

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014145617

Datum 20 november 2014
Betreft GVS rapport 14/25 empagliflozine (Jardiance®)
Uw kenmerk Farma-3184294

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

2014145617

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 november 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of de bijlage 2 voorwaarden van het middel empagliflozine (Jardiance®) kunnen worden uitgebreid met de drievoudige combinatietherapie. 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.

Empagliflozine is reeds op bijlage 1A geplaatst in cluster 0A10BXAO V, tezamen met canagliflozine en dapagliflozine (zie GVS rapport 14/18; empagliflozine (Jardiance®)). De vergoeding is op dit moment beperkt tot de toepassing als tweevoudige therapie in combinatie met metformine. De fabrikant vraagt nu uitbreiding aan van de vergoedingsvoorwaarden voor empagliflozine, overeenkomstig die reeds geldt voor dapagliflozine en canagliflozine, namelijk met drievoudige combinatietherapie met metformine (MET) en een sulfonylureumderivaat (SU).

Uitkomst beoordeling

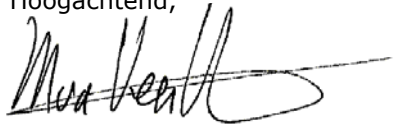
Geconcludeerd is dat er geen klinisch relevante verschillen in gunstige of ongunstige effecten tussen empagliflozine en dapagliflozine zijn als drievoudige (i.c.m. SU+ MET) combinatietherapie.

Op grond hiervan adviseren wij u de vergoedingsvoorwaarden zoals opgenomen in bijlage 2 met betrekking tot empagliflozine (Jardiance®) uit te breiden voor de drievoudige combinatietherapie.

Voorwaarde

Uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige combinatie met metformine of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat.

Hoogachtend,



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

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
20 november 2014

Onze referentie
2014145617

GVS-rapport 14/25
empagliflozine (Jardiance®)

uitbreiding aanvullende vergoedingsvoorwaarden

| | |
|--------|------------------|
| Datum | 20 november 2014 |
| Status | definitief |

Colofon

| | |
|----------------|--|
| Volnummer | 2014136725 |
| Contactpersoon | Dr. M.G. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92 |
| Afdeling | Pakket |

Inhoud

Colofon—1

| | |
|----------|---|
| 1 | Inleiding—5 |
| 1.1 | Empagliflozine (Jardiance®)—5 |
| 1.2 | Voorstel fabrikant opname GVS—5 |
| 2 | Beoordeling uitbreiding nadere voorwaarden—6 |
| 2.1 | Inleiding—6 |
| 2.2 | Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7 |
| 2.2.1 | Inleiding—7 |
| 2.2.2 | Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8 |
| 2.2.2.1 | Gunstige effecten—8 |
| 2.2.2.2 | Ongunstige effecten—11 |
| 2.2.3 | Conclusie—12 |
| 2.3 | Conclusie uitbreiding nadere voorwaarden—12 |
| 3 | Literatuur—13 |

1 Inleiding

In de brief van 14 november 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

10 mg filmomhulde tabletten¹

Geregistreerde indicatie

"Behandeling van diabetes mellitus type 2 om de bloedglucoseregulatie te verbeteren bij volwassenen:

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 bloedglucoseregulatie geven)."¹

Dosering

10 mg 1dd; bij patiënten die 10 mg 1dd verdragen en die een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² hebben en bij wie een strakkere bloedglucoseregulatie nodig is, kan de dosis worden verhoogd naar 25 mg 1dd.¹

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

Empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine zijn beide opgenomen in het cluster 0A10BXAO V. In eerste instantie was vergoeding van de drie middelen beperkt tot de toepassing als tweevoudige therapie in combinatie met metformine. Voor dapagliflozine zijn per 1 augustus 2014 de vergoedingsvoorwaarden uitgebreid met de toepassing als tweevoudige combinatietherapie met een sulfonylureum (SU)-derivaat en als drievoudige combinatietherapie met metformine + SU-derivaat. De fabrikant van empagliflozine stelt dat empagliflozine ook onderling vervangbaar is met dapagliflozine voor de drievoudige orale combinatietherapie. Het voorstel van de fabrikant is om de bijlage 2 voorwaarden uit te breiden met de drievoudige combinatietherapie met metformine + SU-derivaat.

2 Beoordeling uitbreiding nadere voorwaarden

2.1 Inleiding

Al eerder is vastgesteld dat empagliflozine bij de belangrijkste indicatie (in combinatie met metformine) onderling vervangbaar is met dapagliflozine (GVS rapport 14/18 empagliflozine (Jardiance®)², op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid. Om die reden is dit rapport beperkt tot een toetsing van de vraag of de nadere voorwaarden van empagliflozine kunnen worden uitgebreid.

Empagliflozine is op basis van de hoofdindicatie, tweevoudige therapie in combinatie met metformine, reeds opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0A10BXAO V samen met de andere beschikbare SGLT2-remmer (sodium glucose co-transporter 2-remmer), te weten dapagliflozine (Forxiga®) en canagliflozine (Invokana®).

In dit rapport zal worden onderzocht of empagliflozine in aanmerking komt voor de uitbreiding van de nadere vergoedingsvoorwaarden, als toepassing in drievoudige combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat.

De aanvraag zal via een marginale toetsing worden afgehandeld.

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. **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**

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, canagliflozine en empagliflozine.
- subcutaan: insuline, GLP-1 receptor agonisten (exenatide, liraglutide, lixisenatide)

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

Het volgende stappenplan wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn (NHG-standaard 2013).³

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.³

Empagliflozine als add-on therapie in combinatie met metformine en een SU-derivaat kan dus alleen worden toegepast bij patiënten bij wie gebruik van insuline op bezwaren stuit in verband met klinisch relevante bijwerkingen of contra-indicaties. 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.⁴

Vergelijkende behandeling

Deze beoordeling betreft de uitbreiding van de nadere vergoedingsvoorwaarden met toepassing van empagliflozine als drievoudige combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat. Bij een marginale toetsing vergelijken we idealiter direct met een van de andere middelen uit het betreffende cluster, in dit geval dapagliflozine. Omdat dit middel eveneens recent is geregistreerd, is het begrijpelijk dat er geen directe vergelijking tussen empagliflozine en dapagliflozine in onderzoeksverband heeft plaatsgevonden. Om die reden volstaat een indirecte vergelijking. Hierbij zullen de studies betrokken worden met empagliflozine (toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat) en de studies waarin dapagliflozine (toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat) zijn vergeleken met placebo. Daarbij zullen we 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 HbA1c gehalte in het bloed aan als maat voor de overall lange termijn bloedglucosecontrole.⁵ 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% (≤ 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 lange termijn 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.

2.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.2.1 Inleiding

Omdat de middelen empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine reeds geclusterd zijn en deze marginale toetsing alleen een toets betreft van de uitbreiding van de

nadere voorwaarden zijn de criteria die we normaal gesproken gebruiken voor de onderlinge vervangbaarheid ingekort. De criteria gelijksoortig indicatiegebied, gelijke toedieningsweg, bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie, toepasbaarheid, gebruiksgemak en ervaring zijn reeds besproken in het GVS rapport 14/18 empagliflozine (Jardiance®).² We zullen hieronder dan ook alleen aandacht besteden aan de klinisch relevante verschillen in eigenschappen die van toepassing op de uitbreiding van de nadere voorwaarden.

2.2.2 *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 dapagliflozine. 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.

Er zijn geen studies beschikbaar waarbij empagliflozine en dapagliflozine direct met elkaar zijn vergeleken bij de genoemde indicaties, dit is begrijpelijk gezien de vrijwel gelijktijdige ontwikkeling van beide middelen. In die gevallen volstaat een indirecte vergelijking waarbij de studies met empagliflozine (toegevoegd aan metformine een SU-derivaat) vergelijkbaar dienen te zijn met de studies waarin dapagliflozine (toegevoegd aan metformine en een SU-derivaat) zijn vergeleken met placebo.

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in de bestanden van Medline op 29 oktober 2014. De volgende zoektermen zijn gebruikt: empagliflozine, dapagliflozine. Inclusie van artikelen gebeurde op basis van abstracts. Publicaties waarin empagliflozine in gerandomiseerde setting is onderzocht in combinatie met metformine en een SU-derivaat bij patiënten met DM type 2, met relevante uitkomstmaten, zijn geïnccludeerd in de beoordeling. Er is 1 publicatie in de beoordeling geïnccludeerd.

2.2.2.1 Gunstige effecten

Empagliflozine toegepast als drievoudige therapie (EMPA+MET+SU) is onderzocht in de fase III studie EMPA-REG-METSU.^{6,7}
Dapagliflozine toegepast als drievoudige combinatietherapie (DAPA+MET+SU) is onderzocht in fase III studie D1693C.⁸

Kenmerken van bovenstaande studies zijn opgenomen in tabellen 1 en 2. In tabel 3 zijn de overige bronnen die zijn betrokken bij de beoordeling weergegeven.

Tabel 1. Klinische studies betrokken in de beoordeling van empagliflozine in combinatie met een SU-derivaat en metformine (drievoudige therapie)

| 1 ^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 | | | | |
| Drievoudige combinatietherapie EMPA+SU-derivaat+MET | | | | | | | |
| Häring, 2013 ^{6,7} | Gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo- | 669 | DM2; ≥18 jaar; BMI ≤ 45 kg/m ² ; HbA1c ≥7% tot ≤10% | EMPA 10 mg + MET + SU 10 mg n=226 | 24 wkn | <u>Primair:</u> ΔHbA1c na 24 weken. <u>Secundair:</u> Δ lichaams- gewicht na 24 | laag |
| 'EMPA-REG- METSU' | gecontroleerd, multicenter fase III onderzoek (A2). | | ondanks | EMPA 25 mg | | | |

| | | | | |
|---|---|---------------------|---|---|
| mITT | stabiële MET+SU therapie en bewegingsprogramma. | + MET + SU n=218 | placebo + MET + SU n=225 | wk; ΔMDG; % patiënten met HbA1c < 7% |
| | | | open label EMPA 25 mg + MET + SU (alleen ptn HbA1c > 10%) | |
| Drievoudige combinatietherapie DAPA+SU-derivaat+MET | | | | |
| EMA Type 2 Variation Assessment Report, 2013 ⁸ | 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) |
| | mITT-analyse | | | primair: 24 wkn extensie: 28 wkn (geen rapportage) secundair: - % patiënten met HbA1c < 7% - Δ gewicht |
| PCB : placebo MET: metformine EMPA: empagliflozine DAPA : dapagliflozine SU : sulfonylureumderivaat MDG: mean daily glucose (8pts bloedglucoseprofiel) | | | | |

Tabel 2. Andere bronnen bij beoordeling dapagliflozine in combinatie met een SU-derivaat(+MET)

| <i>titel [ref]</i> | <i>uitgevende instantie</i> |
|---|--|
| EPAR empagliflozine (Jardiance®) ⁷ | EMA, Londen |
| SPC empagliflozine (Jardiance®) ¹ | EMA, Londen |
| EPAR dapagliflozine (Forxiga®) ^{8,9} | EMA, Londen |
| SPC dapagliflozine (Forxiga®) ¹⁰ | EMA, Londen |
| EPAR canagliflozine (Invokana®) ¹¹ | EMA, Londen |
| SPC canagliflozine (Invokana®) ¹² | EMA, Londen |
| Guideline on the clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 ⁵ | EMA, Londen |
| NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Derde herziening ³ | Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 2013 |
| FT-rapport empagliflozine (Jardiance®) ² | Zorginstituut Nederland, Diemen, 2014 |
| FT-rapport dapagliflozine (Forxiga®) ¹³ | Zorginstituut Nederland, Diemen, 2013 |
| GVS-rapport 14/15dapagliflozine (Forxiga®) ¹⁴ | Zorginstituut Nederland, Diemen, 2014 |

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. In tabel 3 staan de belangrijkste baseline patiëntkarakteristieken van de verschillende studies weergegeven.

Tabel 3. Vergelijking baselinekarakteristieken fase III studies empagliflozine en dapagliflozine (drievoudige therapie)

| | EMPA 3-voudig ^{6,7} | DAPA 3-voudig ^{8,9} |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Leeftijd (gem. jaren) | 57 | 61 |
| Mannelijk geslacht (%) | 51 | n.a. |
| HbA1c (%) | 8,10 | 8,16 |
| Gewicht (kg) | 76,9 | 89,3 |
| Duur DM2 | n.a. | 9,45 |

In tabel 4 zijn de belangrijkste resultaten weergegeven van de studies waarbij empagliflozine en dapagliflozine als drievoudige combinatie zijn toegepast. De resultaten op de relevante uitkomstmaten Δ HbA1c, percentage patiënten met een HbA1c kleiner dan 7% en verschil in lichaamsgewicht zijn weergegeven.

Tabel 4. Gunstige effecten in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met empagliflozine of dapagliflozine, in drievoudige combinatie met MET + SU bij patiënten met DM2 na 24 wk behandeling

| 1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref] | Interventie | Δ HbA1c (% \pm SD) t.o.v. baseline | Δ HbA1c (%) t.o.v. PCB (95% BI); p-waarde | % HbA1c <7% t.o.v. placebo | Δ gewicht \pm SE (p-waarde) t.o.v. pcb |
|--|-----------------------|---|--|-------------------------------|---|
| Häring, 2013 ^{6,7} | EMPA 10 mg + MET + SU | -0,82 \pm 0,05 | -0,64 (-0,77 - -0,51); < 0,001 | 26,3 (p<0,001 t.o.v. placebo) | -2,16 \pm 0,15 (p<0,001 t.o.v. placebo) |
| | EMPA 25 mg + MET + SU | -0,77 \pm 0,05 | -0,59 (-0,73 - -0,46); < 0,001 | 32,2 (p<0,001 t.o.v. placebo) | -2,39 \pm 0,16 (p<0,001 t.o.v. placebo) |
| | PCB + MET + SU | -0,17 \pm 0,05 | | 9,3 | |
| EPAR ^{8,9} | DAPA 10 mg + MET + SU | -0,86 | -0,69 (-0,89; -0,49) (p<0,0001) | 31,8 (p<0,0001) | -2,07 (95% BI: -2,79; -1,35) (p<0,0001) |
| | PCB + MET +SU | -0,17 | | 11,1 | |

SU: SU-derivaat EMPA: empagliflozine DAPA: dapagliflozine PCB : placebo
 BI : betrouwbaarheidsinterval MET: metformine

De gunstige effecten van empagliflozine als drievoudige therapie (i.c.m. MET + SU) zijn grotendeels vergelijkbaar met de gunstige effecten van dapagliflozine (i.c.m. MET + SU). De HbA1c-daling ten opzichte van placebo is voor empagliflozine 10 mg -0,64% en voor dapagliflozine -0,69%. De afname ten opzichte van baseline van de placebogroepen in de empagliflozine en dapagliflozine was gelijk: -0,17%. De baselinewaarden van HbA1c voor empagliflozine waren daarbij iets lager (8,10%) dan bij dapagliflozine (8,16%). Het aantal patiënten dat na behandeling met empagliflozine 10 mg een HbA1c-waarde < 7% had, is wel kleiner dan bij dapagliflozine (26% resp. 32%). Bij behandeling van 25 mg empagliflozine is dit percentage echter vergelijkbaar.

Er is een opvallend verschil in baseline lichaamsgewicht: patiënten behandeld met empagliflozine waren gemiddeld 77 en patiënten behandeld met dapagliflozine waren gemiddeld 89 kg. De afname in lichaamsgewicht na 24 weken behandeling was echter vergelijkbaar (empagliflozine 10 mg: -2,16 kg en 25 mg -2,39 kg vs dapagliflozine -2,07 kg).

De betrouwbaarheid van de vergelijking van empagliflozine en dapagliflozine als drievoudige therapie, in combinatie met metformine en een SU-derivaat, is beperkt omdat de middelen indirect moeten worden vergeleken. Er zijn daarbij

verschillen in de baselinekarakteristieken, waarbij vooral het relatief lage lichaamsgewicht van patiënten behandeld met empagliflozine opvalt. Ook is de uitgangswaarde van HbA1c bij die patiënten iets lager dan bij de patiënten behandeld met dapagliflozine: 8,10% resp. 8,16%. Het is niet duidelijk of het bij patiënten met een lager lichaamsgewicht met empagliflozine of dapagliflozine eenvoudiger of juist moeilijker is om glykemische controle te verkrijgen. Wel moet worden opgemerkt dat de reductie in lichaamsgewicht ten opzichte van placebo in vergelijkbaar is tussen empagliflozine en dapagliflozine, wat gezien het verschil in baseline inhoudt dat de afname in lichaamsgewicht bij empagliflozine relatief groter is dan bij dapagliflozine. De klinische relevantie van dit relatieve verschil is echter niet bekend. Toch lijkt het niet waarschijnlijk dat de verschillen in baselinekarakteristieken de gevonden effecten voor een belangrijk deel kunnen verklaren. Hierbij speelt ook mee dat andere combinaties met empagliflozine tot vergelijkbare en robuuste effecten leidt op HbA1c als dapagliflozine.

De interpretatie van de effectiviteit van beide middelen wordt verder beperkt door de relatief korte duur van de studies. Het is niet mogelijk om uitspraken te doen over lange termijn effecten van het geneesmiddel op harde uitkomstmaten, zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Samengenomen kan worden geconcludeerd dat er voldoende vertrouwen is in de resultaten dat er geconcludeerd kan worden dat de effectiviteit van empagliflozine en dapagliflozine, beide als drievoudige combinatietherapie, gelijkwaardig is.

2.2.2.2 Ongunstige effecten

Tabel 5. Ongunstige effecten van empagliflozine en dapagliflozine

| | <i>empagliflozine</i> ^{1,2,6,7} | <i>dapagliflozine</i> ^{8-10,13,14} |
|-------------------------------|---|---|
| Meest frequent | <p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaginale candidiasis vulvovaginitis, balanitis en andere gerelateerde genitale infecties - Urineweginfecties - Pruritis (gegeneraliseerd) - Vaker plassen <p>Zeer vaak (≥ 1/10):</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline) | <p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties - Urineweginfecties - Rugpijn - Dys- en polyurie - Verhoogd hematocriet <p>Zeer vaak (≥ 1/10):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline) |
| Ernstig | Tot nu toe niet bekend | Tot nu toe niet bekend |
| Leidend tot stoppen medicatie | 2,7% (10 mg EMPA) 3,2% (25 mg EMPA) | 3,2% |

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. In de studie met EMPA+MET+SU kwam hypoglykemie voor bij resp. 16% en 13% voor de 10 mg EMPA en 25 mg EMPA-groep. Vaak gemelde bijwerkingen zijn vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale

infecties, urineweginfecties, pruritis en vaker plassen. Het veiligheidsprofiel van empagliflozine komt overeen met dat van dapagliflozine: het type, de ernst en de frequenties van de gemelde bijwerkingen zijn vergelijkbaar voor beide geneesmiddelen.^{1,2,6-10,13,14} In tabel 5 staan de meest frequent gemelde bijwerkingen voor empagliflozine en dapagliflozine vermeld. Op basis van bovenstaande bevindingen kunnen de ongunstige effecten van empagliflozine en dapagliflozine als vergelijkbaar worden beschouwd.

2.2.3

Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in gunstige of ongunstige effecten zijn tussen empagliflozine en dapagliflozine als drievoudige (i.c.m. SU+ MET) combinatietherapie.

2.3

Conclusie uitbreiding nadere voorwaarden

Op grond van bovenstaande adviseren wij de vergoedingsvoorwaarden zoals opgenomen in bijlage 2 met betrekking tot empagliflozine (Jardiance®) uit te breiden voor de drievoudige combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat. De standaarddosering van empagliflozine is reeds vastgesteld op 10 mg per dag.

3 Literatuur

1. EMA. SPC empagliflozine (Jardiance). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf.
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport empagliflozine (Jardiance). 2014. via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1408-empagliflozine-jardiance/1408-empagliflozine-jardiance>.
3. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, et al. NHG-standaard diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56:512-25.
4. Sluiter AC, Van Wijland JJ, Arntzenius AB, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Diabetes Mellitus type 2. Huisarts Wet 2012;55:S1-12.
5. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
6. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2013;36:3396-404.
7. EMA. EPAR empagliflozine (Jardiance). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf.
8. EMA. Rapporteur type 2 variation assessment report Forxiga: procedure no. EMEA/H/C/2322/II/08. 2014;
9. EMA. EPAR dapagliflozine (Forxiga). 2012. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.
10. EMA. SPC dapagliflozine (Forxiga). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf.
11. EMA. EPAR canagliflozine (Invokana). 2013. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf.
12. EMA. SPC canagliflozine (Invokana). 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf.
13. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga). 2012. via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl->

[www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1308-dapagliflozine-forxiga/1308-dapagliflozine-forxiga/dapagliflozine+%28Forxiga%29.pdf](http://www.documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1308-dapagliflozine-forxiga/1308-dapagliflozine-forxiga/dapagliflozine+%28Forxiga%29.pdf).

14. Zorginstituut Nederland. GVS-rapport 14/15 dapagliflozine (Forxiga). 2014. via <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1406-dapagliflozine-forxiga/1406-dapagliflozine-forxiga>.

Voorstel voor een FK-advies

Behandeling van diabetes mellitus type 2 met bloedglucoseverlagende middelen komt pas in aanmerking indien met voorlichting, educatie, aanpassing van de voeding en stimulering van lichaamsbeweging geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt. Bij de medicamenteuze behandeling hebben metformine, sulfonyleureumderivaten (gliclazide), en insuline, al dan niet in combinatie, de voorkeur. 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. Er is geen bewijs voor de effectiviteit van empagliflozine op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit. Empagliflozine is voor de indicatie 'monotherapie' en tweevoudige combinatietherapie met een sulfonyleureumderivaat nog niet beoordeeld.

Aan de vergoeding van empagliflozine zijn voorwaarden verbonden, zie: Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering.