

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

Uw brief van
7 april 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2843116

Datum
30 juni 2008

Ons kenmerk
PAK/28047561

Behandeld door
mw dr P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
aanpassing nadere voorwaarden
sitagliptine (Januvia®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 7 april 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht u te adviseren over de uitbreiding van de nadere voorwaarden van het middel Januvia® (sitagliptine). Dit naar aanleiding van een verzoek van de fabrikant van Januvia®, die de geregistreerde indicatie van dit middel onlangs heeft uitgebreid met de toepassing van sitagliptine in combinatie met een sulfonyleureumderivaat.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de herbeoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/13 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over de aanpassing van de nadere voorwaarden van sitagliptine vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om de nadere voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering voor sitagliptine gelijk te laten luiden aan die van vildagliptine. Door deze samenvoeging kunnen de huidige nadere voorwaarden van sitagliptine vervallen. Daarnaast doet het CVZ een voorstel om de formulering van de nadere voorwaarden van sitagliptine en vildagliptine te vereenvoudigen.

Achtergrond

Januvia® (sitagliptine) is een oraal bloedglucoseverlagend middel dat wordt toegepast bij diabetes mellitus type 2. Sitagliptine behoort, net als het middel vildagliptine, tot de groep van de dipeptidylpeptidase 4 remmers (DPP-4 remmers). Sitagliptine is opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, in een cluster samen met vildagliptine (Galvus®). Voor beide DPP-4 remmers geldt dat aan de vergoeding nadere voorwaarden verbonden zijn.

Omdat de tot nu toe beoordeelde indicaties van beide DPP-remmers verschillend zijn, hebben sitagliptine en vildagliptine elke een eigen formulering van de nadere voorwaarden (nummer 51 voor sitagliptine en nummer 55 voor vildagliptine). Deze luiden als volgt:

51. Sitagliptine

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2,

- a. die een contra-indicatie voor of klinisch relevante bijwerkingen op sulfonylureumderivaten heeft en bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met metformine in de maximale dosering, of
- b. bij wie door de combinatiebehandeling van metformine en een sulfonylureumderivaat in de maximale doseringen de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht,

en die dit middel gebruikt in combinatie met metformine en zonder andere orale bloedglucoseverlagende middelen

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.

Op dit moment worden beide DPP-4 remmers vergoed als tweevoudige orale behandeling in combinatie met metformine. Daarnaast omvatten de nadere voorwaarden van vildagliptine ook de combinatiebehandeling met een sulfonylureumderivaat. Over de opname van vildagliptine (Galvus®) in het te verzekeren pakket heeft het CVZ u bij brief van 28 januari 2008 geadviseerd. Naast de combinatiebehandeling van vildagliptine met metformine en de combinatiebehandeling van vildagliptine met een sulfonylureumderivaat heeft het CVZ de combinatiebehandeling van vildagliptine met een thiazolidinedion beoordeeld.

Het voorstel van het CVZ om de toepassing van vildagliptine in combinatie met een thiazolidinedion op te nemen in de nadere voorwaarden van vildagliptine heeft u niet overgenomen. Dit vanwege het ontbreken van een kostenconsequentieraming en een farmaco-economische analyse voor deze combinatiebehandeling en het gegeven dat de fabrikant geen vergoeding heeft aangevraagd voor deze indicatie. Het CVZ wacht een eventueel initiatief van de fabrikant af.

CFH beoordeling

Naar het oordeel van de CFH heeft sitagliptine, bij de indicatie als tweevoudige combinatietherapie met een sulfonylureumderivaat, een gelijke therapeutische waarde als vildagliptine. Verder blijft sitagliptine onderling vervangbaar met vildagliptine, de clusterindeling kan gehandhaafd worden.

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 Nederlandse Diabetes Federatie (een koepel van negen organisaties voor mensen met diabetes, behandelaren en wetenschappers), Zorgverzekeraars Nederland, Merck Sharp & Dome BV (fabrikant van sitagliptine) en Novartis Pharma BV (fabrikant van vildagliptine) hebben aangegeven zich te kunnen vinden in het voorstel van het CVZ.

Overwegingen CVZ:

- De CFH heeft geconcludeerd dat beide DPP-4 remmers een gelijke therapeutische waarde hebben.
- De tweevoudige combinatiebehandeling van een DPP-4 remmer met een sulfonylureumderivaat vormt op dit moment al een te verzekeren prestatie. Deze toepassing van vildagliptine wordt namelijk al vergoed. Het toelaten van een andere DPP-4 remmer, *i.e.* sitagliptine, als alternatief voor vildagliptine in het pakket zal niet leiden tot meerkosten.
- De fabrikant van sitagliptine vraagt om een vergoeding van een deel van de geregistreerde indicaties: uitbreiding van de vergoeding met de combinatiebehandeling met een sulfonylureumderivaat. De combinatiebehandeling van sitagliptine met metformine is op dit moment al opgenomen in het pakket. De andere twee geregistreerde indicaties van sitagliptine (de tweevoudige combinatiebehandeling van sitagliptine met een thiazolidinedion en de drievoudige combinatiebehandeling van sitagliptine met metformine en een sulfonylureumderivaat) zijn niet beoordeeld door de CFH. Het CVZ is van mening dat nadere voorwaarden nodig blijven voor een doelmatige inzet van sitagliptine.
- Gezien de gelijke therapeutische waarde van beide DPP-4 remmers kunnen de nadere voorwaarden van sitagliptine worden gelijkgesteld aan die van vildagliptine.
- Het CVZ is wel van mening dat deze nadere voorwaarden aanzienlijk eenvoudiger kunnen worden geformuleerd door gebruik te maken van de zinsnede "niet kan worden behandeld met". De invulling van deze zinsnede is in de praktijk al voldoende uitgekristalliseerd zodat het nu niet meer nodig is deze nog uit te schrijven in de regeling. Een uniforme simpele formulering draagt bij aan de eenduidigheid van het recht van een verzekerde, de administratieve lasten zullen hierdoor verminderen.
- Een vergelijkbare versimpeling van de nadere voorwaarden zou ook doorgevoerd kunnen worden voor de thiazolidinedionen. Het CVZ zal u in een later stadium hierover informeren.

Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden van vildagliptine ook voor sitagliptine van toepassing te laten zijn. De huidige nadere voorwaarde van sitagliptine (onderdeel 51 van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering) kan hiermee vervallen.

55. Vildagliptine en sitagliptine:

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 behandeling in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 08/13

sitagliptine (Januvia®)

vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 april 2008

Uitgave

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

Volgnummer

28033033

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

1. Inleiding

In de brief van 7 april 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling van sitagliptine (Januvia®) uit te voeren.

Eerste beoordeling

De eerste beoordeling van sitagliptine door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) vond plaats in 2007 (CFH-rapport 07/22, 31 juli 2007).¹ De geregistreerde indicatie van sitagliptine was op dat moment: Als combinatietherapie bij diabetes mellitus type 2, indien met dieet en lichaamsbeweging plus metformine óf een thiazolidinedionderivaat onvoldoende resultaat wordt behaald.

Therapeutische waarde

De CFH heeft daarbij het volgende geconcludeerd. Ten opzichte van de sulfonylureumderivaten heeft de toevoeging van sitagliptine aan de behandeling met maximaal verdraagbare doseringen metformine bij patiënten met diabetes mellitus type 2, geen therapeutische meerwaarde. Wel kan sitagliptine - evenals de thiazolidinedionen (ook wel glitazonen genoemd) - een alternatief zijn, als de toevoeging van sulfonylureumderivaten aan maximaal verdraagbare doseringen metformine een probleem vormt. Sitagliptine kan in deze situaties vooralsnog als therapeutisch gelijkwaardig aan de thiazolidinedionen worden beschouwd. De toevoeging van sitagliptine aan behandeling met een thiazolidinedion is bij de eerste beoordeling niet meegenomen. Reden hiervan was dat op het moment van beoordeling de toevoeging van sitagliptine aan een thiazolidinedionderivaat gezien het huidige stappenplan (NHG) bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 niet aan de orde was.

Bijlage 1A

Sitagliptine is momenteel opgenomen in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen op bijlage 1A, tesamen met vildagliptine (Galvus®) (CFH-rapport 08/01, 28 januari 2008).

Vergoedingsvoorwaarden

Aan de vergoeding van sitagliptine en vildagliptine zijn beperkende voorwaarden gesteld. Sitagliptine wordt sinds 1 september 2007 vergoed voor een beperkte groep diabetes mellitus type 2. Het betreft patiënten die

- Een contraindicatie voor of klinisch relevante bijwerkingen op sulfonylureumderivaten hebben en bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met metformine in maximale dosering, of bij wie
- Door de combinatiebehandeling van metformine en een sulfonylureumderivaat in de maximale doseringen de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht

En die dit middel gebruiken in combinatie met metformine en zonder andere orale bloedglucoseverlagende middelen.

2. Motivatie herbeoordeling

Indicatie- uitbreiding

De fabrikant heeft een verzoek ingediend tot herbeoordeling van sitagliptine (Januvia®) in het GVS. De fabrikant baseert het verzoek op de uitbreiding van de geregistreerde indicatie en beschikbaarheid van nieuwe literatuurgegevens. De geregistreerde indicatie van sitagliptine is op 17 december 2007 uitgebreid met toepassing

- in combinatie met een sulfonylureumderivaat als met dieet en lichaamsbeweging plus de maximale verdragen dosis van alleen een sulfonylureumderivaat de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht en als metformine ongeschikt is of niet verdragen kan worden.
- In combinatie met een sulfonylureumderivaat en metformine als met dieet en lichaamsbeweging plus behandeling met deze beide middelen de glucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

De onderbouwing van de uitbreiding van de geregistreerde indicaties wordt beschreven in het CHMP Variation Assessment Report van sitagliptine [6].

Beperking vergoedings aanvraag

Op dit moment wordt sitagliptine vergoed in combinatie met metformine met dezelfde nadere voorwaarden als vildagliptine. Vildagliptine wordt daarnaast nog vergoed in combinatie met een sulfonylureumderivaat onder bepaalde voorwaarden.

De fabrikant van sitagliptine vraagt nu ook vergoeding aan voor de combinatie met een sulfonylureumderivaat. Zij beperkt de vergoedingsaanvraag dus tot de subindicatie waarbij sitagliptine wordt toegepast in tweevoudige combinatietherapie met een sulfonylureumderivaat. De vergoedingsaanvraag voor de andere indicaties, namelijk in combinatie met een thiazolidinedion en in drievoudige combinatietherapie, zal in een later stadium worden ingediend.

Beperkende voorwaarden

De fabrikant verzoekt sitagliptine in combinatie met een sulfonylureumderivaat onder beperkende voorwaarden te vergoeden:

voor een verzekerde

- die metformine niet kan gebruiken door contra-indicaties of klinisch relevante bijwerkingen en omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met een sulfonylureumderivaat alleen,
- of ter vervanging van metformine omdat de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat.

Bovenstaande nadere voorwaarden zijn identiek aan die welke

aan het gebruik van vildagliptine in combinatie met een sulfonylureumderivaat zijn gesteld.

3. Onderlinge vervangbaarheid

Sitagliptine is momenteel opgenomen in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen op bijlage 1A, tesamen met vildagliptine (Galvus®) (CFH-rapport 08/01, 28 januari 2008).

Deze twee geneesmiddelen staan daarnaast gezamenlijk op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Zij komen op dit moment alleen voor vergoeding in aanmerking als wordt voldaan aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2.

Beoordeeld dient te worden of sitagliptine gezien de uitbreiding van de indicaties nog steeds onderling vervangbaar is met vildagliptine.

3.a. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Zowel sitagliptine als vildagliptine zijn geregistreerd voor toepassing in combinatie met metformine en met een thiazolidinedion, indien niet wordt uitgekomen met deze middelen in monotherapie. Daarnaast zijn beide middelen nu tevens geregistreerd voor combinatietherapie met een sulfonylureumderivaat, indien metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie.

Tenslotte is sitagliptine, in tegenstelling tot vildagliptine, nu geregistreerd voor drievoudige combinatietherapie, als toevoeging aan de combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat, indien hiermee niet wordt uitgekomen. De patiëntengroep die voor deze drievoudige combinatie in aanmerking komt, is beperkt van omvang [2, 3, 4].

Conclusie: Het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Zowel sitagliptine als vildagliptine worden oraal toegediend.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Sitagliptine en vildagliptine zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

De toetsing van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen zal worden toegespitst op de werkzaamheid/effectiviteit en bijwerkingen van sitagliptine ten opzichte van vildagliptine bij de indicatie waarvoor de fabrikant uitbreiding van de vergoeding aanvraagt. Immers al eerder is geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan tussen sitagliptine en vildagliptine (FR-rapport vildagliptine en sitagliptine, CFH-rapport vildagliptine).

De uitbreiding van de indicatie waarvoor de fabrikant van sitagliptine vergoeding aanvraagt, is "Als toevoeging aan een sulfonylureumderivaat, indien metformine niet kan worden

toegevoegd door contra-indicaties of bijwerkingen, terwijl de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle wordt gebracht met een sulfonylureumderivaat als monotherapie." Vildagliptine wordt reeds vergoed voor deze indicatie.

Werkzaamheid/effectiviteit

Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken gepubliceerd waarbij de toevoeging van sitagliptine of vildagliptine bij onvoldoende resultaat van een sulfonylureumderivaat is vergeleken bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Er zal dus een indirecte vergelijking gemaakt dienen te worden (zie tabel 3).

Sitagliptine

Er is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek gepubliceerd (Hermansen K et al) waarin de werkzaamheid van sitagliptine als toevoeging aan een sulfonylureumderivaat is onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (gem. duur 8.8 jaar), die onvoldoende waren gereguleerd (HbA1c: 7.5 -10.5%) met glimepiride monotherapie of met tweevoudige combinatietherapie van glimepiride en metformine [1]. Dit onderzoek heeft tevens de basis gevormd van de registratie van de indicatieuitbreiding [6].

Kenmerken onderzoek In dit onderzoek werden 441 patiënten (leeftijd: 18-75 jaar) na een instel- en stabilisatiefase op glimepiride ± metformine gerandomiseerd tot toevoeging van sitagliptine (100 mg/dag) of placebo.

Van deze patiënten werden 212 patiënten behandeld met glimepiride monotherapie (= 4 mg/dag) en 229 patiënten met de combinatie glimepiride (= 4 mg/dag) plus metformine (= 1500 mg/dag).

Indien de bloedglucosewaarden tijdens de dubbelblinde behandelperiode boven een vooraf vastgestelde grens kwamen, konden de patiënten behandeld worden met pioglitazon (rescue-medicatie).

De uitgangswaarde van het HbA1c gehalte was 8.34% in beide behandelarmen.

Primair eindpunt: Verandering in de HbA1c waarde versus de uitgangswaarde na 24 weken behandeling.

Secundaire eindpunten: O.a. de nuchtere en 2-uur postprandiale bloedglucosewaarden, alsmede lipidenwaarden.

Uitkomsten (zie tabel 1): Na 24 weken daalde het HbA1c gehalte in de sitagliptinegroep met 0.74% (95%BI: -0.90 tot -0.57; $p < 0.001$) ten opzichte van placebo. In de subgroep waarbij sitagliptine werd toegevoegd aan glimepiride monotherapie was de daling 0.57% (95%BI: -0.82 tot -0.32) ten opzichte van placebo. In de subgroep waarbij sitagliptine werd toegevoegd aan de combinatie glimepiride + metformine was de daling 0.89% (95%BI: -1.10 tot -0.68).

Behandeling met sitagliptine verhoogde het percentage patiënten dat een HbA1c gehalte $< 7\%$ behaalde vergeleken met placebo: 17.1% vs 4.8% ($p < 0.001$). In de groep waarin sitagliptine werd toegevoegd aan de combinatie glimepiride + metformine werd deze streefwaarde van het HbA1c gehalte bij 22.6% behaald, vergeleken met 1% in de placebogroep ($p < 0.001$). In de groep waarin sitagliptine werd toegevoegd aan glimepiride monotherapie was er geen verschil met toevoeging van placebo in het percentage patiënten dat de

streefwaarde van het HbA1c gehalte bereikte: 10.8% (sitagliptinegroep) vs 8.7% (placebogroep) [p=0.638]. Tweemaal zoveel patiënten in de placebogroep hadden rescue medicatie (pioglitazon 30 mg/dag) nodig dan in de sitagliptinegroep (24.7% vs 11.3%; significantie niveau niet vermeld).

Overigens wordt in het onderzoek niet vermeld in hoeverre de patiënten die werden overgezet op glimepiride ± metformine tijdens de inloop- en titratiefase een maximale dosering van deze middelen gebruikten voordat zij in de dubbelblinde fase werden gerandomiseerd tot toevoeging van sitagliptine of placebo.

Vergelijking sitagliptine met vildagliptine Er is geen onderzoek gepubliceerd waarin vildagliptine is toegevoegd aan een sulfonyleureumderivaat. In het **EPAR** is echter een onderzoek (**studie 2305**) opgenomen die een rol heeft gespeeld bij de registratie [5]. 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.

Op basis van indirecte vergelijking kan worden geconcludeerd dat een vergelijkbare daling van het HbA1c gehalte wordt behaald met sitagliptine en vildagliptine, indien toegevoegd aan een sulfonyleureumderivaat. Overigens is de verlaging die wordt bereikt bij combinatie met een sulfonyleureumderivaat minder uitgesproken dan bij combinatie met metformine.

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

Tabel 1 Placebogecontroleerd onderzoek van Hermansen et al

	? sitagliptine groep vs placebogroep (95%BI)		
	Totale onderzoeksgroep	Subgroep glimepiride monotherapie	Subgroep combinatietherapie glimepiride + metformine
HbA1c (%)	-0.74 (-0.90 tot -0.57) *	-0.57 (-0.82 tot -0.32) *	-0.89 (-1.10 tot -0.68) *
Bloedglucosewaarde (mmol/l)			
Nuchter	-1.11 (-1.57 tot -0.65) *	-1.07 (-1.77 tot -0.37) **	-1.14 (-1.75 tot -0.53) *
2-uur			

postprandiaal	-36.1 (-54.6 tot -17.7) *	-35.1 (-62.6 tot -7.5) **	-37.1 (-62,7 tot -11.6) **
---------------	------------------------------	------------------------------	-------------------------------

* p<0.001 ** p<0.05

Bijwerkingen

Sitagliptine

In het onderzoek van Hermensen et al was de incidentie van de totale bijwerkingen in de met sitagliptine behandelde groep (60 vs 47%) en de geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen (15 vs 7%) hoger dan in de placebogroep. Dit was met name te wijten aan een hogere incidentie van hypoglykemische bijwerkingen (12 vs 2%; p<0.001). Geen van deze hypoglykemische episodes was ernstig of leidde tot het inroepen van medische hulp. De incidentie van hypoglykemie was hoger indien sitagliptine werd toegevoegd aan combinatietherapie van glimepiride + metformine (16.4% [sitagliptinegroep] vs 0.9% [placebogroep]; p<0.001) dan indien sitagliptine werd toegevoegd aan glimepiride monotherapie (7.5% [sitagliptinegroep] vs 2.8% [placebogroep]; p=0.214).

Het lichaamsgewicht nam toe in de sitagliptine groep ten opzichte van de placebogroep (+0.8 vs -0.4 kg; p<0.001).

Al eerder is op basis van het beschikbare, kortdurende onderzoek geconcludeerd dat de bijwerkingen van sitagliptine vooralsnog licht van aard zijn, met als voornaamste bijwerkingen nasofaryngitis en bovenste luchtweginfectie [7].

Vergelijking sitagliptine met vildagliptine

De meest voorkomende bijwerkingen van vildagliptine zijn nasofaryngitis, obstipatie, hoofdpijn en duizeligheid.

In het onderzoek waarin de combinatie sitagliptine met glimepiride is onderzocht waren de voornaamste bijwerkingen maagdarmklachten en hypoglykemie. In het onderzoek naar de combinatie vildagliptine met glimepiride traden met name de eerder genoemde bijwerkingen voor vildagliptine op, alsmede hypoglykemie (dosisafhankelijk) [8].

Op basis van indirecte vergelijking lijken de bijwerkingen zoals gemeld in de onderzoeken waarin sitagliptine of vildagliptine worden toegevoegd aan glimepiride vooralsnog vergelijkbaar.

Theoretisch kunnen op basis van het werkingsmechanisme een aantal potentiële risico's optreden bij gebruik van DPP-4 remmers zoals sitagliptine en vildagliptine. In de post-marketing fase dienen 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: Er bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen vildagliptine en sitagliptine.

Tabel 2 Placebogecontroleerd onderzoek van Hermansen et al, bijwerkingen

	Sitagliptine 100 mg/dag			Placebo		
	Totale groep (n=222)	Glimepiride (n=106)	Glimepiride + metformine (n=116)	Totale groep (n=219)	Glimepiride (n=106)	Glimepiride + metformine (n=113)
Geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen	14.9%	11.3%	18.1%	6.8%	6.6%	7.1%
Staken ivm bijwerkingen	0.5%	0.9%	0.0%	0.5%	0.0%	0.9%
Hypoglykemie	12.2%	7.5%	16.4%	1.8%	2.8%	0.9%
Bijwerkingen maagdarmkanaal	5%	5.7%	4.3%	4.6%	1.9%	7.1%
Toename lichaamsgewicht (kg)	0.8 (0.4 tot 1.2)	1.1 (0.5 tot 1.8)	0.4 (-0.1 tot 0.9)	-0.4 (-0.8 tot 0.1)	0.0 (-0.6 tot 0.7)	-0.7 (-1.4 tot -0.1)

Tabel 3 Onderzoeken combinatietherapie met glimepiride

Studie, duur	geneesmiddel	Placebogecorrigeerde ? in HbA1c (%)	opmerking
Hermansen K et al' 24 weken (n=441)	Sitagliptine 100 mg/dag toegevoegd aan glimepiride (= 4 mg/dag)	-0.57 (95% BI: -0.82 tot -0.32) *	NB gegevens over de gem. gebruikte dosering van glimepiride tijdens het onderzoek ontbreken.
Studie 2305 (EPAR), 24 weken (n=515)	Vildagliptine 50 mg/dag, toegevoegd aan glimepiride (4 mg/dag)	- 0.6 ± 0.1% **	NB max. dosering glimepiride: 6 mg/dag

* p<0.001 ** p<0.05

3.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Sitagliptine blijft onderling vervangbaar met vildagliptine. Beide middelen zijn momenteel opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen.

4. Conclusie

Sitagliptine heeft bij de indicatie als tweevoudige combinatietherapie met een sulfonyleureumderivaat een gelijke therapeutische waarde als vildagliptine.

5. Literatuur

- [1] Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diab Obesity and Metab* 2007;9:733-45.
- [2] NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 (tweede herziening) *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.
- [3] CFH-rapport Actos herbeoordeling 17-12-2007
- [4] CFH-rapport Avandia herbeoordeling 17-12-2007
- [5] EPAR Galvus vildagliptine
- [6] CHMP Variation Assessment Report sitagliptine
- [7] CFH-rapport 07/22 sitagliptine Januvia®
- [8] CFH-rapport 08/01 vildagliptine Galvus®

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