

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
5 november 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2811053

Datum  
28 januari 2008

Ons kenmerk  
PAK/27088953

Behandeld door  
mw. dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
Beoordeling vildagliptine (Galvus®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 5 november 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het middel Galvus® (vildagliptine) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Voor dit middel is een plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering aangevraagd.

De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/01 dat als bijlage is toegevoegd.

#### Advies CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u het middel vildagliptine aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Galvus® op te nemen op bijlage 1A en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Daarnaast adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden voor de thiazolidinedionen aan te passen.

#### Achtergrond

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt het volgende stappenplan<sup>1</sup> aangeraden indien leefstijladviezen alleen onvoldoende werkzaam zijn.

*Stap 1:* starten met metformine. *Stap 2:* bij onvoldoende resultaat van metformine, voeg een tweede oraal bloedglucoseverlagend middel<sup>2</sup> toe. De voorkeur gaat uit naar een kortwerkend sulfonyleureumderivaat. *Stap 3:* voeg eenmaal per dag een avonddosering middellangwerkend NPH-insuline toe aan de orale bloedglucoseverlagende middelen. *Stap 4:* tweemaal per dag NPH-insuline of mix-insuline (mengsel van kort en middellang werkend insuline) óf eventueel viermaal per dag insuline (basaalbolusregime).

---

<sup>1</sup> Stappenplan medicamenteuze behandeling diabetes mellitus type 2. Farmacotherapeutisch Kompas 2008; pagina 939-940

<sup>2</sup> Andere orale bloedglucoseverlagende middelen zijn: sulfonyleureumderivaten (tolbutamide, glimepiride etc), a-glucosidaseremmer (acarbose, niet aangeraden), insulinesecretagoog (replaginide), thiazolidinedionderivaten (pioglitazon en rosiglitazon), dipeptidylpeptidase 4 remmer (sitagliptine) of incretine-mimetica (exenatide).

Indien de glykemische instelling onvoldoende is, terwijl ophoging van de dosis door bijwerkingen of door het bereiken van de maximale dagdosering niet meer mogelijk is, kan worden overgegaan naar de volgende stap in het behandelingschema. Bij contra-indicaties of bijwerkingen kan worden overgestapt op een ander middel.

Vildagliptine is een oraal bloedglucoseverlagend middel en behoort, net als het middel sitagliptine, tot de klasse van de dipeptidylpeptidase 4 remmers (DPP-4 remmers). Vildagliptine is geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus als tweevoudige therapie in combinatie met:

- metformine, bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel ondanks de maximaal verdraagbare dosering van monotherapie met metformine,
- een sulfonylureumderivaat, bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel ondanks de maximaal verdraagbare dosering van een sulfonylureumderivaat en bij wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie,
- een thiazolidinedion, bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel en bij wie het gebruik van een thiazolidinedion geschikt is.

#### Uitkomsten CFH beoordeling vildagliptine.

- Vildagliptine kan samen met sitagliptine worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster met een standaarddosis van 100 mg.

- combinatie van vildagliptine met metformine.

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft vildagliptine een therapeutische waarde die gelijk is aan die van sitagliptine bij gebruik in combinatietherapie met metformine.

- combinatie van vildagliptine met een sulfonylureumderivaat.

Bij gebruik van vildagliptine in combinatie met een sulfonylureumderivaat kan de therapeutische waarde op basis van beperkte gegevens vooralsnog als gelijkwaardig worden beschouwd aan die van de thiazolidinedionen. De werkzaamheid van vildagliptine in deze combinatie is op basis van indirecte vergelijking minder uitgesproken dan die van een thiazolidinedion. Daartegenover staat het risico van potentieel ernstige bijwerkingen bij gebruik van de thiazolidinedionen. In het klinisch onderzoek waren de bijwerkingen van vildagliptine mild. Langetermijn gegevens over de veiligheid ontbreken echter.

- Combinatie van vildagliptine met een thiazolidinedion

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft vildagliptine een therapeutische waarde die gelijk is aan die van sitagliptine bij gebruik in combinatietherapie met een thiazolidinedion. Dit betekent dat vildagliptine kan worden toegevoegd aan een thiazolidinedion indien daarmee de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

#### Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de betrokken fabrikanten. De meeste partijen kunnen zich vinden in het advies van het CVZ. De fabrikant van rosiglitazonbevattende geneesmiddelen (GSK) vraagt wederom aandacht voor de potentiële bureaucratie ten gevolge van het machtigingsbeleid van zorgverzekeraars.

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) kan zich niet vinden in het voorstel van het CVZ. Tijdens de hoorzitting heeft ZN zijn commentaar mondeling toegelicht. De belangrijkste kritiek van ZN heeft betrekking op de therapeutische plaats van de nieuwe orale bloedsuikerverlagende middelen en de uitvoerbaarheid van de nadere voorwaarde door zorgverzekeraars. Hoe het CVZ precies is omgegaan met deze reacties is beschreven in de bijgevoegde punten-van-beraadnotitie.

Overwegingen CVZ:

- De CFH heeft het volgende geadviseerd: Behandeling van diabetes mellitus type 2 met orale bloedglucoseverlagende middelen komt pas in aanmerking indien met een voedingsadvies en stimulering van de lichaamsbeweging geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt. Metformine is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat hiermee kan een kortwerkend sulfonylureumderivaat (tolbutamide, gliclazide tabletten 80 mg) worden toegevoegd. Vildagliptine dient niet te worden toegepast in monotherapie of drievoudige orale combinatietherapie. Het kan in tweevoudige combinatietherapie, evenals de thiazolidinedionen, een alternatief zijn indien de sulfonylureumderivaten óf metformine vanwege contra-indicaties of intolerantie niet kunnen worden toegepast. De combinatie van vildagliptine met een thiazolidinedion dient uitsluitend te worden gereserveerd voor patiënten voor wie zowel metformine als een sulfonylureumderivaat geen behandeloptie vormt en bij wie niet wordt uitgekomen met een thiazolidinedion in monotherapie.
- Bij de medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2 is metformine en een sulfonylureumderivaat de standaardbehandeling. De recenter geïntroduceerde bloedglucoseverlagende middelen zoals de thiazolidinedionen en de DPP-4 remmers dienen pas te worden ingezet als de standaardbehandeling niet toegepast kan worden. De ervaring met de DPP-4 remmers is beperkt. De keuze van het geneesmiddel (een DPP-4 remmer dan wel een thiazolidinedion) dient individueel te worden bepaald op geleide van de werkzaamheid en bijwerkingen.
- Bij de registratie van vildagliptine heeft de registratieautoriteit aanvullende eisen gesteld: de fabrikant dient de cardiale veiligheid van de combinatie van vildagliptine met pioglitazon na de registratie verder in kaart te brengen. Daarnaast dienen de potentiële risico's van angio-oedeem, huidcomplicaties, ulcera van de voet, hepatotoxiciteit, ernstige infecties, cardiale veiligheid en perifeer oedeem in de post-marketing fase in beeld te worden gebracht. Gezien de veiligheid en de kosten van dit middel is terughoudendheid bij de inzet van vildagliptine voortsnog op zijn plaats.
- De combinatiebehandeling van sitagliptine met een sulfonylureumderivaat en de combinatiebehandeling van sitagliptine met een thiazolidinedion zijn geen onderdeel van de nadere voorwaarde voor sitagliptine en zijn hiermee geen verzekerde prestaties. Opname van vildagliptine op bijlage 1A, in een nieuw te vormen cluster samen met sitagliptine, zou leiden tot uitbreiding van de nadere voorwaarden hetgeen gepaard gaat met meerkosten. Voor het overleggen van een farmaco-economische evaluatie en een kostenconsequentieraming heeft u vrijstelling verleend aan de fabrikant.
- Om de inzet van vildagliptine te beperken tot die indicaties waarbij een therapeutische meerwaarde is aangetoond is het CVZ van mening dat nadere voorwaarden nodig zijn. Het CVZ is zich er van bewust dat dit gepaard gaat met administratieve lasten. Afgewogen tegen een doelmatige inzet van dit middel acht het CVZ het inzetten van het instrument van nadere voorwaarden noodzakelijk.
- De uitkomsten van de beoordeling van vildagliptine hebben ook consequenties voor de nadere voorwaarden voor de thiazolidinedionen. Deze dienen daarom ook te worden aangepast
- ZN geeft aan dat zorgverzekeraars de toetsing van de voorwaarde van de thiazolidinedionen niet kunnen uitvoeren wanneer de zinsnede "de toediening van insuline op bezwaren stuit" niet expliciet is beschreven in de voorwaarde. Om de toetsing van de voorwaarde mogelijk te maken is deze zinsnede geëxpliciteerd in de voorwaarde.

### **Advies CVZ**

Gezien het bovenstaande adviseert het CVZ u vildagliptine (Galvus®) op te nemen op bijlage 1 A en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. De nadere voorwaarden voor vildagliptine en de thiazolidinedionen kunnen als volgt worden geformuleerd:

#### **55. Vildagliptine:**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige behandeling:

- a) In combinatie met metformine
  1. omdat de verzekerde een sulfonylureumderivaat niet kan gebruiken door contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking en omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met metformine alleen, of
  2. ter vervanging van een sulfonylureumderivaat omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat; of
- b) In combinatie met een sulfonylureumderivaat
  1. omdat de verzekerde metformine niet kan gebruiken door contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking en omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met een sulfonylureumderivaat alleen, of
  2. ter vervanging van metformine omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat; of
- c) in combinatie met een thiazolidinedion omdat de verzekerde zowel metformine als een sulfonylureumderivaat niet kan gebruiken door contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking én omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met een thiazolidinedion alleen.

#### **26. Een thiazolidinedion**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt:

- a) als monotherapie omdat hij een contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking heeft voor zowel metformine als een sulfonylureumderivaat; of
- b) als tweevoudige therapie in combinatie met metformine
  - 1 omdat de verzekerde een sulfonylureumderivaat niet kan gebruiken door contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking en omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met metformine alleen, of
  - 2 ter vervanging van een sulfonylureumderivaat omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat; of
- c) als tweevoudige therapie in combinatie met een sulfonylureumderivaat
  - 1 omdat de verzekerde metformine niet kan gebruiken door contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking en omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met een sulfonylureumderivaat alleen, of
  - 2 ter vervanging van metformine omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat; of
- d) als tweevoudige therapie in combinatie met vildagliptine omdat de verzekerde zowel metformine als een sulfonylureumderivaat niet kan gebruiken door contra-indicatie of klinisch relevante bijwerking én omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met een thiazolidinedion alleen; of
- e) als drievoudige therapie in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat
  - 1 omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met een tweevoudige therapie én

- 2 omdat de toediening van insuline op bezwaren stuit:
  - door ernstige aanhoudende problemen op de injectieplaatsen veroorzaakt door huidaandoeningen, te weinig onderhuids vetweefsel, infecties of contactallergie; of
  - door lichamelijke of geestelijke beperkingen (handfunctie, zien, cognitie) van de verzekerde waardoor hij niet in staat is zelfstandig insuline te injecteren; of,
  - door prikfobie ; of
  - omdat de verzekerde door insuline gebruik zijn beroep niet meer kan uitoefenen.

Tot slot merk ik op dat de vergoedingsvoorwaarde van deze orale bloedsuikerverlagende middelen niet geheel overeenkomt met de behandelrichtlijn van de beroepsgroep. De vergoedingsvoorwaarde is zowel smaller (pioglitazon) als breder (nieuwe middelen zoals de DPP-4 remmers) dan de NHG-richtlijn het aangeeft. Dit vloeit voort uit de principes die het CVZ hanteert bij de advisering van het te verzekeren pakket. Het lijkt mij van belang u hierop te attenderen, gelet op uw voornemen behandelrichtlijnen als uitgangspunt voor de vergoeding vanuit de verzekering te nemen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 08/01 vildagliptine (Galvus®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 17 december 2007

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

27081772

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

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

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	vildagliptine (Galvus®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur
3	2.b.	Beoordeling doelmatigheid
4	3.	Conclusie

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

1. Farmacotherapeutisch rapport vildagliptine (Galvus®)

## 1. Inleiding

In de brief van 5 november 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Galvus®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. vildagliptine (Galvus®)

#### Samenstelling

Tablet 50 mg, 100 mg.

#### Geregistreerde indicatie

Het is geregistreerd voor toepassing in tweevoudige combinatietherapie bij diabetes mellitus type 2:

- in combinatie met metformine, indien hiermee in maximaal verdraagbare dosering onvoldoende resultaat wordt behaald.
- in combinatie met een sulfonylureumderivaat, indien hiermee in maximaal verdraagbare dosering onvoldoende resultaat wordt behaald en metformine niet in aanmerking komt vanwege contra-indicaties of intolerantie
- in combinatie met een thiazolidinedion, indien hiermee onvoldoende controle van de glucosespiegel wordt verkregen en gebruik van een thiazolidinedion geschikt is.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant acht vildagliptine onderling vervangbaar met sitagliptine. De werkzaamheid en het bijwerkingenpatroon van beide middelen is vergelijkbaar. Er bestaan geen klinisch relevante verschillen tussen beide geneesmiddelen. Vildagliptine heeft weliswaar een breder indicatiegebied dan sitagliptine, maar de omvang van deze groep is klein, waardoor toch kan worden gesproken van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

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

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met sitagliptine in aanmerking. Vildagliptine is evenals sitagliptine een selectieve dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) remmer. Sitagliptine is momenteel geplaatst op bijlage 1B, waarbij voorwaarden zijn gesteld aan de vergoeding.



<b>Gelijksoortig indicatiegebied</b>	<p><i>2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>Zowel vildagliptine als sitagliptine zijn geregistreerd voor toepassing in combinatie met metformine en met een thiazolidinedion, indien niet wordt uitgekomen met deze middelen in monotherapie.</p> <p>Vildagliptine is daarnaast, in tegenstelling tot sitagliptine, tevens geregistreerd voor combinatietherapie met een sulfonyleureumderivaat, indien metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie. In de praktijk heeft de patiëntengroep die voor deze combinatie in aanmerking kan komen een beperkte omvang.</p>
<b>Gelijke toedieningsweg</b>	<p><i>Conclusie:</i> Het indicatiegebied is gelijksoortig.</p> <p>Zowel vildagliptine als sitagliptine worden oraal toegediend.</p> <p><i>Conclusie:</i> Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.</p>
<b>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</b>	<p>Vildagliptine en sitagliptine zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.</p> <p><i>Conclusie:</i> Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.</p>
<b>Klinische relevante verschillen in eigenschappen</b>	<p>Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van vildagliptine en sitagliptine.</p> <p>De belangrijkste criteria vormen werkzaamheid/effectiviteit en bijwerkingen.</p> <p><i>Werkzaamheid/effectiviteit</i> De verlaging van het HbA1c gehalte zowel in mono- als combinatietherapie door de DPP-4 remmers vildagliptine en sitagliptine is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar (resp. -0.73% en -0.74% t.o.v. placebo). Uit gecombineerde analyse kwam naar voren dat DPP-4 remmers iets minder effectief waren dan andere bloedglucoseverlagende middelen in de verlaging van het HbA1c gehalte (verschil: 0.21%;95%BI: 0.02-0.39%). Voor vildagliptine is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Voor sitagliptine ontbreken deze gegevens eveneens.</p> <p><i>Bijwerkingen</i> Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon vooralsnog mild van aard voor vildagliptine in combinatietherapie. De meest voorkomende bijwerkingen zijn nasofaryngitis, hoofdpijn en duizeligheid. Voor sitagliptine lijkt het bijwerkingenpatroon eveneens vooralsnog mild van aard, met als voornaamste bijwerkingen nasofaryngitis en bovenste luchtweginfectie. Theoretisch kunnen op basis van het werkingsmechanisme een aantal potentiële risico's optreden. In de post-marketing fase dienen de potentiële risico's van angio-oedeem, huidcomplicaties, ulcera van de voet, hepatotoxiciteit, ernstige</p>

infecties, cardiale veiligheid en perifeer oedeem) in kaart te worden gebracht (EPAR).

*Overig* Bij combinatie van DPP-4 remmers met pioglitazon dient extra rekening te worden gehouden met het optreden van perifeer oedeem en gewichtstoename.

De toepasbaarheid van vildagliptine en sitagliptine komt grotendeels overeen. Met vildagliptine is echter voorzichtigheid geboden bij gebruik bij hartfalen, terwijl met sitagliptine een grotere kans op interacties bestaat.

De ervaring met de DPP-4 remmers is beperkt.

*Conclusie:* Er bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen vildagliptine en sitagliptine.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat vildagliptine vooralsnog als onderling vervangbaar met sitagliptine kan worden beschouwd.

Vildagliptine kan samen met sitagliptine worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp in een nieuw te vormen cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen.

#### *2.a.5. Standaarddosering*

Er is geen DDD voor vildagliptine vastgesteld. Bij combinatie van vildagliptine met metformine of een thiazolidinedion is de dosering volgens de registratietekst 100 mg per dag. Deze dosering geldt eveneens voor sitagliptine. Bij combinatie met een sulfonyleureumderivaat is de dosering van vildagliptine 50 mg per dag. Als standaarddosering voor vildagliptine kan worden uitgegaan van 100 mg.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Vildagliptine kan samen met sitagliptine worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp in een nieuw te vormen cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen met een standaarddosering van 100 mg.

#### *2.a.7. Literatuur*

[1] Farmacotherapeutisch rapport vildagliptine Galvus®

[2] Farmacotherapeutisch rapport sitagliptine Januvia®

## **2.b. Beoordeling doelmatigheid**

In tegenstelling tot sitagliptine is vildagliptine tevens geregistreerd in combinatie met een sulfonyleureumderivaat bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel ondanks maximaal verdraagbare dosering van een sulfonyleureumderivaat en bij wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie.

Opname van vildagliptine op bijlage 1A zou kunnen leiden tot een uitbreiding van de nadere voorwaarden. Vanaf 1 augustus 2007 is ook bij aanvragen voor uitbreiding van de nadere voorwaarden van op bijlage 1A opgenomen geneesmiddelen een farmaco-economische evaluatie en een kostenconsequentieraming vereist.

Vildagliptine zal bij de genoemde indicatie ingezet worden in plaats van de al in het GVS opgenomen thiazolidinedionen. Volgens de fabrikant zijn de kosten per DDD van behandeling met vildagliptine bij deze patiëntengroep niet hoger dan de kosten van behandeling met een thiazolidinedion.

De fabrikant heeft van het Ministerie van VWS voor deze indicatie een vrijstelling verkregen voor het verrichten van een farmaco-economische evaluatie. Reden hiervoor is dat de uitbreiding van de nadere voorwaarden niet gepaard lijkt te gaan met meerkosten voor het geneesmiddelenbudget.

### **3. Conclusie**

Vildagliptine kan samen met sitagliptine worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp in een nieuw te vormen cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen met een standaarddosis van 100 mg.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport vildagliptine (Galvus®) bij de indicatie diabetes mellitus type 2

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel vildagliptine (Galvus®) tablet 50 mg en 100 mg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met sitagliptine, eveneens een selectieve dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) remmer, dat recent is beoordeeld (CFH rapport 07/22) en met een thiazolidinedion. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Vildagliptine is evenals sitagliptine een DPP-4 remmer. Zowel vildagliptine als sitagliptine zijn geregistreerd voor toepassing in combinatie met metformine en met een thiazolidinedion, indien niet wordt uitgekomen met deze middelen in monotherapie.

De verlaging van het HbA1c gehalte zowel in mono- als combinatietherapie door de DPP-4 remmers vildagliptine en sitagliptine is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar (resp. -0.73% en -0.74% t.o.v. placebo).

Uit gecombineerde analyse kwam naar voren dat DPP-4 remmers iets minder effectief waren dan andere bloedglucoseverlagende middelen in de verlaging van het HbA1c gehalte (verschil: 0.21%; 95%BI: 0.02-0.39%).

Voor vildagliptine en sitagliptine is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond.

Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon voornamelijk mild van aard voor vildagliptine en sitagliptine. Theoretisch kunnen op basis van het werkingsmechanisme een aantal potentiële risico's optreden (bv infecties). Bij combinatie van DPP-4 remmers met pioglitazon dient extra rekening te worden gehouden met het optreden van perifere oedeem en gewichtstoename.

De toepasbaarheid van vildagliptine en sitagliptine komt grotendeels overeen. Met vildagliptine is echter terughoudendheid geboden bij gebruik bij hartfalen, terwijl met sitagliptine een grotere kans op interacties bestaat.

De ervaring met de DPP-4 remmers is beperkt.

De therapeutische waarde van vildagliptine is op grond van bovenstaande overwegingen vergelijkbaar met die van sitagliptine. Dit betekent dat vildagliptine evenals sitagliptine een alternatief kan zijn voor de thiazolidinedionen indien de sulfonyleureumderivaten niet kunnen worden toegepast als toevoeging aan metformine.

Voor de combinatie van een DPP-4 remmer met een thiazolidinedion is in het rapport van sitagliptine geconcludeerd dat deze niet aan de orde was, omdat een thiazolidinedion als monotherapie geen plaats wordt toegekend in het stappenplan voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. Inmiddels is door de commissie geoordeeld dat de thiazolidinedionen als monotherapie een plaats hebben indien metformine of een sulfonyleureumderivaat als monotherapie niet kan worden toegepast.<sup>1</sup> Indien hiermee niet wordt uitgekomen kan toevoeging van een DPP-4 remmer een optie zijn. De combinatie van een thiazolidinedion (pioglitazon) met insuline heeft namelijk niet de voorkeur, omdat de combinatie gepaard gaat met een toename van vochtretentie en hartfalen. Toevoeging van vildagliptine verbetert de glucoseregulatie bij patiënten die niet uitkomen met maximaal verdraagbare dosering van een thiazolidinedion (pioglitazon), wel dient rekening te worden gehouden met een verhoogd risico van perifere oedeem.

Vildagliptine is, in tegenstelling tot sitagliptine, tevens geregistreerd voor combinatietherapie met een sulfonyleureumderivaat, indien metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie. Dit vormt echter een beperkt indicatiegebied waarvoor de thiazolidinedionen eveneens zijn geregistreerd, zodat vergelijking van vildagliptine met de thiazolidinedionen daarbij aan de orde is. Toevoeging van vildagliptine verbetert de glucoseregulatie bij patiënten die reeds een sulfonyleureumderivaat (glimperide) gebruiken in een klinisch onderzoek. De verlaging die wordt bereikt bij combinatie van vildagliptine met een sulfonyleureumderivaat is op basis van indirecte vergelijking echter minder uitgesproken dan die bij combinatie van een thiazolidinedion met een sulfonyleureumderivaat wordt bereikt. Daartegenover staat dat bij gebruik van thiazolidinedionen rekening dient te worden gehouden met het optreden van potentieel ernstige bijwerkingen (oedeem, hartfalen, osteoporose), terwijl voor rosiglitazon tevens aanwijzingen

bestaan voor een verhoogd risico van hartinfarct. Langetermijn gegevens over de veiligheid van vildagliptine ontbreken nog, op korte termijn lijken de bijwerkingen mild.

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft vildagliptine een therapeutische waarde die gelijk is aan die van sitagliptine bij gebruik in combinatietherapie met metformine of een thiazolidinedion.

Bij gebruik van vildagliptine in combinatie met een sulfonyleureumderivaat kan de therapeutische waarde op basis van beperkte gegevens vooralsnog als gelijkwaardig worden beschouwd aan die van de thiazolidinedionen. De werkzaamheid van vildagliptine in deze combinatie is op basis van indirecte vergelijking minder uitgesproken dan die met een thiazolidinedion. Daartegenover staat het risico van potentieel ernstige bijwerkingen bij gebruik van de thiazolidinedionen. In het klinisch onderzoek waren de bijwerkingen van vildagliptine mild. Langetermijn gegevens over de veiligheid ontbreken echter.

## **2. Inleiding**

vildagliptine

<b>Geneesmiddel</b>	Vildagliptine.
<b>Samenstelling</b>	Tablet 50 mg, 100 mg.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	<p>Vildagliptine is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2:</p> <p>Als tweevoudige therapie in combinatie met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metformine, indien hiermee in maximaal verdraagbare dosering onvoldoende resultaat wordt behaald.</li> <li>- een sulfonyleureumderivaat, indien hiermee in maximaal verdraagbare dosering onvoldoende resultaat wordt behaald en metformine niet in aanmerking komt vanwege contra-indicaties of intolerantie.</li> <li>- een thiazolidinedion, indien onvoldoende controle van de glucosespiegel wordt verkregen en gebruik van een thiazolidinedion geschikt is.</li> </ul>
<b>Dosering</b>	<p>In combinatie met metformine of een thiazolidinedion: 100 mg per dag ('s ochtends) óf 50 mg tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds).</p> <p>In combinatie met een sulfonyleureumderivaat: 50 mg per dag ('s ochtends).</p>
<b>Werkingsmechanisme</b>	<p>Selectieve dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) remmer. Voorkomt hydrolyse van incretinehormonen door het enzym DPP-4. Hierdoor stijgen de plasmaconcentraties van de actieve vorm van GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) en GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide). Door deze toename van GLP-1 en GIP wordt de insulineafgifte verhoogd en worden de glucagonconcentraties verlaagd op glucoseafhankelijke wijze. Dit leidt bij diabetes mellitus type 2 tot een lager HbA1c gehalte en lagere nuchtere en postprandiale glucosewaarden.</p>

<b>Bijzonderheden</b>	Geen.
-----------------------	-------

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

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

Bij het ontstaan van *diabetes mellitus type 2* spelen zowel genetische als omgevingsfactoren, zoals overgewicht en lichamelijke inactiviteit, een rol. In de pathogenese staan twee verschijnselen centraal: een toegenomen insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel en een zekere mate van disfunctie van de  $\beta$ -cellen van de eilandjes van Langerhans, waardoor de insulinesecretie onvoldoende is. Bij de ontwikkeling van insulineresistentie speelt het lichaamsgewicht een belangrijke rol. Bij adipeuze patiënten kan vaak door gewichtsvermindering de gestoorde glucosetolerantie worden hersteld, met name in de vroege fase van de ziekte. Insulineresistentie gaat vaak samen met hypertensie, overgewicht, hypertriglyceridemie en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel. Het veelvuldig voorkomen van meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 verklaart mede waarom de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen en sterfte hoger ligt dan in de gemiddelde bevolking (2–4x hoger bij mannen en 4–6x hoger bij vrouwen met diabetes mellitus type 2).

In Nederland waren in 2003 ruim 600.000 personen met diabetes mellitus type 1 of 2 geïdentificeerd. Ongeveer 85 tot 90% van alle diabetespatiënten heeft diabetes mellitus type 2: 510.000 tot 540.000 personen. De incidentie en prevalentie van diabetes type 2 nemen vooral de laatste jaren in Nederland flink toe. Redenen hiervoor zijn een verruiming van de diagnostische criteria, demografische ontwikkelingen en een stijging van het aantal mensen met overgewicht.<sup>2</sup>

Bij de behandeling van diabetes mellitus kan men met een optimale bloedglucoseregulatie complicaties op de korte termijn voorkomen. De volgende streefwaarden worden hierbij gehanteerd: nuchtere glucose 4-7 mmol/l, glucose 2 uur postprandiaal <9 mmol/l, HbA1c <7%.<sup>3</sup> De glykemische controle wordt vooral beoordeeld aan de hand van de nuchtere bloedglucosewaarde en het HbA1c gehalte (vooral informatief over de metabole instelling gedurende de voorafgaande 5-8 weken). Op dit moment is er nog geen bewijs om in het algemeen bij de beoordeling van de bloedglucoseregulatie zich te richten op de postprandiale bloedglucosewaarden.<sup>4</sup>

Er bestaat een relatie tussen de mate van de hyperglykemie en het ontstaan van langetermijn complicaties, zoals microvasculaire (retinopathie, nefropathie) en macrovasculaire complicaties (coronaire hartziekte, CVA). Een optimale bloedglucoseregulatie met orale bloedglucoseverlagende middelen (metformine en sulfonyleureumderivaten) of insuline leidt tot met name een daling van het aantal microvasculaire complicaties. Voor een vermindering van de macrovasculaire complicaties is het behandelen van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en hypercholesterolemie, als mede stoppen met roken van groter belang.<sup>5</sup>

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

##### Medicamenteuze behandeling diabetes mellitus type 2

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt met orale bloedglucoseverlagende middelen in principe pas gestart indien met voedingsadviezen, met name gericht op gewichtsreductie, en stimulering van de lichamelijke activiteit, na drie maanden de streefwaarden voor de bloedglucosespiegels niet worden bereikt. Het gebruik van insuline komt in aanmerking indien het niet lukt om met de orale bloedglucoseverlagende middelen een adequate regulatie van de bloedglucosewaarden te verkrijgen.

De volgende orale (groepen) middelen zijn beschikbaar: de SU-derivaten, metformine, repaglinide en thiazolidinedionen. Het effect van deze middelen op het HbA1c gehalte is vergelijkbaar. De werkzaamheid van sitagliptine lijkt op basis van indirecte vergelijking minder. Gebruik van acarbose wordt niet aanbevolen vanwege de matige werkzaamheid en de bijwerkingen. Alleen voor de SU-derivaten en metformine is een vermindering van langetermijncomplicaties aangetoond. Het volgende stappenplan wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn.

*Stap 1:* starten met metformine. *Stap 2:* Voeg een sulfonyleureumderivaat toe. *Stap 3:* voeg eenmaal per dag een avonddosering middellangwerkend NPH-insuline toe aan de orale bloedglucoseverlagende middelen. *Stap 4:* tweemaal per dag NPH-insuline of mix-insuline (mengsel van kort en middellang werkend insuline) óf eventueel viermaal per dag insuline (basaalbolusregime).

Indien de glykemische instelling onvoldoende is, terwijl ophoging van de dosis door bijwerkingen of door het bereiken van de maximale dagdosering niet meer mogelijk is, kan worden overgegaan naar de volgende stap in het behandelingschema. Bij contra-indicaties of bijwerkingen kan worden overgestapt op een ander middel.

*Ad stap 1* Voor de thiazolidinedionen staat de langetermijnveiligheid (hartinfarct), met name voor rosiglitazon, ter discussie en is de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten niet aangetoond. Als monotherapie hebben de thiazolidinedionen dan ook alleen een plaats indien metformine of een sulfonyleureumderivaat als monotherapie niet kan worden toegepast, omdat van deze middelen wel gegevens over langetermijnveiligheid en effectiviteit beschikbaar zijn.

*Ad stap 2* Thiazolidinedionen komen als tweevoudige combinatietherapie in aanmerking in combinatie met een sulfonyleureumderivaat óf metformine, indien niet behandeld kan worden met een combinatie van sulfonyleureumderivaten en metformine. In combinatie met metformine vooral bij overgewicht, in combinatie met sulfonyleureumderivaten alleen bij intolerantie of contra-indicaties voor metformine. Sitagliptine kan eveneens een alternatief zijn indien de toevoeging van sulfonyleureumderivaten aan maximaal verdraagbare doseringen metformine een probleem vormt, met name bij patiënten met overgewicht.

*Ad stap 3* Toevoeging van exenatide bij patiënten die niet uitkomen met de combinatie van metformine of een sulfonyleureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering heeft niet de voorkeur. Het mogelijk voordeel van de gewichtsdeling, alsmede het in het algemeen niet nodig zijn van zelfcontrole weegt niet op tegen het nadeel dat gegevens over de effectiviteit en veiligheid van exenatide op de langere termijn ontbreken. De voorkeur blijft uitgaan naar toevoeging van insuline. Indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit, zoals door aanhoudende problemen op de injectieplaats (t.g.v. huidaandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfobie, kan toevoeging van thiazolidinedionen (drievoudige orale combinatietherapie) worden overwogen. Gerealiseerd dient te worden dat voor de thiazolidinedionen de langetermijnveiligheid (hartinfarct), met name voor rosiglitazon, ter discussie staat en de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten in tegenstelling tot voor insuline niet is aangetoond. De combinatie van ploglitazon met insuline heeft niet de voorkeur, omdat de combinatie gepaard gaat met een toename van vochtretentie en hartfalen.

### **Vergelijkende behandeling**

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van vildagliptine komt de vergelijking met sitagliptine, eveneens een DPP-4 remmer, in aanmerking voor de indicaties als combinatietherapie met metformine of een thiazolidinedion.<sup>6</sup>

Voor sitagliptine is geconcludeerd dat het een alternatief kan zijn voor de thiazolidinedionen indien de sulfonyleureumderivaten niet kunnen worden toegepast als toevoeging aan metformine.

Voor de combinatie van sitagliptine met een thiazolidinedion is geconcludeerd dat deze niet aan de orde was, omdat een thiazolidinedion als monotherapie nog geen plaats had in de behandeling

van diabetes mellitus type 2.<sup>7 8</sup> Inmiddels is door de commissie geoordeeld dat de thiazolidinedionen als monotherapie een plaats hebben indien metformine of een sulfonyleureumderivaat als monotherapie niet kan worden toegepast.<sup>9</sup> Indien hiermee niet wordt uitgekomen zou toevoeging van een DPP-4 remmer een optie kunnen zijn, waarvan de therapeutische waarde dient te worden vastgesteld. De combinatie van een thiazolidinedion (pioglitazon) met insuline heeft namelijk niet de voorkeur, omdat de combinatie gepaard gaat met een toename van vochtretentie en hartfalen.

Vildagliptine heeft een breder indicatiegebied dan sitagliptine. Het is naast bovengenoemde combinatietherapieën tevens geregistreerd voor combinatietherapie met een sulfonyleureumderivaat, indien metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie. Dit vormt echter een beperkt indicatiegebied waarvoor de thiazolidinedionen eveneens zijn geregistreerd, zodat vergelijking van vildagliptine met de thiazolidinedionen daarbij aan de orde is.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 16 november 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: vildagliptin, sitagliptin, DPP-4 inhibitors. Dit leverde geen aanvullende referenties op die zijn betrokken bij de beoordeling.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van vildagliptine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid**

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de mate van bloedglucoseregulatie.

Het gepubliceerde onderzoek waarin vildagliptine is toegevoegd aan insuline is niet meegenomen bij de beoordeling omdat vildagliptine voor deze genoemde combinatietherapie niet is geregistreerd [Fonseca et al].

In de uitgevoerde onderzoeken werden alle patiënten tevens standaard behandeld met dieet en lichaamsbeweging.

### **Onderzoeken monotherapie vildagliptine**

Vildagliptine is niet als monotherapie geregistreerd. De onderzoeken waarin vildagliptine is onderzocht als monotherapie worden om die reden niet uitgebreid beschreven. De genoemde onderzoeken zijn opgenomen in onderstaande tabel (tabel 1), waarbij de onderzoeken met een vervolgduur korter dan 24 weken niet zijn meegenomen [Ristic, Pratley].



Tabel 1. Onderzoeken vildagliptine monotherapie

Studie, duur	Geneesmiddel	? in HbA1c (%) t.o.v. placebo (p-waarde)
<b>DeJager et al</b> <sup>10</sup> 24 weken Gerandomiseerd, Dubbelblind  n=632 Uitgangswaarde HbA1c: gem. 8.4%	Vildagliptine 1dd 50 mg Vildagliptine 2 dd 50 mg Vildagliptine 1 dd 100 mg	-0.5 ± 0.2% (p=0.006) -0.5 ± 0.2% (p=0.006) -0.6 ± 0.1% (p<0.001)
<b>Pi-Sunyer et al</b> <sup>11</sup> 24 weken Gerandomiseerd, Dubbelblind  n=354 Uitgangswaarde HbA1c: gem. 8.4%	Vildagliptine 1dd 50 mg Vildagliptine 2 dd 50 mg Vildagliptine 1 dd 100 mg	-0.5 ± 0.2% (p=0.011) -0.7 ± 0.2% (p<0.001) -0.9 ± 0.2% (p<0.001)
		<b>? in HbA1c (%) t.o.v. uitgangswaarde (p-waarde)</b>
<b>Schweizer et al</b> <sup>12</sup> 52 weken Gerandomiseerd, Dubbelblind Non-inferioriteitsonderzoek  n=780 Uitgangswaarde HbA1c:gem 8.7%	Vildagliptine 2 dd 50 mg  vs  Metformine 2 dd 1g	-1.0 ± 0.1% (p<0.001)   -1.4 ± 0.1% (p<0.001)  Non-inferioriteit vildagliptine t.o.v. metformine <b>niet</b> aangetoond.
<b>Rosenstock et al</b> <sup>13</sup> 24 weken Gerandomiseerd, Dubbelblind  n=786 Uitgangswaarde HbA1c: gem. 8.7%	Vildagliptine 2dd 50 mg  vs  Rosiglitazon 1dd 8 mg	-1.1 ± 0.1% (p<0.001)   -1.3 ± 0.1% (p<0.001)  Non-inferioriteit vildagliptine t.o.v. rosiglitazon aangetoond.

**Discussie:** In het non-inferioriteitsonderzoek van Schweizer et al werd non-inferioriteit van vildagliptine ten opzichte van metformine niet aangetoond. Op basis van de uitkomsten kan worden geconcludeerd dat de werkzaamheid van vildagliptine inferieur is aan die van metformine. In het onderzoek van Rosenstock et al werd non-inferioriteit van vildagliptine ten opzichte van rosiglitazon aangetoond.<sup>13</sup> In het onderzoek van Rosenstock et al dat hieronder wordt beschreven bij de onderzoeken in combinatietherapie was de verlaging van het HbA1c gehalte, die met vildagliptine in de monotherapie groep werd bereikt, statistisch significant lager dan in de pioglitazon monotherapie groep.<sup>21</sup>

**Conclusie:** Vildagliptine monotherapie reduceert het HbA1c gehalte tot ca. 1%.

### Onderzoeken combinatietherapie vildagliptine + metformine

Er zijn twee onderzoeken gepubliceerd waarin de combinatiebehandeling vildagliptine plus metformine is vergeleken met de combinatiebehandeling placebo plus metformine. Daarnaast is in dit rapport nog een onderzoek meegenomen dat is geaccepteerd voor publicatie [Bolli et al].

Het gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek van **Ahren et al** bestaat uit een kernstudie van 12 weken (n=107) en een vervolgstudie van 40 weken (n=57), waaraan op vrijwillige basis kon worden

deelgenomen.<sup>14 15</sup> In dit onderzoek werd de werkzaamheid van vildagliptine (50 mg eenmaal per dag) vergeleken met placebo bij 107 patiënten met diabetes mellitus type 2 die hun behandeling met een vaste dosering metformine (1.5-3 g/dag) continueerden.

Na 12 weken was het HbA1c gehalte in de vildagliptine/metformine groep gedaald met  $0.6 \pm 0.1\%$  (uitgangswaarde  $7.7 \pm 0.1\%$ ), terwijl het gehalte in de placebo/metformine groep gelijk bleef (uitgangswaarde  $7.9 \pm 0.1\%$ ). Het verschil tussen beide groepen was  $-0.7 \pm 0.1\%$  ( $p < 0.0001$ ).

Na 52 weken was het HbA1c gehalte in de vildagliptine/metformine groep gedaald van  $7.7 \pm 0.1$  naar  $7.1 \pm 0.1\%$  ( $p = 0.004$ ) en in de placebo/metformine groep gestegen van  $7.7 \pm 0.1$  tot  $8.3 \pm 0.2\%$  ( $p = 0.012$ ). Het verschil tussen beide behandelingsgroepen was statistisch significant:  $-1.0 \pm 0.2\%$  ( $p < 0.001$ ).

De nuchtere bloedglucosewaarde daalde eveneens in de vildagliptine/metformine groep en steeg in de placebo/metformine groep (verschil tussen beide groepen  $-0.9 \pm 0.3$  mmol/l,  $p = 0.016$ ).

In het gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek van **Bosi et al** werd toevoeging van vildagliptine 50 mg/dag ( $n = 177$ ) of 100 mg/dag ( $n = 185$ ) vergeleken met placebo ( $n = 182$ ) bij patiënten met diabetes mellitus type 2, die onvoldoende waren gereguleerd (HbA1c gehalte ca. 8.4%) met metformine (=1500 mg/dag).<sup>16</sup>

Vildagliptine 50 mg/dag + metformine en vildagliptine 100 mg/dag + metformine geeft na 24 weken een statistisch significante verlaging van het HbA1c gehalte ten opzichte van placebo + metformine met resp.  $0.7 \pm 0.1\%$  ( $p < 0.001$ ) en  $1.1 \pm 0.1\%$  ( $p < 0.001$ ).

Toevoeging van vildagliptine 50 mg en 100 mg per dag leidde eveneens tot een significant lagere nuchtere bloedglucosewaarde dan toevoeging van placebo ( $p = 0.003$ ).

In het nog niet gepubliceerde, gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek van **Bolli et al** (geaccepteerd voor publicatie;  $n = 510$  per protocol populatie) is de werkzaamheid van vildagliptine (50 mg 2dd) vergeleken met pioglitazon (30 mg 1dd) als toevoeging aan de behandeling bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende waren gereguleerd (HbA1c gehalte  $8.4 \pm 0.1\%$ ) met metformine ( $> 2000$  mg/dag).<sup>17</sup>

Toevoeging van zowel vildagliptine als pioglitazon verlaagde het HbA1c gehalte na 24 weken met resp.  $0.9 \pm 0.1\%$  en  $1.0 \pm 0.1\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde. Het verschil tussen beide behandelingen was  $0.1 \pm 0.1\%$  (95%BI: -0.05, 0.26) waarbij non-inferioriteit van vildagliptine ten opzichte van pioglitazon werd vastgesteld. Met toevoeging van pioglitazon werd een grotere reductie van het nuchtere bloedglucosegehalte bereikt ( $2.1 \pm 0.1$  mmol/l dan met vildagliptine ( $1.4$  mmol/l).

**Discussie:** Het onderzoek van Ahren et al heeft methodologische beperkingen. In de vervolgstudie nam maar een klein deel van de onderzochte populatie uit de oorspronkelijke onderzoekspopulatie deel op basis van vrijwilligheid.

### Onderzoeken combinatietherapie vildagliptine + glimepiride

Het onderzoek (**studie 2305**) waarin vildagliptine is toegevoegd aan een sulfonyleureumderivaat is niet gepubliceerd, maar heeft een rol gespeeld bij de registratie en is opgenomen in het EPAR.<sup>18</sup>

In dit onderzoek met een vervolgduur van 24 weken ( $n = 515$ ) werd vildagliptine (50 mg een- of tweemaal per dag) gegeven aan patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende waren gereguleerd (HbA1c gehalte ca. 8.5%) met glimepiride (4 mg/dag). Overigens is de maximale dosering van glimepiride 6 mg per dag.

Na 24 weken was de HbA1c daling in de groep waarin vildagliptine 50 mg (1x/dag) werd toegevoegd  $0.58 \pm 0.1\%$ , in de groep vildagliptine 50 mg (2x/dag)  $0.63 \pm 0.09\%$ . In de placebo/glimepiride groep werd een toename van het HbA1c gehalte met  $0.07 \pm 0.09\%$  waargenomen.

**Discussie:** Voor het bepalen van de therapeutische waarde van vildagliptine als combinatietherapie met een sulfonyleureumderivaat dient de vergelijking te worden gemaakt met toevoeging van een thiazolidinedion. Toevoeging van een thiazolidinedion aan een behandeling met een sulfonyleureumderivaat geeft een additionele daling van het HbA1c gehalte, die in het algemeen overeenkomt met het gebruik als monotherapie.<sup>19</sup> De additionele verlaging die met vildagliptine wordt bereikt is op basis van indirecte vergelijking echter minder uitgesproken. Vergelijking is echter moeilijk doordat de werkzaamheid o.a. wordt beïnvloed door de duur van de diabetes en de uitgangswaarde van het HbA1c gehalte. Daarnaast kan de vraag worden gesteld of in studie 2305

wel sprake was van patiënten die faalden op een maximale therapie met een sulfonylureumderivaat: de maximale dosering van glimepiride is namelijk 6 mg per dag.

### Onderzoeken combinatietherapie vildagliptine + pioglitazon

Er zijn twee onderzoeken gepubliceerd waarin de waarde van toevoeging van vildagliptine aan een behandeling met pioglitazon is onderzocht [Garber et al, Rosenstock et al].

In het gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoek van **Garber et al** is vildagliptine (50 of 100 mg/dag) toegevoegd aan de behandeling bij patiënten met diabetes mellitus type 2, die onvoldoende gereguleerd (HbA1c gehalte ca. 8.7%) waren met pioglitazon in maximale dosering (45 mg/dag).<sup>20</sup>

Vildagliptine 50 mg/dag + pioglitazon (n=147) en vildagliptine 100 mg/dag + pioglitazon (n=158) geeft na 24 weken een statistisch significante verlaging van het HbA1c gehalte ten opzichte van placebo + pioglitazon (n=158) met resp.  $0.8 \pm 0.1\%$  ( $p=0.001$ ) en  $1.0 \pm 0.1\%$  ( $p<0.001$ ). Toevoeging van vildagliptine 50 mg en 100 mg per dag leidde eveneens tot een lagere nuchtere bloedglucosewaarde (NS) en postprandiale bloedglucosewaarde ( $p=0.0008$ ) dan toevoeging van placebo.

In het gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoek van **Rosenstock et al** is de werkzaamheid van vildagliptine (100 mg/dag), pioglitazon (30 mg/dag) en vildagliptine + pioglitazon (resp. 100 + 30 mg/dag of 50 + 15 mg/dag) vergeleken bij 607 patiënten met diabetes mellitus type 2 die nog niet behandeld werden met orale bloedglucoseverlagende middelen (gem. uitgangswaarde HbA1c gehalte ca. 8.7%).<sup>21</sup>

Na 24 weken was de verlaging van het HbA1c gehalte in de pioglitazon monotherapie, vildagliptine/pioglitazon (50/15), vildagliptine/pioglitazon (100/30) en vildagliptine monotherapie groep gedaald met gemiddeld  $1.4 \pm 0.1\%$ ,  $1.7 \pm 0.1\%$ ,  $1.9 \pm 0.1\%$  en  $1.1 \pm 0.1\%$  respectievelijk.

De verlaging die zowel in de lage (50/15) als hoge (100/30) combinatietherapie groep werd bereikt, was statistisch significant groter dan in de pioglitazon monotherapie groep ( $p=0.022$  en  $p<0.001$  resp.). De verlaging die in de vildagliptine monotherapie groep werd bereikt, was statistisch significant lager dan in de pioglitazon monotherapie groep.

**Discussie:** In het onderzoek van Rosenstock et al is geen stapsgewijze opbouw van de behandeling toegepast, zoals wordt geadviseerd in de NHG-standaard diabetes mellitus type 2. Hierbij is combinatietherapie pas aan de orde indien niet wordt uitgekomen met maximaal verdraagbare dosering van een oraal bloedglucoseverlagend middel in monotherapie.

Tabel 2 Onderzoeken combinatietherapie

Studie, duur	Geneesmiddel	Placebo-gecorrigeerde ? in HbA1c $\pm$ SD (%)	Opmerking
Ahren et al, 52 weken (n=57)	Vildagliptine 50 mg/dag, toegevoegd aan max. metformine	- $1.0 \pm 0.2\%$ *	<b>NB</b> De geregistreeerde dosering bij combinatie met metformine is 100 mg/dag
Bosi et al, 24 weken (n=544)	Vildagliptine 100 mg/dag, toegevoegd aan max. metformine	- $1.1 \pm 0.1\%$ *	
Garber et al, 24 weken (n=463)	Vildagliptine 100 mg/dag, toegevoegd aan max. pioglitazon (45 mg/dag)	- $1.0 \pm 0.1\%$ *	
Studie 2305 (EPAR), 24 weken (n=515)	Vildagliptine 50 mg/dag, toegevoegd aan glimepiride (4 mg/dag)	- $0.6 \pm 0.1\%$ **	<b>NB</b> max. dosering glimepiride: 6 mg/dag
		? in HbA1c $\pm$ SD (%) t.o.v. uitgangswaarde	
Rosenstock et al,	Vildagliptine 100 mg/dag +	- $1.9 \pm 0.1\%$ *	<b>NB</b> de onderzochte

24 weken n=607	pioglitazon 30 mg/dag		populatie betreft daarvoor onbehandelde patiënten
Bolli et al, 24 weken  n=510 (per protocol populatie)	Vildagliptine 100 mg/dag, toegevoegd aan max. metformine	-0.9 ± 0.1%	Verschil tussen beide behandelingen 0.1±0.08 % [95%BI: -0.05, 0.26], waarbij non-inferioriteit van vildagliptine t.o.v. pioglitazon is aangetoond.
	Pioglitazon 30 mg/dag, toegevoegd aan max. metformine	-1.0 ± 0.1%	

\* p<0.001 \*\* p<0.05

**Conclusie:** Toevoeging van vildagliptine verbetert de glucoseregulatie bij patiënten die niet uitkomen met maximaal verdraagbare dosering van metformine, een thiazolidinedion (pioglitazon) of een sulfonyleureumderivaat (glimepiride). Overigens is de verlaging die wordt bereikt bij combinatie met een sulfonyleureumderivaat minder uitgesproken dan bij combinatie met metformine of met pioglitazon.

#### Vergelijking vildagliptine en sitagliptine

Er is een systematische review gepubliceerd over behandeling met GLP-1 analoga of DPP4 remmers.<sup>22</sup> In deze meta-analyse zijn 29 gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken geïncludeerd met een minimale duur van 12 weken. Er waren 13 gepubliceerde, dubbelblinde onderzoeken (n=4780) waarin een DPP-4 remmer is vergeleken met een placebo als monotherapie of als toevoeging aan orale bloedglucoseverlagende middelen of insuline. In 4 gepubliceerde onderzoeken (n=3053) werd een DPP-4 remmer direct vergeleken met een bloedglucoseverlagend middel (bv. metformine, glipizide of een thiazolidinedion).

Primair eindpunt van de analyse was de verandering in HbA1c gehalte ten opzichte van de uitgangswaarde.

DPP-4 remmers verlaagden het HbA1c gehalte vergeleken met placebo (verschil -0.74%; 95%BI: -0.85 tot -0.62%), zowel als monotherapie als in combinatietherapie. Direct vergelijkende onderzoeken tussen vildagliptine en sitagliptine ontbreken, op basis van indirecte vergelijking is de verlaging van het HbA1c gehalte ten opzichte van placebo vergelijkbaar (resp. -0.73% en -0.74%).

Uit gecombineerde analyse van de uitkomsten van 4 onderzoeken (n=2899) kwam naar voren dat DPP-4 remmers iets minder effectief waren dan andere bloedglucoseverlagende middelen in de verlaging van het HbA1c gehalte (verschil: 0.21%; 95%BI: 0.02-0.39%).

**Discussie:** De verlaging van het HbA1c gehalte is afhankelijk van de uitgangswaarde. In de onderzoeken met de DPP4-remmers was de uitgangswaarde van het HbA1c gehalte relatief laag ten opzichte van eerdere onderzoeken met de andere bloedglucoseverlagende middelen. De bescheiden werkzaamheid van de DPP-4 remmers kan, althans gedeeltelijk, mogelijk hieraan worden toegeschreven.

**Conclusie:** De verlaging van het HbA1c gehalte door de DPP-4 remmers zoals vildagliptine en sitagliptine is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar, maar lijkt minder uitgesproken dan die welke wordt bereikt met de overige orale bloedglucoseverlagende middelen.

#### 4.b. Effectiviteit

De effectiviteit wordt beoordeeld op het uitstel van micro- en macrovasculaire complicaties en de verhoging van de levensverwachting.

Voor vildagliptine en sitagliptine is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond.

#### **4.c. Bijwerkingen**

De veiligheidsgegevens zijn verzameld bij een totaal van 3784 patiënten die werden behandeld met vildagliptine 50 mg of 100 mg eenmaal per dag in gecontroleerde onderzoeken die tenminste 12 weken duurden. Hiervan kregen 2264 patiënten vildagliptine als monotherapie en 1520 patiënten in combinatie met een ander geneesmiddel (registratietekst vildagliptine).

In de onderzoeken waarin vildagliptine werd toegepast als monotherapie werd bij gebruik van vildagliptine een verhoogde frequentie van duizeligheid, hoofdpijn, perifeer oedeem, obstipatie, nasofaryngitis, bovenste luchtweginfectie en artralgie gemeld ten opzichte van placebo. Tevens trad ten opzichte van placebo een kleine toename van het lichaamsgewicht op (gem. 0.5 kg; 95%BI: 0.3-0.7) [meta-analyse Amori et al].

In combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat staan symptomen van het centraal zenuwstelsel op de voorgrond zoals tremor, hoofdpijn en duizeligheid. In combinatie met een sulfonyleureumderivaat wordt tevens zeer vaak asthenie gemeld. In combinatie met een thiazolidinedion wordt vaak perifeer oedeem en een dosisafhankelijke toename van het lichaamsgewicht gemeld. De fabrikant dient de cardiale veiligheid van de combinatie vildagliptine/pioglitazon na registratie verder in kaart te brengen (EPAR).

In de klinische onderzoeken van vildagliptine (100 mg/dag)/metformine versus placebo/metformine werd hypoglykemie bij 1% vs 0.4% gemeld. In de klinische onderzoeken van vildagliptine (50 mg/dag)/glimepiride versus placebo/glimepiride bij 1.2 versus 0.6%. In de klinische onderzoeken van vildagliptine/pioglitazon versus placebo/pioglitazon bij 0.3 versus 1.9%.

#### *Vergelijking vildagliptine met sitagliptine*

De meest voorkomende bijwerkingen in de onderzoeken met sitagliptine waren bovenste luchtweginfectie (7,7%) en nasofaryngitis (6,6%). De relatie met de medicatie is echter niet duidelijk. In combinatie met metformine traden vaak misselijkheid, soms slaperigheid, pijn in bovenbuik en diarree op. Het optreden van hypoglykemie was in klinisch onderzoek als mono- en combinatietherapie vergelijkbaar met placebo [CFH-rapport sitagliptine].

Na combinatie van de studies (meta-analyse) met DPP-4 remmers is het relatieve risico voor het optreden van hypoglykemie 0,84% met vildagliptine versus 0,92% met sitagliptine versus de vergelijkende behandeling in de studies.<sup>22</sup> Ernstige hypoglykemie werd niet gemeld. Daarnaast kwam een verhoogd risico van nasofaryngitis (DPP-4 remmers (mn sitagliptine) vs vergelijkende behandeling: 6.4% vs 6.1% [RR 1.2; 95%BI: 1.0-2.2] naar voren, alsmede een verhoogd risico van urineweginfectie (3.2 vs 2.4% [RR 1.5; 95%BI:1.0-2.2]). Hoofdpijn werd ook vaker gemeld bij gebruik van DPP-4 remmers (m.n. vildagliptine): 5.1 versus 3.9% [RR 1.4; 95%BI:1.1-1.7].

#### *Vergelijking vildagliptine met de thiazolidinedionen*

Bij gebruik van thiazolidinedionen dient rekening te worden gehouden met het optreden van potentieel ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied zoals oedeem en hartfalen, terwijl voor rosiglitazon tevens aanwijzingen bestaan voor een verhoogd risico van hartinfarct. Daarnaast is het risico van fracturen verhoogd bij langdurig gebruik van thiazolidinedionen; het risico van leverfunctiestoornissen lijkt beperkt (CFH-rapport rosiglitazon, pioglitazon).

Discussie: Theoretisch zijn op grond van het werkingsmechanisme van de DPP-4 remmers effecten op het maagdarmkanaal (op basis van verhoging actieve GLP-1 spiegels), op de immuuncellen (aanwezigheid DPP-4) en op andere DPP-4 peptide substraten mogelijk (zoals groeihormoon, cytokines). In het tot nu toe uitgevoerde onderzoek werden geen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan deze theoretische effecten gevonden. Wel dienen in de post-marketing fase de potentiële risico's van angio-oedeem, huidcomplicaties, ulcera van de voet, hepatotoxiciteit, ernstige infecties, cardiale veiligheid en perifeer oedeem) in kaart te worden gebracht (EPAR).

Conclusie: Op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek lijkt het bijwerkingenpatroon voornamelijk mild van aard voor vildagliptine en sitagliptine. Vildagliptine als monotherapie geeft

een verhoogde frequentie van duizeligheid, hoofdpijn, perifeer oedeem, obstipatie, nasofaryngitis, bovenste luchtweginfectie en artralgie. In combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat staan symptomen van het centraal zenuwstelsel op de voorgrond. In combinatie met een sulfonylureumderivaat wordt tevens zeer vaak asthenie gemeld. Bij combinatie van DPP-4 remmers met pioglitazon dient extra rekening te worden gehouden met het optreden van perifeer oedeem en gewichtstoename. Bij gebruik van thiazolidinedionen dient rekening te worden gehouden met potentieel ernstige bijwerkingen op cardiovasculair gebied.

#### **4.d. Ervaring**

Vildagliptine is sinds juli 2007 in Europa geregistreerd. Sitagliptine is sinds september 2007 beschikbaar op de Nederlandse markt.

Conclusie: De ervaring met vildagliptine is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

##### *Toepasbaarheid vildagliptine*

*Contra-indicaties.* Er worden geen specifieke contra-indicaties voor het gebruik van vildagliptine vermeld in het aanhangsel 1b. Voor vildagliptin is voorzichtigheid geboden bij gebruik bij congestief hartfalen NYHA II, terwijl gebruik wordt afgeraden bij klasse NYHA III-IV.

Terughoudendheid is geboden bij toepassing bij patiënten = 75 jaar of kinderen <18 jaar vanwege gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid. Gebruik wordt tevens niet aanbevolen bij een matige of ernstige nierinsufficiëntie, omdat de klinische onderzoekservaring hierbij beperkt is. Bij ernstige leverinsufficiëntie zijn de DPP-4 remmers niet onderzocht.

*Zwangerschap/lactatie.* Vanwege een gebrek aan gegevens mogen DPP-4 remmers niet worden toegepast tijdens zwangerschap of lactatie.

*Interacties.* Vildagliptine geeft een lage kans op interactie. Wel kan gelijktijdig gebruik van NSAID's het risico van oedeem vergroten.

##### *Vergelijking toepasbaarheid vildagliptine met sitagliptine*

Voor sitagliptine worden eveneens geen specifieke contra-indicaties vermeld in het aanhangsel 1B. De situaties waarin terughoudendheid voor het gebruik wordt aanbevolen, uitgezonderd hartfalen, zijn overeenkomstig voor de DPP-4 remmers.

De kans op interacties is voor sitagliptine groter dan voor vildagliptine, omdat het een substraat is van CYP3A4 en CYP2C8. Theoretisch is het mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromycine) bij ernstige nierinsufficiëntie of ESRD (end stage renal disease) de farmacokinetiek van sitagliptine kunnen veranderen. Bij risico van digoxinetoxiciteit de dosering van digoxine controleren, omdat sitagliptine een (gering) effect heeft op de plasmaconcentraties van digoxine.

##### *Vergelijking toepasbaarheid vildagliptine met de thiazolidinedionen*

De thiazolidinedionen zijn gecontraïndiceerd bij (voorgeschiedenis van) hartfalen (NYHA klasse I tot IV) en bij leverfunctiestoornissen. Bij dialyse patiënten is het gebruik gecontraïndiceerd, omdat hierover geen informatie beschikbaar is. Daarnaast wordt gebruik niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens het ontbreken van gegevens.

Het wordt aanbevolen om voorafgaande aan en tijdens behandeling periodiek, de leverfunctie te controleren omdat zeldzame gevallen van hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld. Bij stijging van de ALAT waarden tot 3 maal de normale bovengrens dient de behandeling te worden gestaakt. Thiazolidinedionen mogen vanwege een gebrek aan gegevens eveneens niet worden toegepast tijdens zwangerschap of lactatie. Gelijktijdig gebruik van NSAID's kan het risico van oedeem vergroten.

Conclusie: De toepasbaarheid van vildagliptine en sitagliptine komen grotendeels overeen. Met vildagliptine is echter terughoudendheid geboden bij gebruik bij hartfalen, terwijl met sitagliptine een grotere kans op interacties bestaat. Bij de thiazolidinedionen is gebruik bij hartfalen en leverfunctiestoornissen gecontra-indiceerd.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Vildagliptine wordt een- of tweemaal per dag, sitagliptine eenmaal per dag oraal toegediend met of zonder voedsel.

De thiazolidinedionen worden eveneens een- tot tweemaal per dag oraal toegediend.

Conclusie: Er bestaat geen verschil in gebruiksgemak.

## **5. Overige overwegingen**

### **5.a. Kosten**

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Dosering	Kosten (€) per 4 weken
Vildagliptine (Galvus)	100 mg/dag	45.08
Sitagliptine (Januvia)	100 mg/dag	45.08
Pioglitazon	30 mg/dag	34.45
Rosiglitazon	6 mg/dag	44.30

De kosten van gebruik van vildagliptine en sitagliptine komen overeen.

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van vildagliptine**

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

De fabrikant acht vildagliptine onderling vervangbaar met sitagliptine. De werkzaamheid en het bijwerkingenpatroon van beide middelen is vergelijkbaar. Er bestaan geen klinisch relevante verschillen tussen beide geneesmiddelen. Vildagliptine heeft weliswaar een breder indicatiegebied dan sitagliptine, maar de omvang van deze groep is klein, waardoor toch kan worden gesproken van een gelijksoortig indicatiegebied.

### **6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

De Commissie is het eens met de claim van de fabrikant.

## **7. CFH-advies**

Behandeling van diabetes mellitus type 2 met orale bloedglucoseverlagende middelen komt pas in aanmerking indien met een voedingsadvies en stimulering van de lichaamsbeweging geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt. Metformine is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat hiermee kan een kortwerkend sulfonylureumderivaat (tolbutamide, gliclazide tabletten 80 mg) worden toegevoegd. Vildagliptine dient niet te worden toegepast in monotherapie of drievoudige orale combinatietherapie. Het kan in tweevoudige combinatietherapie, evenals de thiazolidinedionen, een alternatief zijn indien de sulfonylureumderivaten óf metformine vanwege contra-indicaties of intolerantie niet kunnen worden toegepast. De combinatie van vildagliptine met een thiazolidinedion dient uitsluitend te worden gereserveerd voor patiënten voor wie zowel metformine als een sulfonylureumderivaat geen behandeloptie vormt en bij wie niet wordt uitgekomen met een thiazolidinedion in monotherapie.

## **8. Literatuur**

-

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2007.*

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

---

<sup>1</sup> Farmacotherapeutisch rapport rosiglitazon (Avandia®), pioglitazon (Actos®)

<sup>2</sup> RIVM, 2005, [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

<sup>3</sup> Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3)\_137-52.

<sup>4</sup> NDF Richtlijn Medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling diabetes mellitus type 2. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Amersfoort 2004.

<sup>5</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

<sup>6</sup> CFH-rapport 07/22 sitagliptine (Januvia®)

<sup>7</sup> Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.]

<sup>8</sup> Loenen AC. Farmacotherapeutisch Kompas 2007.

<sup>9</sup> Farmacotherapeutisch rapport rosiglitazon (Avandia®), pioglitazon (Actos®)

<sup>10</sup> Dejager S, Razac S, Foley JE et al. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. Horm Metab Res 2007;39:218-23.

<sup>11</sup> Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Diab Res and Clin Pract 2007;76:132-8.

<sup>12</sup> Schweizer A, Couturier A, Foley JE et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetic Med 2007.

<sup>13</sup> Rosenstock J, Baron MA, Dejager S et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:217-23.

<sup>14</sup> Ahren B, Pacini G, Foley JE et al. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. Diab Care 2005;28(8):1936-40.

<sup>15</sup> Ahren B, Gomis R, Standl E et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diab Care 2004;27(12):2874-80.

<sup>16</sup> Bosi E, Camisasca RP, Collober C et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diab Care 2007;30(4):890-5.

<sup>17</sup> Bolli G, Dotta F, Rochotte E et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin versus pioglitazone when added to metformin : a 24-week, randomized, double-blind study. Diab Obesity and Metab 2007, accepted for publication.

<sup>18</sup> Scientific Discussion. EPAR vildagliptine, EMEA, Londen oktober 2007.

<sup>19</sup> Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. JAMA 2002;287:360-72.

<sup>20</sup> Garber AJ, Schweizer A, Baron MA et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy : a randomized, placebo-controlled study. Diab Obesity and Metab 2007;9:166-74.

<sup>21</sup> Rosenstock J, Kim SW, Baron MA et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diab Obesity and Metab 2007;9:175-85.

<sup>22</sup> Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298(2):194-206.