



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ S'GRAVENHAGE

2018060611

Datum 04 december 2018
Betreft GVS rapport 18/11 Ertugliflozine (Steglatro®)

Zorginstituut Nederland
Pakket

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

dr. M. van der Graaff
T +31 (0)6 534 671 84

Onze referentie

2018060611

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 14 augustus 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel ertugliflozine (Steglatro®) 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.

Ertugliflozine behoort tot de farmacotherapeutische groep van SGLT2-remmers (sodium glucose co-transporter 2-remmers). Het is beschikbaar als tablet 5 mg en 15 mg. Het is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging ter verbetering van de bloedglucoseregulatie als monotherapie bij patiënten bij wie het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicaties, of als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor toepassing van ertugliflozine ter verbetering van de bloedglucoseregulatie bij volwassen patiënten met DM2 als tweevoudige orale combinatietherapie met metformine én de drievoudige combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat (sulfonylureum-derivaat).

Het Zorginstituut kan zich vinden in de claim voor de tweevoudige orale combinatietherapie. Er is echter geen enkele studie naar de effectiviteit van drievoudige combinatietherapie van ertugliflozine met metformine en een SU-derivaat. Door het ontbreken hiervan kan een vergoeding van deze toepassing niet aan de orde zijn.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat ertugliflozine onderling vervangbaar is met de overige SGLT2-remmers die zijn opgenomen in het GVS cluster 0A10BXAO V, namelijk empagliflozine (Jardiance®), dapagliflozine (Forxiga®) en canagliflozine (Invokana®).

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

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
04 december 2018

Onze referentie
2018060611

Daarbij dient voor ertugliflozine op basis van deze marginale toetsing een iets andere bijlage 2 voorwaarde te gelden als voor de overige SGLT2-remmers in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine. Wij stellen voor de nadere voorwaarden voor ertugliflozine als volgt te formuleren:

Ertugliflozine

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.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 18/11
ertugliflozine (Steglatro®)

Datum	15 november 2018
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018037836
Volgnummer	2018051037
Contactpersoon	Dr. M. van der Graaff, secretaris
Auteur(s)	mw. M.J.S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Ertugliflozine Staglatro®—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—9
 - 2.1.1 Gelijksortig 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—16
- 2.3 Standaarddosering—17
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—17

3 Conclusie plaatsing in GVS—19

4 Literatuur—21

1 Inleiding

In de brief van 13 augustus 2018 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel ertugliflozine (Steglatro®).

1.1 Ertugliflozine Staglatro®

Samenstelling

5 mg en 15 mg ertugliflozine filmomhulde tablet.^[1]

Geregistreerde indicatie

“Steglatro is geïndiceerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging ter verbetering van de glucoseregulatie:

- als monotherapie bij patiënten bij wie het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicaties.
- als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.”^[1]

Dosering

De aanbevolen startdosering is 5 mg 1dd ertugliflozine. Bij patiënten die 1dd 5 mg verdragen kan de dosis verhoogd worden naar 15 mg 1dd ertugliflozine indien aanvullende bloedglucoseregulatie nodig is. Wanneer ertugliflozine wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insulinesecretagoog kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verlagen. Bij patiënten met een volumedepletie wordt aanbevolen deze toestand te corrigeren voordat met ertugliflozine wordt begonnen. Als er een dosis wordt vergeten, dient die te worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Patiënten mogen geen twee doses ertugliflozine op dezelfde dag innemen.^[1]

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van ertugliflozine (Steglatro®) stelt dat ertugliflozine onderling vervangbaar is met dapagliflozine, canagliflozine en empagliflozine, 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 Steglatro® in bovengenoemd cluster. De fabrikant vraagt vergoeding aan voor de tweevoudige combinatietherapie met metformine én de drievoudige combinatietherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat (SU-derivaat).

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.

Ertugliflozine heeft als ATC-code A1-BK04 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van SGLT2-remmers (sodium glucose co-transporter 2-remmer). Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van ertugliflozine komen in eerste instantie de drie overige SGLT-remmers in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS, namelijk canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®) en empagliflozine (Jardiance®). Al eerder is vastgesteld dat de SGL2-remmers niet onderling vervangbaar zijn met pioglitazon of met de DPP4-remmers.^[2]

Canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine zijn alledrie 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^[3]. 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 metformine en een sulfonyleureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat.”

Dapagliflozine

Voorwaarde:

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

Empagliflozine

Voorwaarde:

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

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Steglatro® in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen. Daarnaast zijn de vier genoemde producten structuuranalogen van elkaar.

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.^[4]

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, 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) langetermijncomplicaties aangetoond.

Het volgende stappenplan wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn (NHG-standaard 2018).^[5]

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 (middel)langwerkende NPH-insuline toe.

(Wanneer behandeling met insuline niet gewenst is, kan er als alternatief worden uitgeweken naar een DPP-4 remmer of een GLP-1 receptor agonist).

Stap 4: Intensiveer de insulinebehandeling. (Wanneer intensiveren van de insulinebehandeling niet gewenst is, kan er als alternatief worden uitgeweken naar een DPP-4 remmer of een GLP-1 receptor agonist.)

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, leefstijl, therapietrouw, contra-indicatie, veiligheid op langere termijn en het kostenaspect.^[5] 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.^[6]

Vergelijkende behandeling

Deze beoordeling betreft, op verzoek van de registratiehouder, de toepassing van ertugliflozine in twee- of drievoudige orale combinatietherapie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat. Bij een marginale toetsing vergelijken we idealiter direct met een van de andere middelen uit het betreffende cluster, in dit geval canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine. Omdat deze middelen eveneens recent zijn geregistreerd, is het begrijpelijk dat er geen directe vergelijking tussen ertugliflozine en één van deze drie middelen in onderzoeksverband heeft plaatsgevonden. In die gevallen volstaat een indirecte vergelijking waarbij de studies met ertugliflozine (toegevoegd aan metformine) vergelijkbaar dienen te zijn met de studies waarin canagliflozine en/of dapagliflozine en/of empagliflozine (toegevoegd aan metformine) zijn vergeleken met de standaardbehandeling (SU-derivaat en metformine). Canagliflozine^[7], dapagliflozine^[8],^[9] en empagliflozine^[10] (toegevoegd aan metformine) zijn alle drie vergeleken met een actieve comparator namelijk een sulfonyleureum(SU)-derivaat (toegevoegd aan metformine).

Ook ertugliflozine^[11] (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.^[12] 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, empagliflozine zijn alle drie, evenals ertugliflozine, 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 vier 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 empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine uit het GVS cluster 0A10BXAO V worden beide oraal toegediend. Ook ertugliflozine kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine 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 ertugliflozine 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 10 oktober 2018. De volgende zoektermen zijn gebruikt: ertugliflozin en clinical trial. Er zijn 9

publicaties gevonden. Alle relevante publicaties over ertugliflozine waren opgenomen in het dossier van de fabrikant.

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de 1B-teksten van ertugliflozine^[1], empagliflozine^[13], canagliflozine^[14] en dapagliflozine^[15], de EPAR van ertugliflozine^[16], de onderzoeken naar ertugliflozine (Steglatro®) die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften^{[11], [17]} en de NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 (vierde [partiele] herziening) (2018)^[5].

Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar waarbij ertugliflozine (toegevoegd aan metformine) in tweevoudige orale therapie is vergeleken met empagliflozine, canagliflozine of dapagliflozine (toegevoegd aan metformine). Voor deze beoordeling hebben we daarom gebruik gemaakt van indirecte vergelijkingen. De studies waarbij empagliflozine is vergeleken met glimepiride (beide toegevoegd aan metformine), canagliflozine is vergeleken met glimepiride (beide toegevoegd aan metformine), dapagliflozine is vergeleken met glipizide (beide toegevoegd aan metformine) en ertugliflozine 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 patiëntenkarakteristieken grotendeels overeen en zijn bruikbaar voor het maken van een indirecte vergelijking tussen ertugliflozine, empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine. Het betreffen alle gerandomiseerde, dubbelblinde en met een sulfonyleureum-derivaat vergeleken multicenter studies. Ook de patiëntenkarakteristieken 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. 87 kg (ertugliflozine studie), 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 ertugliflozine in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine

1 ^e auteur/jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksoopzet (level of evidence) [ITT/PP]	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		Aantal	Kenmerken				
Ertugliflozine + MET vergeleken met glimepiride + MET							
Hollander 2018 ^[11]	Gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd (3-armig), non-inferioriteits multicenter studie	1325	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd met monotherapie MET	ERTU + MET 5 mg (n=448)	primair: 52 wkn extensie 52 wkn (loopt nog)	primair: Δ HbA1c wk 52	Laag
VERTIS-SU	FAS-analyse		HbA1c concentratie ≥7 en ≤9%,	ERTU + MET 15 mg (n=440)	(totaal:104 wkn)	secundair: - Δ gewicht - Δ SBP - % patiënten zonder hypoglykemie	
				GLIM + MET titratie ≤ 6/8* mg (n=437)			
Empagliflozine + MET vergeleken met glimepiride + MET							
Ridderstråle 2014 ^[10]	Gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd multicenter studie	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 ^[7] Studie DIA3009	gerandomiseerd dubbelblind, actief gecontroleerd (3-armig), multicentre studie CANTATA-SU (A2)	1450	DM2 en HbA1c onvoldoende gecontroleerd (>7% en ≤ 9,5% op MET	MET+CANA 100 mg (n=483)	primair: 52 wkn extensie: 52 wkn	primair: Δ HbA1c wk 52	Laag
	mITT analyse		18-80 jaar	MET+CANA 300 mg (n=485)	(totaal: 104 wkn)	secundair: - Δ HbA1c wk 104 - Δ gewicht - % patiënten hypoglykemie	
			FPG ≤ 15 mmol	MET+GLIM titratie ≤ 8 mg (n=482)			

Dapagliflozine + MET vergeleken met glipizide + MET							
Nauck, 2011 ^[8] en 2014 ^[9] Studie 004	gerandomiseerd dubbelblind actief gecontroleerd, non-inferioriteitsstudie (A2)	814	DM2 en HbA1c > 6,5% en ≤ 10% op MET (+OAD)	MET + DAPA titratie ≤ 10 mg (n=406)	primair: 52 wkn extensie: 156 wkn	primair: Δ HbA1c wk 52	Laag
	PP analyse		≥ 18 jaar	MET + SU titratie ≤ 20 mg (n=408)	(totaal: 208 wkn)	secundair: - Δ gewicht - % patiënten ≥ 1 hypoglykemische episode	
			FPG ≤ 15 mmol				
			BMI ≤ 45 kg/m ²				

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
SBP : systolische bloeddruk	ERTU	: ertugliflozine		

* Tot de maximale dosering, volgens de richtlijn van het lokale land of de maximaal getolereerde dosis.

Gunstige effecten

In tabel 2,3 en 4 zijn de belangrijkste resultaten weergegeven van de studies waarbij respectievelijk ertugliflozine is vergeleken met glimepiride, 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 ertugliflozine, empagliflozine, dapagliflozine en canagliflozine.

Voor zowel canagliflozine 100 mg als voor dapagliflozine 10 mg als voor empagliflozine 25 mg als voor ertugliflozine 15 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. Op grond van eerdere beoordelingen is vastgesteld dat toevoeging van dapagliflozine vergelijkbare HbA1c effecten heeft als toevoeging van pioglitazon en DPP-4 remmers. Deze conclusie geldt dus ook voor ertugliflozine 15 mg. Voor ertugliflozine 5 mg is wel een klinisch relevante reductie in HbA1c gevonden, maar deze voldoet niet aan de pre-gespecificeerde criteria voor non-inferioriteit ten opzichte van de SU-behandelarm.

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) als empagliflozine (-3.2 kg) en ertugliflozine (-3,0 kg 5 mg en -3,4 kg 15 mg) werd na 52 weken een klinisch significante verlaging van het lichaamsgewicht

waargenomen ten opzicht van de SU-behandelarm. In alle vier de studies was er gemiddeld sprake van een gewichtstoename in de SU-behandelarm (gewichtstoename gemiddeld tussen de 0,7 en 1,6 kg).

De fabrikant vraagt naast de tweevoudige orale combinatietherapie met metformine ook vergoeding aan voor de drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat. Er is echter geen klinische studie beschikbaar waarin de werking van ertugliflozine met metformine én een SU-derivaat wordt onderzocht. Voor dapagliflozine is een uitbreiding van de indicatie aangevraagd onder verwijzing naar een studie waarin non-inferioriteit wordt aangetoond voor de drievoudige therapie met metformine en een SU-derivaat ten opzichte van toevoeging van pioglitazon of DPP-4 remmers aan deze combinatie.^[18] Voor empagliflozine en canagliflozine is na de initiële marginale toetsing een aparte uitbreiding van de nadere voorwaarden gedaan waarin klinische studies een met dapagliflozine-overeenkomstig klinisch effect aantonen voor deze drievoudige combinatie therapie.^{[19], [20]}

Discussie

- Voor de startdosering van ertugliflozine van 5 mg wordt de criteria voor non-inferioriteit ten opzichte van de SU-behandelarm niet gehaald. De 5 mg dosering is de startdosering en wanneer dit goed wordt verdragen door de patiënt is het de bedoeling dat deze wordt opgetitreerd naar 15 mg (waarbij non-inferioriteit t.o.v. de SU-behandelarm wel is aangetoond).
- Bij het vergelijken van de SGLT2-remmers bij de toepassing als tweevoudige therapie, waren alleen indirecte vergelijkingen mogelijk. De inclusiecriteria, studieopzet en baselinekarakteristieken verschillen enigszins van elkaar, dus er is wel enige onzekerheid in de vergelijking. Echter zijn voor de andere SGLT2-remmers deze indirecte vergelijkingen toereikend bevonden en kunnen we deze conclusie doortrekken naar ertugliflozine.
- Bij de start van de vier studies is er enig verschil gevonden in lichaamsgewicht (ertugliflozine ca. 87 kg, empagliflozine ca. 83 kg, canagliflozine ca. 87 kg en dapagliflozine ca. 96 kg). De gemiddelde afname in gewicht was echter vergelijkbaar tussen de vier middelen.
- De gemiddelde en mediane dosering van glimepiride in de SU-behandelarm was 3 mg/dag. Dit is lager dan de maximale dosering van 6/8 mg/dag. Daar de dosering van glimepiride in deze studie werd verhoogd wanneer glycemische doelen niet werden gehaald en verlaagd wanneer de patiënt een hypoglycemisch event kreeg, was dit de hoogst mogelijke dosering van de SU-behandelarm en wordt het effect van glimepiride niet onderschat.
- De beperkte duur van de studies met ertugliflozine (tot 52 wk) maakt het (net als bij de studies met empagliflozine, dapagliflozine en canagliflozine) 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 micro vasculaire complicaties wel aangetoond.^[5]
- De fabrikant vraagt naast vergoeding voor de tweevoudige orale combinatietherapie met metformine, ook direct vergoeding aan voor de drievoudige orale combinatietherapie met metformine en een SU-derivaat. Vergoeding voor deze indicatie kan alleen worden gegeven wanneer er onderlinge vervangbaarheid kan worden aangetoond. Bij het ontbreken van studies betreffende deze indicatie is het niet mogelijk dit te toetsen. Daar er geen klinische studie is waarin deze combinatietherapie wordt onderzocht kan deze indicatie niet worden toegevoegd.

Tabel 4. 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+GLIM 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 ± 0,04
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)	
<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 5. 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 4859 patiënten met DM2 werden geïncludeerd in klinische studies om de veiligheid van ertugliflozine te evalueren. In 5 placebogecontroleerde studies, 1 actief gecontroleerde studie en 1 factoriale studie van 26-78 weken (3409 patiënten kregen ertugliflozine) werden 2575 patiënten voor tenminste 50 weken blootgesteld aan ertugliflozine. De totale incidentie bijwerkingen bij patiënten die ertugliflozine kregen was gelijk aan die bij placebo patiënten (resp. 47,9% en 51,1%). De meest gerapporteerde bijwerkingen waren vulvovaginale mycotische infectie en andere genitale mycotische infecties voor vrouwen. Vaak gemelde bijwerkingen zijn balanitiscandida en andere genitale mycotische infecties bij mannen, hypoglykemie, volumedepletie, toename in hoeveelheid urine en frequenter urineren, vulvovaginale pruritus en dorst. [16, 1] De studie van Hollander et al. 2017 liet significant minder hypoglycemieën zien in de ertugliflozine-groep ten opzichte van de SU-derivaat-groep. (5,2% in de 15 mg ertugliflozine-groep versus 19,2 % in de glimepiride groep. P<0,001). Ook in de studies van empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine werden significante verschillen gevonden in het aantal hypoglycemieën in vergelijking met placebo in het voordeel van de SGLT2-remmers.

In de studie van Hollander et al. (2017) was het aantal patiënten dat ten minste één bijwerking heeft gemeld vergelijkbaar tussen beide groepen na 52 weken. Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam, in de ertugliflozine 5 mg groep werd een iets hogere incidentie gezien dan in de ertugliflozine 15 mg groep. (resp. $3/440=0,7\%$ en $0/448=0\%$), in de SU-derivaatarm werd 1 ernstige bijwerking gemeld (0,2%). Bij een lagere dosering worden logischerwijs minder bijwerkingen verwacht, daar het hier om hele kleine aantallen patiënten gaat zullen deze kleine discrepanties waarschijnlijk op toeval berusten.

Tabel 5. Ongunstige effecten van ertugliflozine, empagliflozine, dapagliflozine en canagliflozine

	<i>ertugliflozine</i> ^[1]	<i>empagliflozine</i> ^[13]	<i>dapagliflozine</i> ^[15]	<i>canagliflozine</i> ^[14]
Meest frequent	Vaak (1-10%): - Balanitis en gerelateerde genitale infecties - Hypoglykemie - Volumedepletie - Toename hoeveelheid urine en frequenter urineren - Vulvovaginale pruritus - Dorst Zeer vaak ($\geq 1/10$): -Vulvovaginitis en gerelateerde genitale infecties	Vaak (1-10%): - Vaginale candidiasis - vulvovaginitis, balanitis en andere gerelateerde genitale infecties - Urineweginfecties - Pruritis (gegeneraliseerd) - Vaker plassen - Dorst Zeer vaak ($\geq 1/10$): Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline)	Vaak (1-10%): - Vulvovaginitis, balanitis en gerelateerde genitale infecties - Urineweginfecties - Duizeligheid - Rugpijn - Dys- en polyurie - Verhoogde hematocriet Zeer vaak ($\geq 1/10$): - Hypoglykemie (bij gebruik met SU-derivaat of insuline)	Vaak (1-10%): - Balanitis 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	Tot nu toe niet bekend

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

Toepasbaarheid^[15, 14, 13, 1, 16]

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

Ouderen: In geval van ertugliflozine, empagliflozine en dapagliflozine wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van leeftijd. Bij patiënten van 65 jaar en ouder moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op volumedepletie. Als gevolg van beperkte ervaring wordt start van de behandeling met ertugliflozine en dapagliflozine bij patiënten van 75 jaar en ouder niet aanbevolen. In geval van empagliflozine wordt behandeling bij patiënten van 85 jaar en ouder niet aanbevolen. In geval van ertugliflozine, dapagliflozine en canagliflozine 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; de behandeling dient niet te worden gestart bij een matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatineklaring (crCL) <60 ml/min of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <60 ml/min/1,73m²). Ertugliflozine dient te worden gestopt wanneer de eGFR aanhoudend lager is dan 45 ml/min/1,73m² of de crCL aanhoudend lager is dan 45 ml/min. Gebruik van empagliflozine is bij patiënten met gemiddelde nierinsufficiëntie geassocieerd met een hogere frequentie van verminderde nierfunctie.

Leverinsufficiëntie: Er is voor alle vier de middelen geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is de ervaring met ertugliflozine, 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: Onderzoeken naar interacties lieten zien dat ertugliflozine kan gecombineerd worden met sitagliptine (DPP-4 remmer), metformine en glimepiride (SU-derivaat). Daarnaast kunnen alle SGLT2-remmers 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 ertugliflozine, empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine even breed toepasbaar zijn.

Gebruiksgemak

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

Ervaring

Ertugliflozine (Steglatro®) is sinds 2018 in Europa beschikbaar. Ervaring met de andere SGLT2-remmers uit het cluster is beperkt. Van empagliflozine zijn vanaf toelating (2015) tot 2017 26.948 uitgiftes gedaan; canagliflozine is vanaf toelating (2014) tot 2017 3358 keer uitgegeven en dapagliflozine is vanaf toelating (2014) tot 2017 17.483 keer uitgegeven.^[6] De beperkte duur van de studies met ertugliflozine (tot 52 wk) maakt het (net als bij de studies met empagliflozine, 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^[21]

Tabel 6. Ervaring met ertugliflozine en vergeleken behandelingen

	<i>ertugliflozine</i>	<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	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 ertugliflozine is vergelijkbaar met de andere middelen.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

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

2.3 Standaarddos

Er is geen DDD vastgesteld voor ertugliflozine. In de SmPC wordt een startdosering aanbevolen van 5 mg ertugliflozine per dag welke, bij patiënten die dit verdragen, kan worden opgehoogd naar 15 mg ertugliflozine per dag indien aanvullende bloedglucoseregulatie nodig is. De WHO houdt een DDD van 10 mg ertugliflozine per dag aan. ^[22]

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

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

3 Conclusie plaatsing in GVS

Ertugliflozine kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0A10BXAO V waarin empagliflozine, dapagliflozine en canagliflozine al zijn opgenomen. De standaarddosis voor ertugliflozine kan vastgesteld worden 10 mg per dag.

Voor ertugliflozine (Steglatro) gelden vergoedingsvoorwaarden op bijlage 2 conform de overige SGLT2-remmers in het cluster 0A10BXAO V:

Uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige combinatie met metformine

4 Literatuur

1. SmPC Steglatro (Ertugliflozine).
2. Zorgverzekeringen Cv (2014). GVS rapport 14.08 Invokana (canagliflozine).
3. Regeling zorgverzekering Bijlage 2. 2018. Geraadpleegd via <https://www.wetten.overheid.nl/BWBR0018715/2018-10-05#>.
4. Zorgverzekeringen Cv (2013). GVS-rapport 13.15 Forxiga (dapagliflozine).
5. Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, et al. NHG Standaard Diabetes Mellitus Type 2. 2018.
6. Sluiter AC, Van Wijland JJ, Arntzenius AB, et al. (2012). Landelijke Transmurale Afspraak Diabetes mellitus type 2.
7. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, 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. *The Lancet* 2013; 382: 941-50.
8. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, 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.
9. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin†. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16.
10. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014; 2: 691-700.
11. Hollander P, Liu J, Hill J, et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 193-207.
12. EMA (2012). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus.
13. SmPC Jardiance (Empagliflozine).
14. SmPC Invokana (Canagliflozine).
15. SmPC Forxiga (Dapagliflozine).
16. CHMP EPAR Steglatro (Ertugliflozine).
17. Rosenstock J, Frias J, Pall D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 520-9.
18. Zorgverzekeringen Cv (2014). GVS rapport 14.15 Forxiga (dapagliflozine).
19. Nederland Z (2014). GVS rapport 14.25 Jardiance (empagliflozine).
20. Nederland Z (2014). GVS rapport 14.22 Invokana (canagliflozine).
21. Nederland Z. Farmacotherapeutisch Kompas: Diabetes mellitus type 2. Geraadpleegd via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/diabetes_mellitus_type_2.
22. Defined Daily Dose (DDD) durvalumab in ATC/DDD Index according to the WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology. Geraadpleegd via https://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/.