabel 3. Andere bronnen bij beoordeling dapagliflozine in combinatie met een SU-derivaat(+MET)

titel [ref]	uitgevende instantie
EPAR Forxiga® ²¹	EMA, Londen, 2013
SmPC Forxiga® ²⁰	EMA, Londen, 2014
Guideline on the clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. ¹⁹	EMA, Londen, 2012
NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Derde herziening ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 2013
FT-rapport dapagliflozine (Forxiga®) ⁹	College voor zorgverzekeringen, Diemen, 2013
Results Study NCT01392677 Clinical Trials Database ²⁵	www.clinicaltrials.gov
SmPC pioglitazon (Actos®) ²⁶	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Studie+NCT01392677&Search=Search EMA, Londen, 2014
SmPC sitagliptine (Januvia®) ²⁷	EMA, Londen, 2014
Scientific discussion for the approval of pioglitazone (Actos®) ²⁸	EMA, Londen, 2004, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000285/WC500021381.pdf
FT-rapport sitagliptine (Januvia®) ¹⁴	College voor zorgverzekeringen, Diemen, 2008
FT-rapport sitagliptine (Januvia®) ¹⁵	College voor zorgverzekeringen, Diemen, 2009
FT-rapport pioglitazon (Actos®) ¹²	College voor zorgverzekeringen, Diemen, 2007

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 in combinatie met een SU-derivaat (tweevoudige combinatietherapie)

Beschikbaar als bewijs is de placebogecontroleerde studie *D1690C00005* over toevoeging van dapagliflozine (DAPA) aan glibepride (SU-derivaat).^{23,24} De vergelijkende behandelingen voor deze therapie zijn de combinaties SU-derivaat+pioglitazon en SU-derivaat+DPP-4 remmer (sitagliptine). De beoordeling van de therapeutische waarde van dapagliflozine in deze combinatie is gebaseerd op indirecte vergelijkingen, met gebruikmaking van andere geschikte studies en bronnen (zie **tabel 2 en 3**).

Tabel 4 laat de resultaten zien van studie *D1690C00005*.

In **tabel 5** zijn de resultaten van studie *D1690C00005* afgezet tegen de resultaten van geschikte studies met combinatie van pioglitazon en SU-derivaat en combinatie van sitagliptine en SU-derivaat.

Tabel 4. Verandering in HbA1c in studie *D1690C00005*: dapagliflozine vs placebo, toegevoegd aan glibepride (SU), bij patiënten met DM2, na 24 (48) wkn [Strojek, 2011²³],^{20,24}

	GLIM+PCB (95% BI) n = 143	GLIM+DAPA 10 mg (95% BI) n = 150	Verskil met PCB (95% BI)	p-waarde
Primaire uitkomstmaat				
Gemidd. Δ HbA1c wkn 24 t.o.v. baseline (%)	-0,13 (-0,26; -0,01)	-0,82 (-0,94; -0,70)	-0,68 (-0,86; -0,51)	< 0,0001
Secundaire uitkomstmaten				
Gemidd. Δ FPG wkn 24 t.o.v. baseline (mmol/L)	-0,11 (-0,38; 0,17)	-1,58 (-1,86; -1,31)	-1,47 (-1,86; -1,08)	<0,0001
Gemidd. Δ gewicht wkn 24 t.o.v. baseline (kg)	-0,72 (-1,16; -0,28)	-2,26 (-2,70; -1,83)	-1,54 (-2,17; -0,92)	<0,0001
patiënten met HbA1c < 7,0% na 24 wkn (%)	13,0 (7,6; 18,4)	31,7 (24,7; 38,7)	18,7 (9,9; 27,4)	<0,0001
DAPA : dapagliflozine	FPG : Fasting Blood Glucose	PCB : placebo		
GLIM: : glibepride	SU : sulfonyleureumderivaat			

Tabel 5. Gunstige effecten in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met dapagliflozine, pioglitazon en sitagliptine in tweevoudige combinatie met SU bij patiënten met DM2

I ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Interventie	Aantal patiënten	Studieduur (primair eindpunt)	ΔHbA1c (%) t.o.v. baseline	ΔHbA1c (%) t.o.v. PCB (95% BI)
Strojek 2011 ²³	SU+DAPA 10 mg	151	24 wkn	-0,82	-0,68 (-0,86; -0,51)
	SU+PCB	145	24 wkn	-0,13	
Kipnes 2001 ¹⁰	SU+PIO 15 mg	184	16 wkn	-0,8	-0,9 (-1,2; -0,6)*
	SU+PIO 30 mg	189	16 wkn	-1,2	-1,3 (-1,6; -1,0)*
	SU+PCB	187	16 wkn	+0,1	
Scheen 2009 ¹¹	SU+PIO 45 mg	508	34,5 mnd	-0,9	-0,5
	SU+PCB	493	34,5 mnd	-0,4	
Hermansen 2007 ¹²	SU+SITA 100 mg	106	24 wkn	-0,30	-0,57 (-0,82; -0,32)
	SU+PCB	106	24 wkn	+0,27	
SU : SU-derivaat				DAPA : dapagliflozine	
PIO : pioglitazon				PCB : placebo	
* : baseline HbA1c 10,0 en 9,9% in PIO 15 resp. 30 mg-arm				BI : betrouwbaarheidsinterval	

Evidentie.

Indirect bewijs

Over de gunstige effecten op het HbA1c van dapagliflozine in combinatie met een SU-derivaat is alleen een placebogecontroleerde studie beschikbaar (*D1690C00005*). Het effect van toevoeging van dapagliflozine aan een SU-derivaat (ten opzichte van placebo-toevoeging) kan daarom alleen indirect vergeleken worden met de effecten van toevoeging van pioglitazon (PIO) of de DPP-4 remmer sitagliptine (SITA) aan een SU-derivaat (ook gemeten ten opzichte van placebo).

Tabel 4 geeft de resultaten van de effecten in studie *D1690C00005* op de primaire uitkomstmaat Δ HbA1c en op een drietal secundaire uitkomstmaten na 24 weken.

HbA1c (primaire uitkomstmaat)

Toevoeging van 10 mg dapagliflozine aan glibepiride bleek na 24 weken behandeling te hebben geleid tot een statistisch significant sterkere daling van het HbA1c als toevoeging van placebo (-0,82% versus -0,13%, $p < 0,0001$). Na 48 weken (studierapport) was de HbA1c daling in de dapagliflozine 10 mg groep -0,73% en in de placebogroep -0,04%.²⁴ Dit resultaat is niet in een publicatie of in de EPAR beschreven.

Gewicht

Het lichaamsgewicht vertoonde na 24 weken behandeling een statistisch grotere daling in de dapagliflozine 10 mg-groep als in de placebogroep (-2,26 kg versus -0,72 kg, $p < 0,0001$). Na 48 weken was de gewichtsreductie resp. -2,41 kg en -0,77 kg.²⁴

Percentage patiënten met HbA1c < 7%

Het percentage patiënten met HbA1c < 7% was na 24 weken behandeling statistisch significant hoger in de dapagliflozine 10 mg-groep als in de placebogroep (31,7% versus 13,0%, $p < 0,0001$).

Tabel 5 vergelijkt de effecten op het Δ HbA1c in studie *D1690C00005* met de effecten op Δ HbA1c zoals gevonden in een drietal andere studies over de combinatie van een SU-derivaat met pioglitazon, respectievelijk sitagliptine.

1. De studie van Kipnes et al¹⁰ betrof het effect van toevoeging van 15 resp. 30 mg pioglitazon aan een SU-derivaat. Na 16 weken bleek het HbA1c met respectievelijk 0,9% en 1,3% gedaald te zijn ten opzichte van toevoeging van placebo aan het SU-derivaat ($p \leq 0,05$ voor beide pioglitazon doseringen). De placebogroep liet een stijging in HbA1c van 0,1% zien. De meest gebruikte SU-derivaten in deze studie waren glyburide (in Nederland bekend als glibenclamide) en glipizide (in Nederland niet beschikbaar). Behandeling met pioglitazon leidde tot gewichtstoename van 1,9 kg resp. 2,9 kg in de 15 mg resp. 30 mg pioglitazon-armen versus een daling van 0,8 kg voor de placebo-arm. Deze studie komt qua studieopzet en patiëntenkarakteristieken grotendeels overeen met studie *D1690C00005* en is bruikbaar voor het maken van een indirecte vergelijking tussen dapagliflozine en pioglitazon. De publicatie van Kipnes et al. vermeldt echter niet de ziekteduur van de geïnccludeerde DM2 patiënten. Een belangrijk verschil tussen beide studies is dat het baseline HbA1c-gehalte in de studie van Kipnes et al. aanzienlijk hoger was (9,9% in de placebogroep, 10,0% en 9,9% in de pioglitazon 15 mg resp. 30 mg groep) dan in studie *D1690C00005* (8,15% en 8,07% in de placebo- resp. dapagliflozine 10 mg arm). Het is bekend dat er een interactie bestaat tussen het te verwachten effect op de HbA1c en de baselinewaarde²⁹.

2. De studie van Scheen et al¹¹ is een *post-hoc* analyse toegepast op de resultaten van de PROactive trial (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events). De PROactive studie had tot doel cardiovasculaire (lange termijn) eindpunten van pioglitazon bij DM2 patiënten te onderzoeken en was niet primair gericht op de daling van het HbA1c. Deze *post-hoc* analyse betreft een analyse van de effecten op het HbA1c bij een subgroep van patiënten die pioglitazon in combinatie met een SU-derivaat gebruiken, zonder andere orale antidiabetica of insuline. In de studie werden als SU-derivaat gliclazide, glibepiride en glibenclamide gebruikt in doseringen van gemiddeld 50% van de maximumdoses. Toevoeging van 45 mg/dag pioglitazon aan het SU-derivaat leidde na gemiddeld 34,5 maanden follow-up tot een HbA1c daling van $-0,9\% \pm 1,3$ t.o.v. baseline. In de placebogroep bedroeg deze daling $-0,4\% \pm 1,3$ (verschil tussen pioglitazon en placebo 0,5%, $p < 0,001$). Het gewicht steeg in de pioglitazon groep met 2,6 kg en daalde in de placebogroep met 1,3 kg. Pioglitazon werd in deze studie geforceerd getitreerd van 15 mg tot een dosis van 45 mg/dag (indien patiënten dit konden verdragen). Ongeveer 90% van de patiënten kon deze hoge dosis van 45 mg/dag continueren.

Ondanks het feit dat de PROactive studie niet hetzelfde primaire eindpunt had als studie *D1690C00005* is de *post-hoc* analyse van Scheen et al¹¹ bruikbaar voor het maken van een indirecte vergelijking tussen dapagliflozine en pioglitazon, beide in combinatie met een SU-derivaat. Qua karakteristieken

(onvoldoende ingesteld op SU-derivaat, duur DM2 gemidd. 7,3 resp. 6,9 jaar voor de pioglitazon- resp. placebo-groep) komt de patiënten(sub)populatie in de *post-hoc* analyse van Scheen overeen met studie *D1690C00005*. Daarom is een indirecte vergelijking tussen dapagliflozine toegevoegd aan SU-derivaat en pioglitazon toegevoegd aan SU-derivaat op basis van deze studies mogelijk.

Op basis van bovenstaande studies laten dapagliflozine (DAPA) en pioglitazon (PIO), beide toegevoegd aan een SU-derivaat, een vergelijkbaar statistisch significant gunstig effect zien op het Δ HbA1c ten opzichte van placebo. Uit deze indirecte vergelijking kan worden geconcludeerd dat de HbA1c daling bij tweevoudige combinatietherapie van DAPA+SU vergelijkbaar is met de HbA1c daling bij tweevoudige combinatietherapie van PIO+SU.

3. De studie door Hermansen et al.¹² betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (n=441), om de effecten van toevoeging van sitagliptine aan een SU-derivaat (stratum 1, n=212), en de effecten van toevoeging van sitagliptine aan de combinatie metformine plus SU-derivaat te onderzoeken (stratum 2, n=229). Als SU-derivaat werd glibenclamide gebruikt in een dosis van 4-8 mg/dag. De populatie betrof DM2 patiënten (gemidd. ziekte duur 8,8 jaar), onvoldoende gereguleerd (gemidd. baseline HbA1c-waarde 8,34%: gemidd. 8,42% in stratum 1 en gemidd. 8,26% in stratum 2). Na een instel- en stabilisatiefase op glibenclamide \pm metformine vond randomisatie van de patiënten plaats voor toevoeging van sitagliptine (100 mg/dag) of van placebo.

In stratum 1 trad bij patiënten in de studie-arm sitagliptine toegevoegd aan glibenclamide monotherapie na 24 weken een HbA1c-daling op van 0,30% (95% BI: -0,48;-0,12) ten opzichte van de baseline HbA1c-waarde (8,42%). In de studie-arm placebo toegevoegd aan glibenclamide monotherapie trad ten opzichte van de baseline HbA1c-waarde (8,43%) een stijging op van 0,27% (95% BI: 0,09; 0,45); ($p < 0,001$ voor verschil tussen beide groepen). Tevens was er een significant verschil tussen beide groepen in FPG-daling na 24 weken behandeling ($p < 0,05$). Deze studie komt qua opzet en patiëntenkarakteristieken overeen met studie *D1690C00005*. Het is daarom mogelijk om een indirecte vergelijking te maken tussen dapagliflozine in combinatie met een SU-derivaat en sitagliptine in combinatie met een SU-derivaat op basis van de beide studies (met placebo als brugcomparator).

Op basis van bovenstaande studie laten dapagliflozine (DAPA) en sitagliptine (DPP-4 remmer), beide toegevoegd aan een SU-derivaat, een vergelijkbaar statistisch significant gunstig effect zien op het Δ HbA1c ten opzichte van placebo. Uit deze indirecte vergelijking kan worden geconcludeerd dat de HbA1c daling bij tweevoudige combinatietherapie van DAPA+SU vergelijkbaar is met de HbA1c daling bij tweevoudige combinatietherapie van SITA+SU.

Discussie.

Voor de effectiviteit van dapagliflozine in combinatie met een SU-derivaat (glibenclamide) is één placebogecontroleerde studie (*D1690C00005*) uitgevoerd met een follow-up van 48 weken. Het bewijs is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen deze studie en andere placebogecontroleerde studies, waardoor de bewijskracht van lager niveau is dan bij een studie met een actieve vergelijkende behandeling. Hoewel de studies met pioglitazon en sitagliptine, die gebruikt zijn voor de vergelijkingen, vergelijkbaar zijn qua opzet en qua patiëntenpopulaties, zijn er ook verschillen. Zo is de *post-hoc* analyse van Scheen et al.¹¹ uitgevoerd op de resultaten van een studie die HbA1c-regulering niet als primaire uitkomstmaat had. Daarnaast gebruikten de meeste patiënten uit de *post-hoc* analyse van Scheen et al als SU-derivaat gliclazide, een minderheid gebruikte glibenclamide en glibenclamide. In de studie van Kipnes et al.¹⁰ werd vooral glibenclamide als SU-derivaat gebruikt, terwijl in de studie met dapagliflozine *D1690C00005*²³ als SU-derivaat glibenclamide is gebruikt. Door het verschil in gebruikte SU-derivaten zijn de resultaten van de studies niet geheel vergelijkbaar met die van studie *D1690C00005*. Hoewel de effecten op de HbA1c regulering vergelijkbaar zijn, is bekend dat glibenclamide meer hypoglykemieën veroorzaakt.¹ Als eerste keus SU-derivaat in Nederland geldt sinds 2013 gliclazide.¹ Het is bekend dat gliclazide en glibenclamide wat betreft effectiviteit op de HbA1c-regulering vergelijkbaar zijn.¹ Een beperking is de korte duur van alle studies. Daarom is het niet mogelijk om uitspraken te doen over lange termijn effecten van de toevoeging van dapagliflozine aan een SU-derivaat op harde uitkomstmaten, zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Conclusie.

Samenvattend luidt de conclusie dat na 24 weken behandeling toevoeging van dapagliflozine 10 mg aan glibenclamide (een SU-derivaat) de bloedglucoseregulatie verbetert. In een placebogecontroleerde studie treden in de dapagliflozine behandelarm -ten opzichte van de placebo-arm statistisch significant grotere dalingen op van het HbA1c (verschil in Δ HbA1c ten opzichte van placebo is -0,68%) en van de nuchtere

bloedglucosespiegel, bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op glimepiride in monotherapie. De dalingen in de dapagliflozine-arm ten opzichte van de placebo-arm blijven (volgens een niet-gepubliceerd studierapport) behouden tot 48 weken.²⁴ Op basis van indirecte vergelijkingen met vergelijkbare studies waarbij pioglitazon en sitagliptine aan een SU-derivaat zijn toegevoegd, ligt de daling van het HbA1c door toevoeging van dapagliflozine in dezelfde orde van grootte als de daling door toevoeging van sitagliptine. De toevoeging van pioglitazon aan een SU-derivaat lijkt tot een wat grotere HbA1c daling te leiden. Hierbij moet worden opgemerkt dat de HbA1c uitgangswaarde in de pioglitazon studiepopulatie hoger was dan in de dapagliflozine- en sitagliptine studiepopulaties. Behandeling met dapagliflozine bewerkstelligt een gewichtsreductie in tegenstelling tot zowel pioglitazon als sitagliptine, die beide tot gewichtstoename leiden.

3.a.2 Therapeutische waarde van dapagliflozine in combinatie met metformine en SU-derivaat (drievoudige combinatietherapie)

Beschikbaar als bewijs is studie *D1693C00005*, een placebogecontroleerde studie over dapagliflozine, toegevoegd aan de combinatie van metformine met een SU-derivaat (MET+SU).^{20,22,30} Pioglitazon en sitagliptine (DPP-4 remmer), beide toegevoegd aan MET+SU, zijn de vergelijkende behandelingen voor de beoordeling van dapagliflozine, toegevoegd aan metformine en SU-derivaat (MET+SU+DAPA). Omdat er geen studies zijn waarin de combinatie MET+SU+DAPA direct vergeleken wordt met de combinaties MET+SU+PIO of MET+SU+DPP-4, maakt deze beoordeling hiervoor gebruik van indirecte vergelijkingen met andere geschikte studies en van andere bronnen.

Tabel 6 laat de resultaten zien van studie *D1693C00005*.

In tabel 7 zijn de resultaten van studie *D1693C00005* afgezet tegen de resultaten van geschikte studies met combinatie van pioglitazon en metformine plus SU-derivaat (PIO+SU+MET) en combinatie van sitagliptine en metformine plus SU-derivaat (DPP-4+SU+MET).

Tabel 6. Verandering in HbA1c in studie *D1693C00005*: dapagliflozine versus placebo, toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat (MET+SU), bij patiënten met DM type 2, na 24 weken [EMA report²²]

	(MET+SU)+ PCB [95% BI]	(MET+SU)+ DAPA 10 mg [95% BI]	Vershil met PCB [95% BI]	p-waarde vs. PCB
	n = 108	n = 108		
Primaire uitkomstmaat				
Gemidd. Δ HbA1c wk 24 t.o.v. baseline* (%)	-0,17‡ [-0,31; -0,02]	-0,86‡ [-1,00; -0,72]	-0,69 [-0,89; -0,49]	< 0,0001
secundaire uitkomstmaten				
Gemidd. Δ FPG wk 24 t.o.v. baseline (mmol/L)	-0,04** [-0,42; 0,33]	-1,90** [-2,27; -1,53]	-1,86 [-2,39; -1,32]	< 0,0001
Gemidd. Δ gewicht wk 24 t.o.v. baseline* (kg)	-0,58** [-1,09; -0,07]	-2,65** [-3,16; -2,14]	-2,07 [-2,79; -1,35]	< 0,0001
Patiënten met HbA1c < 7,0% na 24 wkn (%)	11,1** [5,4; 16,8]	31,8** [23,3; 40,2]	20,7 [10,7; 30,6]	< 0,0001
Gemidd. Δ SPB wk 8 t.o.v. baseline (mmHg)	-0,27** [-2,60; 2,05]	-4,04** [-6,36; -1,72]	-3,77 [-7,05; -0,48]	< 0,0250
* : Kleinste kwadraten gemiddelde aangepast voor baseline waarde				
** : Last Observation Carried Forward (LOCF) analyse				
‡ : HbA1c-waarde berekend vgl. Longitudinal Repeated Measures (LRM)				
FPG	: Fasting Blood Glucose	SPB	: Systolic Blood Pressure	BI : Betrouwbaarheidsinterval
PCB	: placebo	MET:	: metformine	

Tabel 7. Gunstige effecten in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met dapagliflozine, pioglitazon en sitagliptine in drievoudige combinatie met SU+MET bij patiënten met DM2

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>Interventie</i>	<i>Aantal patiënten</i>	<i>Studieduur (primair eindpunt)</i>	<i>ΔHbA1c (%) t.o.v. baseline</i>	<i>ΔHbA1c (%) t.o.v. PCB (95% BI)</i>
SmPC ²⁰ , EMA Type 2 Variation Assessment Report, 2013 ²² (D1693C00005)	[MET+SU]+DAPA 10 mg	108	24 wkn	-0,86	-0,69, p< 0,0001
	[MET+SU]+PCB	108	24 wkn	-0,17	
Charpentier 2009 ¹⁷	[MET+SU]+PIO	145	7 mnd	-0,90	-1,18 (-1,39; -0,97)*
	[MET+SU]+PCB	154	7 mnd	+0,28	
Scheen 2009 ¹⁸	[MET+SU]+PIO	654	34,5 mnd	-0,9	-0,6, p<0,01
	[MET+SU]+PCB	660	34,5 mnd	-0,3	
Hermansen 2007 ¹²	[MET+SU]+SITA 100 mg	106	24 wkn	-0,59	-0,89 (-1,1; -0,68)
	[MET+SU]	106	24 wkn	+0,30	
SU	: SU-derivaat			DAPA	: dapagliflozine
PIO	: pioglitazon			PCB	: placebo
*	: baseline HbA1c 10,0 en 9,9% in PIO 15 resp. 30 mg-arm			BI	: betrouwbaarheidsinterval

Evidentie

Indirect bewijs

Over de gunstige effecten op het HbA1c van dapagliflozine in combinatie met metformine en SU-derivaat is alleen een placebogecontroleerde studie beschikbaar (D1693C00005). Het effect van toevoeging van dapagliflozine aan metformine en SU-derivaat (ten opzichte van placebo-toevoeging) in deze studie wordt indirect vergeleken met de effecten van toevoeging van pioglitazon of sitagliptine aan de combinatie metformine en SU-derivaat (ook gemeten ten opzichte van placebo). Dit leidt tot een uitspraak over de gunstige effecten van dapagliflozine-toevoeging ten opzichte van de gunstige effecten van toevoeging van pioglitazon of toevoeging van sitagliptine aan metformine en SU-derivaat.

Tabel 6 geeft de resultaten van de effecten in studie D1693C00005 op de primaire uitkomstmaat ΔHbA1c en op een drietal secundaire uitkomstmaten na 24 weken.

HbA1c (primaire uitkomstmaat)

Toevoeging van 10 mg dapagliflozine aan glimepiride bleek na 24 weken behandeling te hebben geleid tot een statistisch significant sterkere daling van het HbA1c als toevoeging van placebo (-0,86% versus -0,17%, p<0,0001).

Gewicht

Het lichaamsgewicht vertoonde na 24 weken behandeling een statistisch grotere daling in de dapagliflozine 10 mg-groep als in de placebogroep (-2,65 kg versus -0,58 kg, p<0,0001).

Percentage patiënten met HbA1c < 7%

Het percentage patiënten met HbA1c < 7% was na 24 weken behandeling statistisch significant hoger in de dapagliflozine 10 mg-groep als in de placebogroep (31,8% versus 11,1%, p<0,0001).

Tabel 7 vergelijkt de effecten op het Δ HbA1c in studie D1693C00005 met de effecten op Δ HbA1c zoals gevonden in een drietal andere studies over de combinatie van metformine en een SU-derivaat met pioglitazon, respectievelijk sitagliptine.

1. De studie van Charpentier et al¹⁷ start met toevoeging van pioglitazon 30 mg, met een titratie naar 45 mg, aan metformine en een SU-derivaat (n=134). Na 7 maanden follow-up leidde dit in de pioglitazon-arm tot daling van het HbA1c met 0,9% t.o.v. baseline (8,2% ± 0,6). In de placebogroep (n=133) steeg het HbA1c met 0,28% t.o.v. baseline (8,1% ± 0,7). De patiëntenpopulatie had een lange diabetes-duur (gemidd. ± 12 jaar) en ontving een hoge dosis metformine en SU-derivaat bij aanvang (dosering metformine gemidd. 2584 mg/dag, dosering SU-derivaten: glibenclamide gemidd. 15,1 mg; glimepiride gemidd. 5,2 mg). Dit duidt op een populatie die met duale orale therapie is uitbehandeld. Dit kan een verklaring zijn voor de stijging van het HbA1c in de placebo-groep. Het gewicht steeg in de pioglitazon groep met 3,9 kg en daalde in de placebogroep met 0,2 kg.

Qua opzet is deze studie vergelijkbaar met studie *D1693C00005*. De patiënten in de studie van Charpentier et al.¹⁷ hadden echter langer DM2 dan de patiënten in studie *D1693C00005*.

2. In de studie van Scheen et al.¹⁸ vond geforceerde titratie plaats van pioglitazon 15 mg naar pioglitazon 45 mg, toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat (n=654). Deze toevoeging leidde na gemiddeld 34,5 maanden follow-up tot een HbA1c daling van 0,9% ± 1,3 t.o.v. baseline (8,2% ± 1,4). In de placebogroep (n=660) bedroeg deze daling 0,3% ± 1,4 t.o.v. baseline (8,1% ± 1,4). Het lichaamsgewicht steeg in de pioglitazon groep met 4,1 kg en daalde in de placebogroep met 0,7 kg (p < 0.001 voor tussen-groep verschil). Hierbij dient opgemerkt te worden dat in beide armen OAD comedicaatie veranderd mocht worden.

Op basis van bovenstaande studies laten dapagliflozine (DAPA) en pioglitazon (PIO), beide toegevoegd aan metformine plus SU-derivaat in drievoudige combinatie een vergelijkbaar statistisch significant gunstig effect zien op het ΔHbA1c ten opzichte van placebo. Uit deze indirecte vergelijking kan worden geconcludeerd dat de HbA1c daling bij drievoudige combinatietherapie van DAPA+MET+SU vergelijkbaar is met de HbA1c daling bij drievoudige combinatietherapie van PIO+MET+SU.

3. De studie door Hermansen et al.¹² betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (n=441), om de effecten van toevoeging van sitagliptine aan een SU-derivaat (stratum 1, n=212), en de effecten van toevoeging van sitagliptine aan de combinatie metformine plus SU-derivaat te onderzoeken (stratum 2, n=229). Als SU-derivaat werd glibenpiride gebruikt in een dosis van 4–8 mg/dag. De populatie betrof DM2 patiënten (gemidd. ziekteduur 8,8 jaar), onvoldoende gereguleerd (gemidd. baseline HbA1c-waarde 8,34%: gemidd. 8,42% in stratum 1 en gemidd. 8,26% in stratum 2). Na een instel- en stabilisatiefase op glibenpiride ± metformine vond randomisatie van de patiënten plaats voor toevoeging van sitagliptine (100 mg/dag) of van placebo.

In de stratum 2- behandelarm sitagliptine toegevoegd aan glibenpiride+metformine (n=116) bedroeg de HbA1c daling na 24 weken 0,59% (95% BI: 0,74;0,44) ten opzichte van de baseline waarde (HbA1c 8,27%). In de stratum 2 -behandelarm placebo toegevoegd aan glibenpiride+metformine (n=113) steeg het HbA1c met 0,30 (95% BI: 0,14; 0,45) ten opzichte van de baseline HbA1c van 8,26% [p<0,001 voor het verschil tussen beide groepen]. Na 24 weken behandeling was er tevens een significant verschil tussen beide groepen ontstaan in de daling van het FPG (p<0,001). Ook werd na 24 weken een significant verschil in Δ lichaamsgewicht gevonden (+0,4 kg 95%CI:-0,1;0,9 voor sitagliptine en -0,7 kg 95% CI:-1,4;-0,1 voor placebo). Deze studie komt qua opzet en patiëntenkarakteristieken overeen met studie *D1693C00005*. Dit betekent dat een indirecte vergelijking tussen dapagliflozine en sitagliptine, beide toegevoegd aan metformine plus SU-derivaat, op basis van beide studies mogelijk is.

Op basis van bovenstaande studie laten dapagliflozine (DAPA) en sitagliptine, beide toegevoegd aan metformine plus een SU-derivaat (in drievoudige combinatie) een vergelijkbaar statistisch significant gunstig effect zien op het ΔHbA1c ten opzichte van placebo. Uit deze indirecte vergelijking kan worden geconcludeerd dat de HbA1c daling bij drievoudige combinatietherapie van DAPA+MET+SU vergelijkbaar is met de HbA1c daling bij drievoudige combinatietherapie van SITA+MET+SU.

Discussie

Voor de effectiviteit van dapagliflozine in drievoudige combinatietherapie met metformine plus een SU-derivaat is één placebogecontroleerde studie (*D1693C00005*) uitgevoerd met een follow-up van 24 weken. Het bewijs is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen deze studie en andere placebogecontroleerde studies, waardoor de bewijskracht van lager niveau is dan bij een studie met een actieve vergelijkende behandeling. Uit de studie-informatie is niet duidelijk welk SU-derivaat is gebruikt in studie *D1693C00005*. Hierdoor is niet helemaal zeker of de resultaten van de studies gebruikt voor de indirecte vergelijking geheel extrapoleerbaar zijn naar studie *D1693C00005*. De effecten op de HbA1c regulering zijn vergelijkbaar voor de verschillende SU-derivaten, maar het is bekend dat glibenclamide meer hypoglykemieën veroorzaakt.¹ Als eerste keus SU-derivaat in Nederland geldt sinds 2013 gliclazide.¹ Verder is er nog geen publicatie over studie *D1693C00005* in peer-reviewed tijdschriften beschikbaar. De registratiehouder heeft het studierapport ter beschikking gesteld voor deze beoordeling en de EMA (European Medicines Agency) heeft de studie geaccepteerd als bewijs voor de registratie van dapagliflozine in drievoudige combinatie.²⁰ Het EPAR (European Assessment Report) is echter nog niet aangevuld met deze studie. Daarom heeft de registratiehouder ook het EMA Rapporteur type II Variation Assessment Report, de grondslag voor de registratie-uitbreiding, beschikbaar gesteld.²² De resultaten van de studie zijn ook opgenomen in de Clinical Trials database onder nummer NCT01392677.²⁵ De studieresultaten voor de 28 weken extensie (totaal 52 weken), zijn nog niet beschikbaar.

Conclusie

Samenvattend luidt de conclusie dat in een placebogecontroleerde studie na 24 weken behandeling met dapagliflozine 10 mg toegevoegd aan metformine plus een SU-derivaat (in drievoudige combinatietherapie) de bloedglucoseregulatie verbetert. In de dapagliflozine behandelarm treden -ten opzichte van de placebo-arm statistisch significant grotere- dalingen van het HbA1c (verschil in Δ HbA1c ten opzichte van placebo is -0,69%) en van de nuchtere bloedglucosespiegel op, bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op metformine plus SU-derivaat. Op basis van een indirecte vergelijking lijkt de daling van het HbA1c die met toevoeging van dapagliflozine aan deze combinatie wordt bereikt in dezelfde orde van grootte te liggen als de daling die ontstaat door toevoeging van pioglitazon of sitagliptine (DPP-4 remmer) aan de combinatie van metformine plus SU-derivaat. Daarnaast zorgt dapagliflozine voor een gewichtsreductie in tegenstelling tot een gewichtstoename door toedoen van pioglitazon of sitagliptine.

3.b. Ongunstige effecten

Tabel 8 geeft een overzicht van de bijwerkingen van dapagliflozine afgezet tegen bijwerkingen van pioglitazon of sitagliptine (DPP-4 remmers) in combinatie met een SU-derivaat of in combinatie met metformine plus een SU-derivaat.^{20,26,27}

Tabel 8. Ongunstige effecten van dapagliflozine, sitagliptine en pioglitazon

	<i>dapagliflozine</i> ²⁰	<i>pioglitazon</i> ²⁶	<i>sitagliptine</i> ²⁷
Meest frequent	Vaak (1-10%): <ul style="list-style-type: none">- Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties- Urineweginfecties- Rugpijn- Dys- en polyurie- Verhoogd hematocriet Zeer vaak ($\geq 1/10$): <ul style="list-style-type: none">- Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline) -	Vaak (1-10%): <ul style="list-style-type: none">- Botfracturen bij vrouwen- Dosisgerelateerde gewichtstoename- Visusstoornissen- Bovenste luchtweginfectie- Hypo-asthenie	Vaak (1-10%): <ul style="list-style-type: none">- Nasofaryngitis- Bovenste luchtweginfectie
Ernstig	Tot nu toe niet bekend	<ul style="list-style-type: none">- Vochtretentie en hartfalen- Blaaskanker- Botfracturen	Geen
Leidend tot stoppen medicatie	3,2%		

Pioglitazon en sitagliptine

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.

Er waren aanwijzingen dat DPP-4 remmers, evenals andere incretine-mimetica, door mogelijke pancreastoxiciteit een toegenomen risico op pancreatitis en pancreaskanker veroorzaken. Een recente publicatie van EMA en FDA beschrijft de resultaten van onderzoek naar dit verschijnsel. De conclusie luidt dat er op grond van het huidige bewijs geen causale relatie kan worden vastgesteld, maar dat langetermijn onderzoek nodig is voor een definitieve conclusie.³¹

Ten gevolge van het andere werkingsmechanisme van dapagliflozine verschillen de bijwerkingen van de bijwerkingen die bij pioglitazon of DPP-4 remmers (sitagliptine) optreden.

Dapagliflozine en sitagliptine hebben over het algemeen een milder bijwerkingenprofiel dan pioglitazon. De afwezigheid van ernstige bijwerkingen van DPP-4 remmers en dapagliflozine bij langdurig gebruik is echter nog niet bewezen.

Evidentie.

Deze beoordeling van dapagliflozine heeft betrekking op de indicaties dapagliflozine in combinatie met een SU-derivaat en dapagliflozine in combinatie met metformine plus een SU-derivaat. Deze indicaties werpen geen ander licht op het bijwerkingenprofiel van dapagliflozine dan de reeds in 2013 door de WAR beoordeelde indicaties van dapagliflozine in combinatie met metformine en dapagliflozine in combinatie met insuline. Sinds 2013 is geen nieuwe veiligheidsinformatie over dapagliflozine beschikbaar gekomen. De conclusie uit het Farmacotherapeutisch rapport zoals vastgesteld door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in haar vergadering van 26 augustus 2013 kan derhalve worden gehandhaafd.⁹

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. In de SmPC van dapagliflozine wordt daarom aangeraden de dosering van het SU-derivaat te verlagen indien er sprake is van een verhoogd aantal hypoglykemieën.²⁰ 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 4.273 patiënten met dapagliflozine behandeld. Twaalf studies hadden een behandelperiode met een duur van 24 weken, 8 met langdurende verlengingen tussen de 24 en 78 weken (tot aan een totale studieduur van 102 weken) en één studie duurde 52 weken met een langdurende verlenging van 52 weken (totale studieduur van 104 weken).²⁰ De ervaring met dapagliflozine is voornamelijk beperkt. De ervaring met pioglitazon is ruim. Het product is langer dan 10 jaar op de markt. Sitagliptine (DPP-4 remmer) werd in 2007 geïntroduceerd. De ervaring met dit product is voldoende. Andere DPP-4 remmers kwamen later op de markt.

Tabel 9. Ervaring met dapagliflozine en vergeleken behandelingen*

	<i>dapagliflozine</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	

*Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.farmacotherapeutischkompas.nl.

Conclusie.

De ervaring met dapagliflozine is beperkt (sinds november 2012 op de markt). De ervaring met sitagliptine (en andere DPP-4 remmers) is voldoende tot beperkt. Sitagliptine kwam in 2007 beschikbaar. De ervaring met pioglitazon is ruim omdat dit geneesmiddel langer dan 10 jaar op de markt is.

3.c.2 Toepasbaarheid

Er zijn sinds de eerste beoordeling van dapagliflozine door de WAR geen nieuwe gegevens beschikbaar gekomen met betrekking tot de toepasbaarheid. De tekst uit het Farmacotherapeutisch rapport over dapagliflozine, zoals de WAR heeft vastgesteld in haar vergadering van 26 augustus 2013 kan worden gehandhaafd.⁹

Contra-indicaties^{20,26,27}: Voor dapagliflozine en sitagliptine gelden geen belangrijke contra-indicaties. Pioglitazon kent een aantal relevante contra-indicaties):

- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV),

- verminderde leverfunctie,
- diabetische ketoacidose,
- actieve blaaskanker of een voorgeschiedenis van blaaskanker en
- niet-onderzochte, macroscopische hematurie

Specifieke groepen^{20,26,27}: Dapagliflozine bevordert uitscheiding van glucose via de nieren. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of end-stage nierfalen (ESRD). Ook bij sitagliptine beperkt nierinsufficiëntie de toepasbaarheid van het geneesmiddel. 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; daarom wordt het starten van een behandeling met dapagliflozine bij hen niet aanbevolen. Aanpassing van de dosering bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is niet nodig. Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis geldt 5 mg als aanbevolen startdosis. Indien de patiënt deze goed verdraagt kan dosisverhoging naar 10 mg plaatsvinden.

Interacties^{20,26,27}: Dapagliflozine kan gecombineerd worden met andere bloedglucoseverlagende middelen waaronder metformine, SU-derivaten en insuline. Dapagliflozine is niet onderzocht in combinatie met glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-analogen. Omdat pioglitazon in verband is gebracht met meer kans op blaaskanker, wordt combinatie van dapagliflozine met pioglitazon afgeraden. Gelijktijdig gebruik van dapagliflozine met lisdiuretica wordt afgeraden in verband met risico op dehydratie en hypotensie.

Waarschuwingen en voorzorgen^{20,26,27}: Het gebruik van dapagliflozine wordt afgeraden voor patiënten die zowel cardiovasculaire ziekten als risico op hypotensie hebben en voor 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 het gebruik geassocieerd is met een verhoogd risico op CV events zoals voor pioglitazon geldt. Bij patiënten die pioglitazon gebruiken geldt dat voorschrijvers alert dienen te zijn op de mogelijkheid van maculair oedeem.

Conclusie.

De toepasbaarheid van dapagliflozine is breed. De toepasbaarheid is groter dan die van pioglitazon, maar kleiner dan die van sitagliptine (DPP-4 remmer).

3.c.3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van dapagliflozine en vergeleken behandelingen

	<i>dapagliflozine</i>	<i>pioglitazon</i>	<i>sitagliptine</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal	Oraal
toedieningsfrequentie	Eenmaal 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.²⁰ Pioglitazon wordt eenmaal daags oraal met of zonder voedsel ingenomen. De startdosis is 15 of 30 mg pioglitazon met stapsgewijze verhoging tot eenmaal daags 45 mg.²⁶ De dosis van sitagliptine is 100 mg eenmaal daags, in te nemen met of zonder voedsel.²⁷

Conclusie.

Er is geen verschil in gebruiksgemak tussen dapagliflozine, pioglitazon en sitagliptine in tweevoudige of drievoudige orale combinatie met een SU-derivaat. De toediening van alle middelen is oraal.

3.d. Eindconclusie therapeutische waarde

Toevoeging van dapagliflozine 10 mg aan een SU-derivaat in tweevoudige combinatie en aan metformine plus een SU-derivaat in drievoudige combinatie verbetert na 24 weken behandeling de bloedglucoseregulatie. Ten opzichte van placebo daalt het HbA1c met -0,68% bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op glimepiride in monotherapie en met -0,69% bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn op metformine plus SU-derivaat. Tevens daalt de nuchtere

bloedglucosespiegel. Op basis van indirecte vergelijkingen ligt de daling van het HbA1c door toevoeging van dapagliflozine aan een SU-derivaat of aan de combinatie van metformine plus SU-derivaat in dezelfde orde van grootte als de daling door toevoeging van pioglitazon of sitagliptine (DPP-4 remmer) aan een SU-derivaat of aan metformine plus SU-derivaat. Behandeling met dapagliflozine bewerkstelligt een gewichtsreductie in tegenstelling tot zowel pioglitazon als sitagliptine, die beide tot gewichtstoename leiden. Het bijwerkingenprofiel van dapagliflozine wordt gekenmerkt door een verhoogde incidentie van genitale infecties en urineweginfecties en is qua ernst vergelijkbaar met sitagliptine. Dapagliflozine en sitagliptine hebben over het algemeen een milder bijwerkingenprofiel dan pioglitazon. De bijwerkingen van pioglitazon op cardiovasculair gebied (oedeem en hartfalen) zijn potentieel ernstig. Het gebruik van pioglitazon is tevens in verband gebracht met meer kans op blaaskanker. De afwezigheid van ernstige bijwerkingen van DPP-4 remmers en dapagliflozine bij langdurig gebruik is echter nog niet bewezen. Door de beperkte duur van de studies ontbreken voor dapagliflozine, net als voor de DPP-4 remmers en pioglitazon, gegevens over effecten op het voorkomen van complicaties van DM type 2 op de lange termijn. Indien insuline niet kan worden toegepast heeft dapagliflozine bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2, toegevoegd aan een SU-derivaat in tweevoudige combinatie, of toegevoegd aan metformine plus een SU-derivaat in drievoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als pioglitazon of sitagliptine.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4.a. Claim van de fabrikant

In dit dossier wordt uitbreiding gevraagd van de nadere voorwaarden voor vergoeding van dapagliflozine voor de volgende twee groepen patiënten:

- Als add-on therapie in combinatie met SU-derivaat (tweevoudige combinatie) als de patiënt metformine niet kan gebruiken
- Als add-on therapie in combinatie met metformine & SU-derivaat (drievoudige combinatie) als de patiënt insuline niet kan gebruiken

Dapagliflozine komt in aanmerking als add-on therapie in combinatie met SU-derivaat als de patiënt metformine niet kan gebruiken. De vergelijkende behandeling is het toevoegen van pioglitazon aan SU-derivaat monotherapie of het toevoegen van sitagliptine aan SU-derivaat monotherapie.

Op vergelijkbare wijze komt dapagliflozine in aanmerking als add-on therapie in combinatie met metformine & SU-derivaat als de patiënt insuline niet kan gebruiken. De vergelijkende behandeling is in dit geval het toevoegen van pioglitazon aan metformine & SU-derivaat of het toevoegen van sitagliptine aan metformine & SU-derivaat.

Claim therapeutische waarde:

- Het toevoegen van dapagliflozine aan SU-derivaat monotherapie (tweevoudige combinatietherapie), heeft over het geheel genomen een gelijke therapeutische waarde als het toevoegen van pioglitazon of sitagliptine aan SU-derivaat monotherapie.
- Het toevoegen van dapagliflozine aan metformine & SU-derivaat (drievoudige combinatietherapie) heeft over het geheel genomen een gelijke therapeutische waarde als het toevoegen van pioglitazon of sitagliptine aan metformine & SU-derivaat.

Voor beide indicaties is de fabrikant van mening dat de bijlage 2 condities aangepast dienen te worden conform de omschrijving zoals die op dit moment al voor de DPP-4 remmers en pioglitazon geldt.

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

Op basis van één placebogecontroleerde studie met dapagliflozine en indirecte vergelijkingen met geschikte andere placebogecontroleerde studies geeft toevoeging van dapagliflozine aan een SU-derivaat in tweevoudige combinatie een daling van het HbA1c die in dezelfde orde van grootte ligt als de daling door toevoeging van pioglitazon of sitagliptine aan een SU-derivaat. Bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 heeft dapagliflozine, toegevoegd aan een SU-derivaat in tweevoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als toevoeging van pioglitazon of sitagliptine.

Op basis van één placebogecontroleerde studie met dapagliflozine en indirecte vergelijkingen met geschikte andere placebogecontroleerde studies geeft toevoeging van dapagliflozine aan metformine plus een SU-derivaat in drievoudige combinatie een daling van het HbA1c die in dezelfde orde van grootte ligt als de daling door toevoeging van pioglitazon of sitagliptine aan metformine plus een SU-derivaat. Bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 heeft dapagliflozine, toegevoegd aan metformine plus een SU-derivaat in drievoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde als toevoeging van pioglitazon of sitagliptine.

De effecten van dapagliflozine op het voorkomen van complicaties van DM type 2 op de lange termijn zijn niet bekend. Deze beperking geldt ook voor sitagliptine en andere DPP-4 remmers, alsmede voor pioglitazon.

5. Afkortingen

DM2	diabetes mellitus type 2
DPP-4	dipeptidylpeptidase-4 remmer
ESRD	End stage renal disease
GLP1	glucagonachtige peptide-1
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
OAD	Orale antidiabetica
SGLT2	natrium-glucose-co-transporter 2
SU	sulfonylureumderivaat
MET	metformine
DAPA	dapagliflozine
PIO	pioglitazon
SITA	sitagliptine

6. Literatuur

1. Nieuwe NHG standaard NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56(10):512-25.
2. Farmacotherapeutisch kompas: Achtergrondinformatie orale bloedglucoseverlagende middelen. College voor zorgverzekeringen. Geraadpleegd: 18-02-2014. <http://www.fk.cvz.nl/inleidendeTeksten/i/inl%20orale%20bloedglucoseverlagende%20middelen.asp>
3. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/endocrienevoedings-en-stofwisselingsziekten-en-immuniteitsstoornissen/diabetes-mellitus>
4. www.dvn.nl/diabetes/incijfers
5. 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>
6. 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.
7. www.nieuwedidiabeteswaarde.nl
8. Sluiter AC, van Wijland JJ, Arntzenius AB et al. Landelijke transmurale afspraak Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2012; 55; S1-S12.
9. Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®) voor behandeling van volwassenen met 'diabetes mellitus type 2. CVZ. Diemen, 26 augustus 2013. <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1308-dapagliflozine-forxiga/1308-dapagliflozine-forxiga/dapagliflozine+%28Forxiga%29.pdf>
10. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. Am J Med. 2001 Jul;111(1):10-7.
11. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ et al. 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.
12. Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes Obes Metab. 2007 Sep;9(5):733-45.
13. CFH-rapport pioglitazon (Actos®), 14 februari 2007.
14. CFH-rapport sitagliptine (Januvia®), 28 april 2008.
15. CFH-rapport sitagliptine (Januvia®), 25 augustus 2009.
16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.
17. Charpentier G, Halimi S, F-PIO-100 Study Investigators. Early triple therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2009 Sep;11(9):844-54
18. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B; PROactive investigators. Long-term glycaemic control with metformin-sulphonylurea-pioglitazon triple therapy in PROactive (PROactive 17). Diabet Med. 2009 Oct;26(10):1033-9.
19. EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev.1. November 2012.
20. Samenvatting van de productkenmerken dapagliflozine (Forxiga®). EMA, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf
21. European Assessment Report dapagliflozine (Forxiga®). EMA. 18 september 2012.
22. Rapporteur type II variation assessment report Forxiga: Procedure no. EMEA/H/C/2322/II/08.
23. Strojek K, Yoon KH, Hruby V et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2011 Oct;13(10):928-38 + supplementary data
24. Final 48-week Clinical Study Report Synopsis d.d. 18 oktober 2010 (D1690C00005). A 24-Week, International, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multi-center, Placebo-controlled Phase III study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycemic Control on Glimepiride Therapy Alone; Report for the 24-week short-term treatment period plus the 24-week long-term extension period.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Studie+NCT01392677&Search=Search>. 2014.
26. Samenvatting van de productkenmerken pioglitazon (Actos®). EMA, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf

27. Samenvatting van de productkenmerken sitagliptine (Januvia®). EMA, 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf.
28. Scientific discussion for the approval of pioglitazone (Actos®). EMA, Londen, 2004,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000285/WC500021381.pdf
29. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME. Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med.* 2010 Mar;27(3):309-17.
30. Final 24-week Clinical Study Report Synopsis d.d. 18 juli 2013 (D1693C00005). A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, international phase III study with a 28-week extension period to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin 10mg once daily in patients with type 2 diabetes who have Inadequate Glycemic Control on a background combination of Metformin and Sulfonylurea; Report for the 24-week short-term treatment period.
31. Egan AG et al). Pancreatic safety of incretin-based drugs. FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014 Feb 27;370(9):794-7.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 26 mei 2014.

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

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	€ 44,10		
kosten per 28 dagen	€ 41,16	€ 1,20 - € 29,07	€ 39,07

*Bron: Z-index. [maart 2014]

OUDE TEKST (2013)

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.

NIEUWE TEKST

FK-advies: [zie kompas]

Medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2 komt pas in aanmerking indien met voorlichting, educatie, aanpassing van de voeding en stimulering van lichaamsbeweging geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt. Metformine is eerste keus bij. Bij onvoldoende resultaat hiermee, kan een kortwerkend sulfonylureumderivaat (voorkeur gliclazide) worden toegevoegd. De volgende stap is (toevoeging van) insulinetherapie. De overige bloedglucoseverlagende middelen komen pas in aanmerking indien gebruik van bovenstaande middelen op bezwaren stuit.

Er is geen bewijs dat dapagliflozine (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit vermindert.

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 kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget die ontstaan bij de aanvraag van uitbreiding van de indicatie van dapagliflozine (Forxiga®). Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, 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.¹ De aanvrager vraagt vergoeding aan voor twee mogelijke combinaties met dapagliflozine:

1. Dapagliflozine (DAPA) in tweevoudige orale combinatietherapie met sulfonyleureumderivaten (SU-derivaten).
2. Dapagliflozine in drievoudige orale combinatietherapie met SU-derivaten en metformine (MET).

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft vastgesteld dat:

Indien insuline niet kan worden toegepast heeft dapagliflozine bij de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2, toegevoegd aan een SU-derivaat in tweevoudige combinatie, of toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat in drievoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde heeft als toevoeging van pioglitazon (thiazolidinedion of TZD) of sitagliptine (DPP-4 remmer).

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor SU+DAPA combinatietherapie

Er wordt aangenomen dat patiënten die momenteel SU+ als oraal antidiabeticum (OAD) een DPP-4 remmer of thiazolidinedion (TZD) krijgen, in aanmerking zouden komen om in plaats van de DPP-4 remmer of TZD, DAPA te krijgen. Om een schatting te maken over het aantal patiënten dat in 2014 SU+OAD krijgen worden de 2012 getallen uit een rapport opgesteld door Pharmo Research voor de aanvrager geëxtrapoleerd naar 2014.² Uit het Pharmo rapport blijkt dat er in 2012 3760 DM2 patiënten behandeld werden met SU+DPP-4 en 3590 patiënten met SU+TZD, waardoor het totaal aantal patiënten op 7350 uitkomt.

In de vorige beoordeling van dapagliflozine (DAPA) door Zorginstituut Nederland (toen nog CVZ) is op basis van GIP-cijfers beredeneerd en aangenomen dat het aantal DM2 patiënten dat OAD's slikt jaarlijks met 15% stijgt.³ Voor de extrapolatie van de 2012 getallen wordt dit getal in deze KCR opnieuw gebruikt.

Een andere groep patiënten waarmee rekening moet worden gehouden is de patiëntenpopulatie met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met een creatinineklaring < 60 ml/min of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73m²). In de SmPC wordt DAPA niet aanbevolen voor deze groep.¹ Tevens wordt het gebruik bij een leeftijd boven de 75 jaar niet aanbevolen. Omdat patiënten met een slechtere nierfunctie vaak oudere patiënten betreffen, worden deze als een groep beschouwd. Data uit het Verenigd Koninkrijk laten een prevalentie van 27,5% zien voor DM2 patiënten met een matige tot slechte nierfunctie (creatinine klaring < 60 ml/min).⁴ Aangenomen wordt dat deze prevalentie ook geldt voor de Nederlandse DM2 patiëntenpopulatie.

Tabel 1 vat de berekening van de schatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met DAPA+SU combinatietherapie.

Tabel 1: Schatting van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met DAPA+SU combinatietherapie

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
SU+TZD ^a	3.590					
SU+DPP-4 ^a	3.760					
Totaal #SU+OAD ^b	7.350	8.453	9.720	11.178	12.855	14.783
Patiënten met nierinsufficiëntie (27,5%) ^c	-2.021	-2.324	-2.673	-3.074	-3.535	-4.065
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor SU+DAPA	5.329	6.128	7.047	8.104	9.320	10.718

^aGebaseerd op cijfers uit Pharmo rapport²^bAanname dat OAD markt 15% per jaar groeit, gebaseerd op data GIP-databank⁵^cAanname gebaseerd op data uit het VK⁴

Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor DAPA+SU+MET drievoudige combinatietherapie
Op basis van dezelfde data en aannames als bij de combinatietherapie SU+DAPA wordt voor de drievoudige therapie SU+MET+DAPA een schatting gemaakt van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deze therapie. Tabel 2 vat de berekening van de schatting van dit aantal.

Tabel 2: Schatting van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met DAPA+SU+MET combinatietherapie

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
SU+MET+TZD ^a	4.680					
SU+MET+DPP-4 ^a	7.230					
Totaal #SU+MET+OAD ^b	11.910	13.697	15.751	18.114	20.831	23.955
Patiënten met nierinsufficiëntie (27,5%) ^c	-3.275	-3.767	-4.332	-4.981	-5.728	-6.588
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor DAPA + SU + MET	8.635	9.930	11.419	13.132	15.102	17.368

^aGebaseerd op cijfers uit Pharmo rapport²^bAanname dat OAD markt 15% per jaar groeit, gebaseerd op data GIP-databank⁵^cAanname gebaseerd op data uit het VK⁴*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.

Tabel 3: Jaarlijkse kosten per patiënt bij toepassing van dapagliflozine incl. SU+MET

Product	Prijs	Kosten / Jaar / Patient
Inkoopkosten DAPA	€ 1,47 / DDD	€537
Inkoopkosten MET	€ 0,22 / DDD	€80
Inkoopkosten SU	€ 0,12 / DDD	€44
Aantal doseringen per jaar	365	
Totaal DAPA		€537
Totaal DAPA+SU		€581
Totaal DAPA+SU+MET		€661

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 (vildagliptine, sitagliptine, linagliptine, en saxagliptine). Tabel 4 laat de gemiddelde

jaarlijkse kosten per patiënt voor deze middelen zien. De kosten van de DPP-4 remmers zijn de gewogen gemiddelde prijzen van de verschillende DPP-4 remmers die op de markt zijn, gebaseerd op het gebruik van de individuele middelen in 2012 volgens de GIP databank.⁵ Hieruit blijken de geschatte jaarlijkse kosten voor TZD's €391 en voor DPP-4 remmers €572. te zijn. Uitgaande van geen verschil in kosten door bijwerkingen zal substitutie van DPP-4 remmers door DAPA geen meerkosten met zich meebrengen, en substitutie van TZD's wel. De laatste jaren worden TZD's (i.e. pioglitazon) echter minder voorgeschreven in verband met het bijwerkingenprofiel, en zal substitutie vermoedelijk vooral met DPP-4 remmers plaatsvinden. Zo was volgens de GIP databank het aantal TZD gebruikers in 2009 nog 31.000 en is dit in 2012 afgenomen tot 12.000 gebruikers. In dezelfde periode is het aantal DPP-4 gebruikers gestegen van 11.000 naar 38.000. Deze raming gaat daarom verder uit van de substitutie van DPP-4 en laat TZD's buiten beschouwing.

Tabel 4: Aantal patiënten en Jaarlijkse kosten met alternatieve OAD's

Product	Prijs	Kosten / Jaar / Patient
TZD	€ 1,07 / 30 mg (DDD)	€391
Vildagliptine (21% ^a)	€1,55/2x50mg (DDD)	€566
Sitagliptine (64% ^a)	€1,57/100mg (DDD)	€573
Linagliptine (7% ^a)	€1,59/mg (DDD)	€580
Saxagliptine (8% ^a)	€1,57/5mg (DDD)	€573
Totaal DPP-4 gewogen gemiddelde		€572
Totaal DPP-4+SU		€616
Totaal DPP-4+SU+MET		€696

^aHet percentage patiënten in Nederland dat deze DPP-4 remmer krijgt volgens de GIP-databank⁵

Marktpenetratie

Er wordt dezelfde aanname gedaan voor marktpenetratie als in de vorige beoordeling van DAPA in DM2.³ Wanneer in de GIP databank gekeken wordt naar de marktpenetratie van de TZD's 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 jaren. Daarom wordt met de volgende schatting van de marktpenetratie van DAPA gerekend: 4% in 2015, 8% in 2016, en 10% in 2017. Deze marktpenetratie wordt aangenomen voor beide indicaties (tweevoudige én drievoudige combinatietherapie).

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 5 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer de vergoeding van dapagliflozine wordt uitgebreid. De kosten voor SU en de combinatie van SU+MET zijn hierbij niet meegenomen omdat deze in beide behandelcombinaties voorkomen. Verder zijn in de tabel alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 5.a: Raming van de geneesmiddelenkosten voor de inzet van DAPA in plaats van DPP-4 als toevoeging aan SU

	Aantal patiënten	Kosten DAPA (€ 537 per patiënt/jaar)	Besparingen door substitutie van DPP-4 (€ 572 per patiënt/jaar)	Totale kosten per jaar
2015 (4% van 8.104)	324	€ 173.988	€ 185.328	- € 11.239
2016 (8% van 9.320)	746	€ 400.602	€ 426.712	- € 26.342
2017 (10% van 10.718)	1072	€ 575.664	€ 613.184	- € 37.635

Tabel 5.b: Raming van de geneesmiddelenkosten voor de inzet van DAPA in plaats van DPP-4 als toevoeging aan SU+MET in drievoudige therapie

	Aantal patiënten	Kosten DAPA (€ 537 per patiënt/jaar)	Besparingen door substitutie van DPP-4 (€ 572 per patiënt/jaar)	Totale kosten per jaar
2015 (4% van 13.132)	525	€ 281.925	€ 300.300	- € 18.180
2016 (8% van 15.102)	1208	€ 648.696	€ 690.976	- € 42.162
2017 (10% van 17.368)	1737	€ 932.769	€ 993.564	- € 60.956

4. Conclusies

Rekening houdend met een jaarlijkse toename van 15% van het aantal potentiële gebruikers, substitutie, en een geschatte marktpenetratie van 10% na 3 jaar, zal uitbreiding van de indicatie van dapagliflozine (Forxiga®) voor behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 gepaard gaan met geneesmiddelenbesparingen van ruim € 37.000 voor de indicatie in combinatie met SU-derivaten en ruim € 60.000 voor de indicatie waarin dapagliflozine wordt toegevoegd aan de combinatie SU-derivaat en metformine.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 26 mei 2014

5. Referenties

¹ SmPC dapagliflozine

² Pharmo instituut, Pharminform patient journey tbv AstraZeneca DM markt d.d. Maart 2013

³ CVZ 2013. Kostenconsequentieraming Dapagliflozine in combinatie met metformine.

⁴ Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21; 88 - 92.

⁵ GIPdatabank, Zorginstituut Nederland, 2014. www.gipdatabank.nl.

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergadering

Product: Forxiga®

Besproken op: 26 mei 2014

Eerste bespreking

26 mei 2014

dapagliflozine (Forxiga®), 1B

FT-rapport en KCR

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking over de uitbreiding van de nadere indicatievoorwaarden voor dapagliflozine bij volwassenen diabetes mellitus type 2 patiënten in combinatie met orale antidiabetica (combinatie met SU-derivaten en met SU-derivaten + metformine).

Voor de drievoudige combinatietherapie (de toevoeging van dapagliflozine aan metformine en SU- derivaat) heeft de fabrikant nog geen peer reviewed studie. In de plaats hiervan is gebruik gemaakt van een Rapporteur type II assessment Report van dapagliflozine.

De fabrikant claimt dat de uitbreiding van de nadere voorwaarden een gezamenlijk kostenbeslag heeft dat onder de € 2,5 miljoen blijft. € 2,5 miljoen is de grens waaronder het Zorginstituut vrijstelling mag verlenen voor het farmaco-economisch onderzoek. Wel is een kostenconsequentieraming door de fabrikant ingediend.

FT-rapport

Discussie

Een commissielid is van mening dat de studies vergelijkbaar en van goede kwaliteit zijn. Bij de beoordeling van de monotherapie is gebruik gemaakt van een placebo gecontroleerde studie. Deze studie toont een klinisch relevante verbetering van het HbA1c ten opzichte van placebo (-0,68%) en van de nuchtere bloedglucosespiegel bij patiënten die voldoende gereguleerd zijn op glimepiride in monotherapie. In de studie die gebruikt is bij de combinatietherapie is een significant verschil van de daling van het HbA1c ten opzichte van placebo te zien. Het commissielid kon zich vinden in de aanpak van de indirecte vergelijking en de concept-conclusie.

Een commissielid adviseert om duidelijker in het rapport naar voren te laten komen dat het middel een ander aangrijpingspunt heeft en dit ook is meegewogen bij het concept-oordeel van gelijke therapeutische waarde.

Een commissielid adviseert om een opmerking in het rapport op te nemen dat volgens de NHG-Standaard de drievoudige therapie niet de voorkeur heeft. De aanpassing van het FK-advies voor diabetesmedicatie komt aan de orde in de WAR-FK commissie.

Het oordeel over de claim van de fabrikant vindt plaats op basis van de afname van HbA1c. Beter zou zijn wanneer op basis van klinisch relevante eindpunten het oordeel tot stand zou komen. Het voorstel is om in het concept-besluit aan te geven dat het oordeel op basis van de afname van HbA1c gebeurt.

FT-rapport

Besluit

Het concept oordeel van de WAR luidt dat bij de behandeling van volwassen patiënten met DM type 2 dapagliflozine, toegevoegd aan een SU-derivaat in tweevoudige combinatie of toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat in drievoudige combinatie, een gelijke therapeutische waarde heeft als toevoeging van pioglitazon of sitagliptine.

KCR

Inleiding

Een commissielid heeft een aantal opmerkingen die wel invloed hebben op de berekeningen in de KCR maar niet op de interpretatie van de KCR:

- de substitutievraag die verder moet worden uitgewerkt en daarmee beter aansluit bij de concept-conclusie dat er nauwelijks meerkosten zijn;
- de marktpenetratie van 15%. 11% wordt realistischer geacht gezien de recentelijke toename van het aantal patiënten;
- de aanname in de KCR om de 75-jarige te laten samenvallen met de groep van nierinsufficiëntie. Deze groep zou uitgebreid moeten worden omdat nierinsufficiëntie ook bij jongeren voorkomt.

KCR

Besluit

Het concept-oordeel van de WAR is dat rekening houdend met een jaarlijkse toename van 15% van het aantal potentiële gebruikers en een geschatte marktpenetratie van 10% na 3

jaar de uitbreiding van de indicatie van dapagliflozine voor de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 gepaard zal gaan met geneesmiddelenkosten van ruim € 600.000 miljoen voor de indicatie in combinatie met SU-derivaten en ruim € 1,1 miljoen voor de indicatie waarin dapagliflozine wordt toegevoegd aan de combinatie SU-derivaat en metformine. Wanneer rekening gehouden wordt met substitutie van overige orale antidiabetica zal de uitbreiding beperkte financiële gevolgen hebben voor het geneesmiddelenbudget.

Tekst Farmacotherapeutisch Kompas

In de tekst voor het farmacotherapeutisch kompas staat 'Stap 1 in de behandeling vormt metformine. De overige bloedglucoseverlagende middelen komen pas in aanmerking indien niet wordt uitgekomen met deze middelen van voorkeur, omdat hiervoor gegevens over een afname van diabetische complicaties ontbreken. Aan de commissie die deze teksten beoordeelt wordt als advies meegegeven dat deze tekst verkeerd kan worden geïnterpreteerd en het voorstel is om de volgorde waarin de middelen voorgeschreven dienen te worden explicieter te noemen en hier ook een stappenplan aan toe te voegen.