

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014102285

Datum 19 augustus 2014
Betreft GVS rapport 14/18; empagliflozine (Jardiance®)

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

2014102285

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 augustus 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel empagliflozine (Jardiance®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling, middels een marginale toetsing, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Empagliflozine behoort tot de farmacotherapeutische groep van SGLT2-remmers (sodium glucose co-transporter 2-remmers). Het is beschikbaar als tablet 10 mg en 25 mg. Het is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) om de bloedglucoseregulatie te verbeteren in monotherapie en in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, indien samen met dieet en lichaamsbeweging geen adequate bloedglucoseregulatie wordt verkregen.

De registratiehouder heeft uitsluitend vergoeding aangevraagd voor toepassing van empagliflozine ter verbetering van de bloedglucoseregulatie bij volwassen patiënten met DM2 als tweevoudige orale combinatietherapie met metformine. Deze beoordeling betreft dan ook alleen deze indicatie.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat empagliflozine onderling vervangbaar is met de overige SGLT2-remmers die zijn opgenomen in het GVS cluster OA10BXAO V, namelijk dapagliflozine (Forxiga®) en canagliflozine (Invokana®).

Op grond van bovenstaande overwegingen is de conclusie dat empagliflozine kan worden opgenomen in het bovengenoemde cluster op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 10 mg worden aangehouden.

Daarbij dient voor empagliflozine op basis van deze marginale toetsing dezelfde bijlage 2 voorwaarde te gelden als voor de overige SGLT2-remmers in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine:

Voorwaarde

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

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
19 augustus 2014

Onze referentie
2014102285

Hoogachtend,

Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd Pakket

GVS-rapport 14/18
empagliflozine (Jardiance®)

Datum	19 augustus 2014
Status	definitief

Colofon

Volgnummer	2014095898
Contactpersoon	mw. drs. A.J. Link +31 (0)20 797 86 47
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Empagliflozine Jardiance®—5
1.2	Voorstel fabrikant opname GVS—5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—9
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—9
2.1.2	Gelijke toedieningsweg—9
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—9
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—9
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—15
2.3	Standaarddosering—15
2.4	Conclusie plaatsing op lijst 1A—15
3	Conclusie plaatsing in GVS—17
4	Literatuur—19

1 Inleiding

In de brief van 11 augustus 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel empagliflozine (Jardiance®).

1.1 Empagliflozine Jardiance®

Samenstelling

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg of 25 mg empagliflozine.

Geregistreerde indicatie

Empagliflozine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) om de bloedglucoseregulatie te verbeteren.

Monotherapie: Als dieet en lichaamsbeweging alleen geen adequate bloedglucoseregulatie geven bij patiënten voor wie het gebruik van metformine niet geschikt geacht wordt vanwege intolerantie.

Aanvullende combinatietherapie: In combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline, wanneer deze, samen met dieet en lichaamsbeweging, geen adequate bloedregulatie geven.

Op verzoek van de registratiehouder is uitsluitend vergoeding aangevraagd voor toepassing van empagliflozine ter verbetering van de bloedglucoseregulatie bij volwassen patiënten met DM2 als tweevoudige orale combinatietherapie met metformine. Deze beoordeling betreft dan ook alleen deze indicatie.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosering is 10 mg empagliflozine eenmaal daags voor monotherapie en aanvullende combinatietherapie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline. Bij patiënten die empagliflozine 10 mg eenmaal daags verdragen en die een $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² hebben en bij wie een strakkere bloedglucoseregulatie nodig is, kan de dosis worden verhoogd naar de maximale dosering van 25 mg eenmaal daags. Als empagliflozine wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat (SU-derivaat) of met insuline, kan worden overwogen om de dosering van het sulfonylureumderivaat of de insuline te verlagen om de kans op hypoglykemie te verminderen.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van empagliflozine (Jardiance®) stelt dat empagliflozine onderling vervangbaar is met dapagliflozine en canagliflozine, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0A10BXAO V, samen met de andere genoemde middelen.

De fabrikant vraagt een marginale toetsing aan voor opname van Jardiance® in bovengenoemd cluster.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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

Empagliflozine heeft als ATC-code A1-BX12 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van SGLT2-remmers (sodium glucose co-transporter 2-remmer). Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van empagliflozine komen in eerste instantie de twee overige SGLT-remmers in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS, namelijk canagliflozine (Invokana®) en dapagliflozine (Forxiga®). Al eerder is vastgesteld dat de SGLT-remmers niet onderling vervangbaar zijn met pioglitazon of met de DPP4-remmers¹.

Canagliflozine en dapagliflozine zijn allebei opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0A10BXAO V. Aan de aanspraak op deze geneesmiddelen zijn nadere indicatievoorwaarden verbonden via bijlage 2 onderdeel 11 van de Regeling zorgverzekering. Deze indicatievoorwaarden luiden als volgt.

Canagliflozine

Voorwaarde

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

Dapagliflozine

Voorwaarde

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

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Jardiance® in bovengenoemd cluster. Er wordt weliswaar niet voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen, maar aangezien de drie genoemde producten structuuranalogen van elkaar zijn, kan de beoordeling toch beperkt blijven tot een marginale toetsing.

Behandeling volgens richtlijnen

Bij de behandeling van DM2 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 remmer dapagliflozine en canagliflozine.
- subcutaan: insuline, GLP-1 receptor agonisten (exenatide, liraglutide, lixisenatide)

Alleen voor de SU-derivaten, metformine en insuline is een vermindering van (met name microvasculaire) langetermijncomplicaties aangetoond.

Het volgende stappenplan wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende

werkzaam zijn (NHG-standaard 2013).²

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 (drievoudige therapie). 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 DM2 zijn er geen behandelrichtlijnen. Diverse disciplines hebben een Landelijk Transmurale Afspraak (LTA) DM2 opgesteld voor doorverwijzing naar de tweede lijn van patiënten met DM2 die moeilijk zijn in te stellen.³

Vergelijkende behandeling

Deze beoordeling betreft, op verzoek van de registratiehouder, uitsluitend de toepassing van empagliflozine in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine. Bij een marginale toetsing vergelijken we idealiter direct met een van de andere middelen uit het betreffende cluster, in dit geval canagliflozine en dapagliflozine. Omdat deze middelen eveneens recent zijn geregistreerd, is het begrijpelijk dat er geen directe vergelijking tussen empagliflozine en één van beide middelen in onderzoeksverband heeft plaatsgevonden. In die gevallen volstaat een indirecte vergelijking waarbij de studies met empagliflozine (toegevoegd aan metformine) vergelijkbaar dienen te zijn met de studies waarin canagliflozine en/of dapagliflozine (toegevoegd aan metformine) zijn vergeleken met de standaardbehandeling. Canagliflozine⁴ en dapagliflozine^{5,6} (toegevoegd aan metformine) zijn beide vergeleken met een actieve comparator namelijk een sulfonyleureum(SU)-derivaat (toegevoegd aan metformine). Ook empagliflozine (toegevoegd aan metformine) is direct vergeleken met een SU-derivaat. Deze studies zullen bij de beoordeling betrokken worden, waarbij we zullen bekijken of deze studies wat betreft studieopzet en patiëntkarakteristieken indirect met elkaar vergeleken kunnen worden.

Relevante uitkomstmaten

Bij onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen ter behandeling van diabetes raadt de EMA (European Medicines Agency) het gehalte HbA1c in het bloed aan als maat voor de overall lange termijn bloedglucosecontrole.⁷ 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.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De middelen canagliflozine, dapagliflozine zijn beide, evenals empagliflozine, geïndiceerd voor dezelfde hoofdindicatie, namelijk gebruik bij volwassenen met DM2, ter verbetering van de glykemische controle. Deze middelen zijn te gebruiken als monotherapie en in twee- of drievoudige combinatie met andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen. Alle drie de middelen zijn geregistreerd voor de belangrijkste indicatie: toepassing in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

De middelen canagliflozine en dapagliflozine uit het GVS cluster 0A10BXAO V worden beide oraal toegediend. Ook empagliflozine kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Dapagliflozine, canagliflozine en empagliflozine zijn allen bestemd voor behandeling van volwassenen met DM2.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van empagliflozine ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in de bestanden van Medline op 1 augustus 2014. De volgende zoektermen zijn gebruikt: diabetes mellitus type 2, empagliflozine en clinical trial. Er zijn 10 publicaties gevonden. Alle relevante publicaties over empagliflozine waren opgenomen in het dossier van de fabrikant.

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de 1B-teksten van empagliflozine⁸, canagliflozine⁹ en dapagliflozine¹⁰, de EPAR¹¹, de onderzoeken naar empagliflozine (Jardiance ®) die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften^{12,13} en de NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening) (2013)².

Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar waarbij empagliflozine (toegevoegd aan metformine) in tweevoudige orale therapie is vergeleken met canagliflozine of dapagliflozine (toegevoegd aan metformine). Voor deze beoordeling hebben we daarom gebruik gemaakt van indirecte vergelijkingen. De studies waarbij canagliflozine is vergeleken met glimepiride (beide toegevoegd aan metformine), dapagliflozine is vergeleken met glipizide (beide toegevoegd aan metformine) en empagliflozine is vergeleken met glimepiride (beide toegevoegd aan metformine) zijn indirect met elkaar vergeleken. In tabel 1 zijn de relevante kenmerken van de drie studies opgenomen. De drie studies komen qua studieopzet en patiëntenkenmerken grotendeels overeen en zijn bruikbaar voor het maken van een indirecte vergelijking tussen empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine. Het betreffen allen gerandomiseerde, dubbelblinde en met een sulfonyleureum-derivaat vergeleken multicenter studies. Ook de patiëntenkenmerken kwamen voldoende overeen om een indirecte vergelijking te maken. Wel kan worden opgemerkt dat het gemiddelde lichaamsgewicht bij de start van de onderzoeken tussen de drie studies verschilden: namelijk resp. ca. 83 kg (empagliflozine studie), ca. 87 kg (canagliflozine studie) en ca. 96 kg (dapagliflozine studie).

Tabel 1. Klinische studies betrokken in de beoordeling van empagliflozine in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine

1 ^e auteur/jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksoepzet (level of evidence) [ITT/PP]	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		Aantal	Kenmerken				
Empagliflozine + MET vergeleken met glimepiride + MET							
Ridderstråle 2014 ¹³	Gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd multicenter studie FAS-analyse (780 GLIM en 765 EMPAG)	1549	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd met monotherapie MET, ≥18 jaar, HbA1c concentratie >7 en ≤10%, BMI≤45kg/m ²	EMPA (25 mg)+ MET vs. GLIM (1-4 mg) + MET	104 weken Er loopt nog een extensie van 104 weken	primair: Δ HbA1c wk 52 en 104 secundair: - Δ gewicht - % patiënten hypoglykemie	Laag
Canagliflozine + MET vergeleken met glimepiride + MET							
Cefalu, 2013 ⁴ Studie DIA3009	gerandomiseerd dubbelblind, actief gecontroleerd (3-armig), multicentre studie CANTATA-SU (A2) mITT analyse	1450	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd (>7% en ≤9,5% op MET 18-80 jaar FPG≤ 15 mmol	MET+CANA 100 mg (n=483) MET+CANA 300 mg (n=485) MET+GLIM titratie ≤ 8 mg (n=482)	primair: 52 wkn extensie: 52 wkn (totaal: 104 wkn)	primair: Δ HbA1c wk 52 secundair: - Δ HbA1c wk 104 - Δ gewicht - % patiënten hypoglykemie	Laag
Dapagliflozine + MET vergeleken met glipizide + MET							
Nauck, 2011 ⁵ en 2014 ⁶ Studie 004	gerandomiseerd dubbelblind actief gecontroleerd, non-inferioriteitsstudie (A2) PP analyse	814	DM2 en HbA1c > 6,5% en ≤10% op MET (+OAD) ≥ 18 jaar FPG≤ 15 mmol BMI≤ 45 kg/m ²	MET + DAPA titratie ≤ 10 mg (n=406) MET + SU titratie ≤ 20 mg (n=408)	primair: 52 wkn extensie: 156 wkn (totaal: 208 wkn)	primair: Δ HbA1c wk 52 secundair: - Δ gewicht - % patiënten ≥ 1 hypoglykemische episode	Laag

FPG : Fasting Plasma Glucose	MET : metformine	FAS : Full analysis set
EMPA : empagliflozine	GLIM : glimepiride	CANA : canagliflozine
SU : sulfonyleureumderivaat	DAPA : dapagliflozine	mITT : modified intention to treat
DM2 : Diabetes mellitus type 2	PP : Per Protocol	GLIP : glipizide

Gunstige effecten

In tabel 2,3 en 4 zijn de belangrijkste resultaten weergegeven van de studies waarbij respectievelijk empagliflozine is vergeleken met glimepiride, canagliflozine is vergeleken met glimepiride en dapagliflozine is vergeleken met glipizide. De resultaten op de relevante uitkomstmaten Δ HbA1c, % patiënten met een HbA1c kleiner dan 7 en gewicht na 52 weken zijn weergegeven en indien beschikbaar ook de resultaten na 104 weken.

De resultaten op de gunstige effecten op de uitkomstmaten Δ HbA1c, percentage patiënten met een HbA1c kleiner dan 7 en gewicht zijn vergelijkbaar voor empagliflozine, dapagliflozine en canagliflozine. Voor zowel canagliflozine 100 mg als voor dapagliflozine 10 mg als voor empagliflozine 25 mg werd aangetoond dat de HbA1c daling na 52 weken statistisch niet-inferieur was aan die in de SU-behandelarm. Voor canagliflozine 300 mg was de HbA1c daling statistisch significant groter dan in de SU-behandelarm na 52 weken. Voor zowel dapagliflozine als empagliflozine zijn er resultaten beschikbaar na een follow-up van 104 weken. De HbA1c daling was zowel voor dapagliflozine als empagliflozine significant groter dan in de SU-behandelarm na 104 weken. Ook voor de uitkomstmaat gewicht werden vergelijkbare resultaten bereikt. Voor zowel canagliflozine (-3,7 kg 100 mg en -4,0 300 mg)) als dapagliflozine (-3,22 kg) en empagliflozine (-3,2 kg) werd na 52 weken een klinisch significante verlaging van het lichaamsgewicht waargenomen ten opzicht van de SU-behandelarm. In alle drie de studies was er gemiddeld sprake van een gewichtstoename in de SU-behandelarm (gewichtstoename gemiddeld tussen de 0,7 en 1,6 kg).

Discussie

- Er zijn geen studies aangetroffen waarbij empagliflozine 10 mg is vergeleken met een SU-derivaat als toevoeging aan metformine, terwijl deze dosis is geregistreerd als begin dosering.^a In placebogecontroleerd onderzoek met een vervolgduur van 24 weken ligt de verlaging van het HbA1c gehalte die met empagliflozine 10 mg als toevoeging aan metformine wordt bereikt (-0,57 [-0,70;-0,43]), iets lager dan die met empagliflozine 25 mg als toevoeging wordt bereikt (-0,64 [-0,77;-0,50]). De verlaging die met de empagliflozine tablet 10 mg wordt bereikt is echter vergelijkbaar met die met de standaarddosering van canagliflozine, te weten de tablet 100 mg (-0,62 [-0,76;-0,48])¹⁴ en dapagliflozine tablet 10 mg (-0,54 [BI onbekend])¹⁵ in placebogecontroleerde studies, eveneens als toevoeging aan metformine.^{11,12} Concluderend kan worden gesteld dat het zeer aannemelijk is dat het gunstige effect van deze producten bij gebruik van de aanbevolen dosering vergelijkbaar is.
- Bij de start van de drie studies vonden wij dat er sprake was van enig verschil in lichaamsgewicht (empagliflozine 83 kg, canagliflozine 87 kg en dapagliflozine 96 kg). Ondanks dat de empagliflozine studie het laagste lichaamsgewicht kende, was de bereikte gemiddelde afname in lichaamsgewicht vergelijkbaar tussen de drie middelen.
- De gebruikte dosering glimepiride (1-4 mg/d, gemiddeld 2,71 mg/d) in de

^a Ondanks dat de 25 mg beter presteerde, liet de lagere dosering van 10 mg ook klinisch relevante verschillen zien. Het zou daarom nuttig zijn om behandeling te starten met deze lagere dosering en indien nodig de dosis te verhogen naar 25 mg. Om die reden heeft de CHMP de registratiehouder gevraagd waarom deze dosering is verlaten. De registratiehouder heeft als reactie hierop de 10 mg dosis opnieuw geïntroduceerd als startdosering.¹¹

empagliflozine-studie lag lager dan in de canagliflozine-studie (≤ 8 mg/d, gemiddeld 5,6 mg/d). Hierdoor is mogelijk het behandel-effect van glimepiride onderschat in vergelijking met empagliflozine waarbij wel de maximale dosering van 25 mg werd toegepast. De EPAR geeft echter aan dat deze lagere dosering overeenkomt met de klinische praktijk. Het blijkt moeilijk de dosering van glimepiride verder te verhogen, vanwege de toename van het risico op hypoglykemie. Echter, empagliflozine (25 mg) lijkt op basis van indirecte vergelijking met dapagliflozine tot een grotere HbA1c verlaging te leiden in vergelijking met baseline na 52 en 104 weken (respectievelijk met -0,73 vs. -0,52 en -0,66 en -0,32). Hierbij dient opgemerkt te worden dat het hier niet de startdosering van 10 mg betreft.

- De beperkte duur van de studies met empagliflozine (tot 104 wk) maakt het (net als bij de studies met canagliflozine en dapagliflozine) niet mogelijk om uitspraken te doen over lange termijn effecten van het geneesmiddel op harde uitkomstmaten, zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Voor SU-derivaten is effectiviteit op met name microvasculaire complicaties wel aangetoond.²
- De meerderheid van de patiënten in de studies had een relatief laag HbA1c gehalte en in het algemeen vertegenwoordigden de studiepopulaties relatief 'gezonde' diabetespatiënten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij extrapolatie van de conclusies voor de gehele populatie van DM2 patiënten.

Ondanks de bovenstaande punten bestaat er voldoende vertrouwen in de conclusie dat de gunstige effecten van empagliflozine overeenkomen met die van dapagliflozine en canagliflozine.

Tabel 2. Resultaten studie: empagliflozine toegevoegd aan metformine (MET+EMPA) en glimepiride toegevoegd aan metformine (MET+GLIM), bij patiënten met DM type 2, na 52 en 104 weken behandeling [Ridderstråle, 2014]

	MET+EMPA (25 mg) (n =765)	MET+GLIM (1-4 mg) (n =780)
<i>primaire eindpunt</i>		
Δ HbA1c t.o.v. baseline week 52 (%)	-0,73 (-0.79; -0.68)	-0,66 (-0,72; -0,61)
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIM	-0,07 (-0,15; 0.01) (p<0.0001) (non-inferiority)	
Δ HbA1c t.o.v. baseline week 104 (%)	-0,66 (-0.72; -0,60)	-0,55 (-0,61; -0,49)
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIM	-0,11 (-0,19; -0,02) (p<0.0001) (non-inferieur) en p=0.0153 (superieur)	
<i>secundaire eindpunten</i>		
Δ gewicht wk 52 t.o.v. baseline (kg)	-3,2 (-3.4; -3,0)	1,6 (1,4; 1,8)
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIM	-4,8 (-5,1; -4,5) (p<0,001)	
Δ gewicht wk 104 t.o.v. baseline (kg)	-3,1 (-3.4; -2,9)	1,3 (1,1; 1,6)
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIM	-4,5 (-4,8; -4,1) (p<0,001)	
% Patiënten met HbA1c <7% na 52 wk	39	39
Odds ration vergelijking GLIM	1,03 (0,82-1,30) (p=0,8208)	
% Patiënten met HbA1c <7% na 104 wk	34	31
Odds ration vergelijking GLIM	1,19 (0,94-1,51) (p=0,1422)	
MET: : metformine	EMPA	: empagliflozine
		GLIM : glimepiride

Tabel 3. Resultaten studie (CANTATA-SU): canagliflozine toegevoegd aan metformine (MET+CANA) en glimepiride toegevoegd aan metformine (MET+GLIM), bij patiënten met DM type 2, na 52 weken behandeling [Cefalu, 2013]

	MET+CANA 100 mg (n = 474)	MET+CANA 300 mg (n = 478)	MET+GLI M 6-8 mg (n=474)
<i>primaire eindpunt</i>			
Δ HbA1c t.o.v. baseline week 52 (%)	-0,82 ± 0,04	-0,93 ± 0,04	-0,81 ±
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIM	-0,01 (-0,11;0,09)(non-inferieur)	-0,12 (-0,22;-0,02)(non-inferieur en superieur tov GLIM)	0,04
<i>secundaire eindpunten</i>			
Δ gewicht wk 52 t.o.v. baseline (kg)	-3,7 ± 0,2	-4,0 ± 0,2	0,7 ± 0,2
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIM	-4,4 (-4,8;-3,9)(p<0.0001)	-4,7 (-5,2;-4,3) (p<0.0001)	
% Patiënten met HbA1c <7% na 52 wk	54	60	56
MET: : metformine	CANA	: canagliflozine	GLIM : glimepiride

Tabel 4. Resultaten studie: dapagliflozine toegevoegd aan metformine (MET+DAPA) en glipizide toegevoegd aan metformine (MET+GLIP), bij patiënten met DM type 2, na 52 en 104 weken behandeling [Nauck 2011 en Nauck 2014]

	MET+DAPA (≤10 mg) (n =400)	MET+GLIP (≤20 mg) (n =401)
<i>primaire eindpunt</i>		
Δ HbA1c t.o.v. baseline week 52 (%)	-0,52 (-0,60; -0,44)	-0,52 (-0,60; -0,44)
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIP	0,00 (-0,11;-0,11)(non-inferieur)	
Δ HbA1c t.o.v. baseline week 104 (%)	-0,32 (-0,42; -0,21)	-0,14 (-0,25; -0,03)
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIP	-0,18 (-0,33; -0,03) (p=0.02)	
<i>secundaire eindpunten</i>		
Δ gewicht wk 52 t.o.v. baseline (kg)	-3,22 (-3,56; -2,87)	1,44 (1,09; 1,78)
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIP	-4,65 (-5,14; -4,17) (p<0,001)	
Δ gewicht wk 104 t.o.v. baseline (kg)	-3,7 (-4,2; -3,2)	1,4 (0,9;1,8)
LS gemidd ± SE verschil t.o.v. GLIP	-5,1 (-5,7; -4,4)	
% Patiënten met HbA1c <7% na 52 wk	27,4	32,0
MET: : metformine	DAPA	: dapagliflozine
		GLIP : glipizide

Ongunstige effecten

Een totaal van 13.076 patiënten met DM2 werd geïncludeerd in klinische studies om de veiligheid van EMPA te evalueren. In de vijf placebogecontroleerde studies van 18-24 weken (1976 patiënten EMPA) was de totale incidentie bijwerkingen bij patiënten die EMPA kregen gelijk aan die bij placebopatiënten. De meest frequent gemelde bijwerking was hypoglykemie wanneer er gelijktijdig een SU-derivaat of insuline was gebruikt. Vaak gemelde bijwerkingen zijn vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties, urineweginfecties, pruritis en vaker plassen.^{8,11} De studie van Ridderstråle et al. (2014) liet significant minder hypoglykemieën zien in de empagliflozine-groep ten opzichte van de GLIM-groep (respectievelijk 2% versus 24%, adjusted relative risk 0,102 (95% CI 0,065-0,162, p<0,0001). Ook in de studies van canagliflozine en dapagliflozine werden significante verschillen gevonden in het aantal hypoglykemieën in vergelijking met placebo in het voordeel van canagliflozine en dapagliflozine.

In de studie van Ridderstråle et al. (2014) was het aantal patiënten dat ten minste één bijwerking heeft gemeld vergelijkbaar tussen beide groepen na 104 weken. De meeste patiënten die een bijwerking rapporteerden hebben aangegeven dat deze mild tot gemiddeld van intensiteit was. Een hoger percentage patiënten in de

empagliflozine-groep rapporteerde een ernstige bijwerking. Er werd echter geen patroon gevonden voor het type ernstige bijwerkingen.

Tabel 5. Ongunstige effecten van empagliflozine, dapagliflozine en canagliflozine

	<i>empagliflozine</i> ⁸	<i>dapagliflozine</i> ¹⁰	<i>canagliflozine</i> ⁹
Meest frequent	Vaak (1-10%): - Vaginale candidiasis - vulvovaginitis, balanitis en andere gerelateerde genitale infecties - Urineweginfecties - Pruritis (gegeneraliseerd) - Vaker plassen Zeer vaak ($\geq 1/10$): Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline)	Vaak (1-10%): - Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties - Urineweginfecties - Rugpijn - Dys- en polyurie - Verhoogd hematocriet Zeer vaak ($\geq 1/10$): - Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline)	Vaak (1-10%): - Balanitis of of balanoposthitis - Urineweginfecties - Polyurie of pollakisurie - Verstopping - Dorst - Misselijkheid Zeer vaak ($\geq 1/10$): - Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline) - Vulvovaginitis
Ernstig	Tot nu toe niet bekend	Tot nu toe niet bekend	Tot nu toe niet bekend

Hieruit kunnen we concluderen dat de ongunstige effecten van empagliflozine overeenkomen met die van dapagliflozine en canagliflozine.

Toepasbaarheid ^{8,9,10,11}

Contra-indicaties: SGLT2-remmers mogen niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en diabetische ketoacidose.

Ouderen: In geval van empagliflozine en dapagliflozine wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van leeftijd. Bij patiënten van 75 jaar en ouder moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op volumedepletie. Als gevolg van beperkte ervaring wordt start van de behandeling met empagliflozine bij patiënten van 85 jaar en ouder niet aanbevolen en in geval van dapagliflozine wordt behandeling bij patiënten van 75 jaar en ouder niet aanbevolen. In geval van canagliflozine en dapagliflozine dient bij ouderen rekening te worden gehouden met de nierfunctie en het risico op volumedepletie.

Nierinsufficiëntie: De werkzaamheid van SGLT2-remmers is afhankelijk van de nierfunctie; bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <60 ml/min of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <60 ml/min/1,73m²) dient behandeling niet te worden gestart. Bij lichte nierfunctiestoornissen kan aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn. Gebruik van empagliflozine is bij patiënten met gemiddelde nierinsufficiëntie geassocieerd met een hogere frequentie van verminderde nierfunctie, genitale infecties en urineweginfecties.

Leverinsufficiëntie: Er is voor alle drie de middelen geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is de ervaring met empagliflozine en canagliflozine beperkt en gebruik daarbij wordt voor deze middelen dan ook niet aanbevolen. In geval van dapagliflozine wordt een startdosis van 5 mg aangeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, indien mogelijk te verhogen naar 10 mg.

Interacties: SGLT2 remmers kunnen gecombineerd worden met andere bloedglucoseverlagende middelen waaronder metformine, SU-derivaten, pioglitazon, DPP-4 remmers en insuline. Daarnaast kunnen zij het effect van diuretica versterken en het risico op dehydratie en hypotensie verhogen. Bij combinatie van een SGLT-2 remmer met insuline kan een verlaging van de dosis insuline nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen.

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat empagliflozine en

dapagliflozine en canagliflozine even breed toepasbaar zijn.

Gebruiksgemak

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van empagliflozine en dapagliflozine en canagliflozine luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen hetzelfde is.

Ervaring

De ervaring met alle drie de middelen is beperkt. De beperkte duur van de studies met empagliflozine (tot 104 wk) maakt het (net als bij de studies met canagliflozine en dapagliflozine) niet mogelijk om uitspraken te doen over langetermijneffecten van het geneesmiddel op harde uitkomstmaten, zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Voor SU-derivaten is effectiviteit op met name microvasculaire complicaties wel aangetoond.¹⁶

Tabel 6. Ervaring met canagliflozine en vergeleken behandelingen

	<i>empagliflozine</i>	<i>canagliflozine</i>	<i>dapagliflozine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	X	X
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt			

Conclusie: De ervaring met empagliflozine is vergelijkbaar met de andere middelen.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen empagliflozine en de andere twee middelen in het GVS cluster 0A10BXAO V (dapagliflozine en canagliflozine). Empagliflozine (Jardiance®) is daarom onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0A10BXAO V, waarin opgenomen: dapagliflozine en canagliflozine.

2.3

Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor empagliflozine. In de SmPC wordt een startdosering aanbevolen van 10 mg empagliflozine per dag. De maximale dosering is 25 mg per dag. De standaarddosering kan daarmee worden gesteld op 10 mg per dag.

2.4

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Empagliflozine (Jardiance®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0A10BXAO V, waarin opgenomen dapagliflozine (Forxiga®) en canagliflozine (Invokana®). Als standaarddosering kan 10 mg worden aangehouden.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Empagliflozine kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0A10BXAO V met dapagliflozine en canagliflozine. De standaarddosis voor empagliflozine kan vastgesteld worden op 10 mg per dag.

4 Literatuur

- ¹ GVS-rapport dapagliflozine (Forxiga®) College voor zorgverzekeringen 2013.
[http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-
www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1308-dapagliflozine-forxiga/1308-dapagliflozine-forxiga/dapagliflozine+\(Forxiga\).pdf](http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-
www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1308-dapagliflozine-forxiga/1308-dapagliflozine-forxiga/dapagliflozine+(Forxiga).pdf)
- 2 Rutten GEHM et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts en Wetensch. 2013;56(10):512-525.
- 3 Sluiter AC, Van Wijland JJ, Arntzenius AB et al. Landelijke transmurale afspraak Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2012; 55; S1-S12.
- 4 Cefalu WT, Leiter AL, Kun-Ho Y et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013 382: 941-50.
- 5 Nauck MA et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin. Diabetes Care. 2011 34:2015-2022.
- 6 Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S et al. Durability of glycaemic efficacy over two years with dapagliflozine versus glipizide as add-on therapies in patient whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014; 1-10.
- 7 EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev.1. November 2012.
- 8 Samenvatting van de productkenmerken empagliflozine (Jardiance®). EMA, 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf
- 9 Samenvatting van de productkenmerken canagliflozine (Invokanae®). EMA, 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
- 10 Samenvatting van de productkenmerken dapagliflozine (Forxiga®). EMA, 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf
- 11 European Assessment Report empagliflozine (Jardiance®). EMA, 20 maart 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf
- 12 Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Diabetes Care. 2014 Published ahead of print, published online april 10, 2014.
- 13 Ridderstrale MJ et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70120.
- ¹⁴ Lavallo-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. Diabetologia 2013; 56: 2582-92.
- ¹⁵ Bailey C, Gross JL, Pieters A et al. Effect of dapagliflozine in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375:2223-33.
- 16 Farmacotherapeutisch kompas: Achtergrondinformatie orale bloedglucoseverlagende middelen. Zorginstituut Nederland, geraadpleegd op 1 augustus 2014.
[http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/inleidendeteksten/i/inl%20orale%20bloedglucoseverlagende%20middel
en.asp](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/inleidendeteksten/i/inl%20orale%20bloedglucoseverlagende%20middel
en.asp)