

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014019646

Datum 17 maart 2014
Betreft GVS rapport 14/07: alogliptine (Vipidia®)
Uw kenmerk Farma-3174789

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie
2014019646

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 2 december 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel alogliptine (Vipidia®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling, middels een marginale toetsing, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Alogliptine(benzoaat) is beschikbaar als tabletten (filmomhuld) in de sterkten 6,25 mg, 12,5 mg en 25 mg. Het is een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) remmer en is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2, om in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline, de glykemische controle te verbeteren wanneer deze middelen, samen met een dieet en voldoende lichaamsbeweging, niet voldoende glykemische controle bieden. De aanbevolen dosis is 25 mg per dag.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat alogliptine (Vipidia®) onderling vervangbaar is met de andere op bijlage 1A opgenomen DPP-4 remmers in het GVS: sitagliptine (Januvia®), saxagliptine (Onglyza®), vildagliptine (Galvus®) en linagliptine (Trajenta®).

Op grond hiervan adviseren wij u alogliptine op te nemen in het cluster 0A10BHAO V op bijlage 1A, waarin de genoemde DPP-4 remmers zijn opgenomen. Als standaarddosering kan 25 mg worden gehanteerd.

Daarnaast adviseren wij u om aan de opname van alogliptine in het GVS bijlage 2 voorwaarden te verbinden:
uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kan worden met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat, geen insuline gebruikt en dit middel gebruikt als een tweevoudige behandeling in combinatie met metformine of een sulfonyleureumderivaat.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
17 maart 2014

Onze referentie
2014019646

GVS-rapport 14/07
alogliptine (Vipidia[®])

Datum	17 maart 2014
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2013140625
Zaaknummer	2013129994
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	-
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

Colofon—1

1. Inleiding—3

1.1 Alogliptine (Vipidia®)—3

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—3

2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—4

2.1 Beoordeling opname alogliptine (Vipidia®) in het GVS—4

2.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—4

2.3 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—11

2.4 Standaarddosis—11

2.5 Conclusie plaats in het GVS—11

3. Conclusie—12

4. Literatuur—13

1. Inleiding

In de brief van 2 december 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een marginale toetsing uit te voeren over het geneesmiddel alogliptine (Vipidia®).

1.1 Alogliptine (Vipidia®)

Samenstelling

Filmomhulde tablet met alogliptine(benzoaat) in de volgende sterkten: 6,25 mg, 12,5 mg en 25 mg.¹

Geregistreerde indicatie

Alogliptine is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2, om in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline, de glykemische controle te verbeteren wanneer deze middelen, samen met een dieet en voldoende lichaamsbeweging, niet voldoende glykemische controle bieden.

Dosering

De aanbevolen dosis alogliptine is 25 mg eenmaal per dag als aanvullende therapie bij metformine, een thiazolidinedion, een sulfonylureumderivaat of insuline, of als triple therapie met metformine en een thiazolidinedion of insuline.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van alogliptine (Vipidia®) stelt dat alogliptine onderling vervangbaar is met sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine en linagliptine en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0A10BHAO V, samen met de andere vier genoemde middelen.

2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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

2.1 Beoordeling opname alogliptine (Vipidia®) in het GVS

Alogliptine (Vipidia®) is een nieuw oraal geneesmiddel geïndiceerd voor behandeling van volwassenen met DM2 (diabetes mellitus type 2) ter verbetering van de bloedglucoseregulatie, te gebruiken in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline.

Alogliptine heeft als ATC-code A10BH04 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) remmers.

Door remming van het enzym dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) wordt hydrolyse van de incretinehormonen voorkomen. Hierdoor stijgt de plasmaconcentratie van de actieve vormen van de incretinehormonen GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) en GIP (glucose-afhankelijke insulintrope polypeptide). Deze toename van GLP-1 en GIP geeft een verhoging van de insulineafgifte en een verlaging van de glucagonconcentratie, op geleide van de bloedglucosespiegel. Dit leidt bij diabetes mellitus type 2 tot een lager HbA1c-gehalte en lagere nuchtere en postprandiale glucosewaarden.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van alogliptine komen de vier overige DPP-4 remmers in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS: sitagliptine (Januvia®), saxagliptine (Onglyza®), vildagliptine (Galvus®) en linagliptine (Trajenta®), alle vier opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0A10BHAO V.

Aan de aanspraak op DPP-4 remmers zijn nadere indicatievoorwaarden verbonden via bijlage 2 onderdeel 51 van de Regeling zorgverzekering.² Op grond van deze nadere voorwaarden is het gebruik van DPP-4 remmers in combinatie met insuline uitgesloten van vergoeding.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Vipidia® op bijlage 1A in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen.

2.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De vier DPP-4 remmers die zijn opgenomen in het GVS cluster 0A10BHAO V, sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine en linagliptine, zijn alle, evenals alogliptine, geïndiceerd voor de hoofdindicatie gebruik bij volwassenen met DM2, ter verbetering van de glykemische controle. Tussen de vier in dit cluster opgenomen DPP-4 remmers bestaan onderling kleine verschillen wat betreft de onderzochte indicaties.^{3,4,5,6}

Alle DPP-4 remmers, inclusief alogliptine, zijn geregistreerd voor de belangrijkste indicatie: toepassing in tweevoudige orale combinatietherapie met metformine. In tegenstelling tot de andere DPP-4 remmers is alogliptine niet geregistreerd voor toepassing in monotherapie. Daarnaast is alogliptine niet onderzocht in drievoudige orale therapie in combinatie met een SU-derivaat en metformine.

Omdat deze toepassingen kleine populaties betreffen leveren deze verschillen geen belemmering op voor clustering van alogliptine.^{7,8}

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Alle DPP-4 remmers in het GVS cluster 0A10BHAO V worden oraal toegediend. Ook alogliptine heeft een orale toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Linagliptine, sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine en alogliptine zijn alle bestemd voor behandeling van volwassenen met DM2.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op verschillen in het effect op de belangrijkste uitkomstmaat 'verlaging' van het HbA1c, op een weging van de gunstige en ongunstige effecten van alogliptine ten opzichte van deze effecten bij de reeds beschikbare DPP-4 remmers.

Behandeling met orale antidiabetica (OAD's) van patiënten met DM2 (diabetes mellitus type 2) is aangewezen ter ondersteuning van het bereiken van een optimale bloedglucoseregulatie. De recent herziene NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 beschrijft het bij deze behandeling te volgen stappenplan.⁹ Behandeling met metformine in monotherapie is eerstekeus. Bij contra-indicaties of intolerantie voor metformine of bij patiënten zonder overgewicht komt het gebruik van SU-derivaten in aanmerking. Stap 2 van de behandeling bestaat uit toevoeging van een SU-derivaat (gliclazide) aan metformine. Stap 3 bestaat uit toevoeging van een avonddosering NPH-insuline. Toevoeging van andere orale bloedglucoseverlagende middelen zoals pioglitazon en DPP-4 remmers, komt alléén in aanmerking nadat stap 3, toevoeging van insuline, gefaald heeft of niet toepasbaar is. Drievoudige orale combinatietherapie komt pas in aanmerking indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit en de combinatie van metformine met een SU-derivaat in maximaal te verdragen dosering onvoldoende effect sorteert.

Bij onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen ter behandeling van diabetes raadt de EMA (European Medicines Agency) het gehalte HbA1c in het bloed aan als maat voor de overall lange termijn bloedglucosecontrole.¹⁰ Chronische hyperglykemie (verhoogde bloedglucosewaarde) is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. De verandering van HbA1c ten opzichte van placebo of een vergelijkende behandeling wordt geschikt bevonden als primair eindpunt in studies. Ook het aandeel van patiënten dat een absolute waarde van het HbA1c ≤ 7 en/of 6,5 % mmol/L (≤ 53 en/of 48 mmol/mol) bereikt en/of behoudt moet bij de verschillende behandelgroepen worden bepaald. Tevens dient het lichaamsgewicht van patiënten gedocumenteerd te worden om veranderingen hierin op korte- en langetermijn te kunnen bepalen. De EMA geeft verder aan dat therapeutische confirmatory trials gericht moeten zijn op het aantonen van onder andere non-inferioriteit van het nieuwe middel ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling, waarvan de effectiviteit al onderzocht is in goed opgezette trials. De duur van dergelijke studies moet minimaal zes maanden zijn.

De effectiviteit van alogliptine is onderzocht in een grootschalig studieprogramma met in totaal 54 studies. Het bewijs dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen alogliptine en de andere DPP-4 remmers is gebaseerd op zes gepubliceerde fase III studies. Het gaat om vijf korte termijn gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (studies 007, 008, 009, 010 en 011) en één lange termijn direct vergelijkende studie tussen alogliptine en pioglitazon (studie 322OPI-004) bij patiënten met DM2 die onvoldoende gecontroleerd zijn op metformine. Alle genoemde studies heeft de EMA betrokken bij de registratie.¹¹ Studie 305, een andere lange termijn direct vergelijkende studie tussen alogliptine en glipizide (een SU-derivaat dat niet in Nederland op de markt is), loopt nog. De tussentijdse (1-jaars) resultaten van studie 305 zijn beschreven in het EPAR.¹¹

Gunstige effecten

Het oordeel over de gunstige effecten van alogliptine in orale combinatietherapie met betrekking tot veranderingen in het HbA1c is gebaseerd op de direct vergelijkende studies en op de vijf placebogecontroleerde studies.

Tabel 1 beschrijft de opzet van de genoemde studies.

Tabellen 2 en 3 geven de uitkomsten van de actief gecontroleerde, respectievelijk placebogecontroleerde studies naar de gunstige effecten van alogliptine in orale combinatietherapie op de primaire uitkomstmaat. Tabel 3 is overgenomen uit de SmPC van alogliptine.¹

Tabel 1. Studies naar gunstige effecten van alogliptine voor behandeling van volwassenen met DM2

1 ^e auteur/ jaar van publicatie [ref]	Onderzoekopzet (level of evidence) [ATP/ITT]	Patiënten		interventie en controle	follow- upduur	Belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		Aantal*	Kenmerken				
Studie met actieve controle in drievoudige orale combinatietherapie							
Bosi 2011 [12] EPAR [11]	Gerandomiseerde, dubbelblinde parallelgroep, actief gecontroleerde, non-inferioriteits- studie [322OPI-004] (A2) PP analyse	803	DM2 (gem. 7,2 jr); HbA1c: 7,0 – 10,0%, gem. 8,2 Leeftijd: ≥ 18 jaar, gem. 55,1 jr 18%: ≥ 65 jr 2%: ≥ 75 Man/vrouw: 52/48% BMI: gem. 31,6 kg/m ²	- alogliptine 25 mg +PIO 30 mg +MET 1500 mg (of MTD) per dag (n=404) - PIO 45 mg +MET 1500 mg (of MTD) per dag (n=399)	52 wkn wk 26 interim analyse	primair: Δ HbA1c t.o.v. uitgangswaarde: wk 26 en wk 52 secundair: - Δ FPG t.o.v. uitgangs- waarde: wk 26 en wk 52 - Δ gewicht t.o.v. uitgangs- waarde: wk 26 en wk 52	laag
Studie met actieve controle in tweevoudige orale combinatietherapie							
EPAR [11]	Gerandomiseerde dubbelblinde parallelgroep, actief gecontroleerde, non-inferioriteits- studie [305] (A2) PP analyse	2638	DM2 (gem. 5,5 jr); Leeftijd: ≥ 18 jaar, gem. 55,4 jr 18%: ≥ 65 jr 2%: ≥ 75 Man/vrouw: 50/50% BMI: gem. 31,2 kg/m ²	- alogliptine 12,5 mg +MET 1500 mg (of MTD) per dag (n=880) - alogliptine 25 mg +MET 1500 mg (of MTD) per dag (n=885) - glipizide 5-20 mg (getitreerd) +MET 1500 mg (of MTD) per dag (n=873)	52 wkn: interim data 104 wkn (studie loopt nog)	primair: Δ HbA1c t.o.v. uitgangswaarde: wk 52 en wk 104 secundair: - Δ FPG wk 52 t.o.v. uitgangs- waarde - Δ gewicht wk 52 t.o.v. uitgangswaar- de	laag

Placebogecontroleerde studies							
DeFronzo [13] Studie 010	Gerandomiseerde dubbelblinde, studie [010] (A2)	329	DM2 (gem. 2,8-4,3 jr); Leeftijd 24-80, gem. 52-54 jr	- alogliptine 12,5 mg/dag (n=133) - alogliptine 25 mg/dag (n=131) - placebo(n=65)	26 wkn extensie 4 jr	primair: Δ HbA1c wk 26 t.o.v. uitgangswaarde	laag
Nauck [14] Studie 008	Gerandomiseerde dubbelblinde, studie [008] (A2)	527	DM2 (gem. 5,9 - 6,3 jr); Leeftijd 22-80, gem. 53-56 jr	- alogliptine 12,5 mg/dag +MET (n=213) - alogliptine 25 mg/dag +MET (n=210) - placebo+MET (n=104)	26 wkn extensie 4 jr	primair: Δ HbA1c wk 26 t.o.v. uitgangswaarde	laag
Pratley [15] Studie 007	Gerandomiseerde dubbelblinde, studie [007] (A2)	500	DM2 (gem. 7,6 - 7,8 jr); Leeftijd 21-80, gem. 56-57 jr	- alogliptine 12,5 mg/dag +GLYB (n=203) - alogliptine 25 mg/dag+GLYB (n=198) - placebo+GLYB (n=99)	26 wkn extensie 4 jr	primair: Δ HbA1c wk 26 t.o.v. uitgangswaarde	laag
Pratley [16] Studie 009	Gerandomiseerde dubbelblinde, studie [009] (A2)	493	DM2 (gem. 7,3 - 7,8 jr); Leeftijd 24-80, gem. 55 jr	- alogliptine 12,5 mg/dag +PIO +/-MET of SU (n=197) - alogliptine 25 mg/dag+PIO +/-MET of SU (n=199) - placebo+PIO +/-MET of SU (n=97)	26 wkn extensie 4 jr	primair: Δ HbA1c wk 26 t.o.v. uitgangswaarde	laag
Rosenstock [17] Studie 011	Gerandomiseerde dubbelblinde, studie [011] (A2)	390	DM2 (gem. 12,1-13,4 jr); Leeftijd 21-80, gem. 55-56 jr 19% ≥65 jr 3% ≥ 75 jr	- alogliptine 12,5 mg/dag +INS +/-MET (n=131) - alogliptine 25 mg/dag +INS +/-MET (n=129) - placebo+INS +/-MET (n=97)	26 wkn extensie 4 jr	primair: Δ HbA1c wk 26 t.o.v. uitgangswaarde	laag
BMI:	body mass index	MET:	metformine	GLYB:	glyburide		
PIO:	pioglitazon	FPG:	bloedglucosegehalte (Fasting Plasma Glucose)	INS:	insuline		
MTD:	maximum tolerated dose	HbA1c:	hemoglobine type 1c	DM2:	diabetes mellitus type 2		

Tabel 2. Gunstige effecten van alogliptine, pioglitazon en glipizide in orale combinatietherapie op verandering in primaire uitkomstmaat HbA1c (%) bij DM2 patiënten, na 26 en 52 weken behandeling [Bosi 2013¹², EPAR¹¹]

	Studie 322OPI-004 [12]			studie 305 [11]				
	alogliptine 25 mg +PIO 30 mg +MET 1500 mg of MTD (n=303)	pioglitazon 45 mg +MET 1500 mg of MTD (n=306)	LS gemid. verschil# [1-zijdig 97,5% BI]	alogliptine 12,5 mg + MET (n=542)	alogliptine 25 mg + MET (n=537)	glipizide 5,2 mg + MET (n=509)	LS gemid. verschil* [1-zijdig 98,75% BI]	LS gemid. verschil** [1-zijdig 98,75% BI]
primair eindpunt								
Δ HbA1c wk 26 (t.o.v. baseline) in % (interim)	-0,89 [#]	-0,42	-0,47 [-∞,-0,35]					
Δ HbA1c t.o.v. baseline ± SE wk 52 (t.o.v. baseline) in %	-0,70 [#] ± 0,048	-0,29 ± 0,048	-0,42 [-∞, -0,28]	-0,62 ± 0,029	-0,61 ± 0,030	-0,52 ± 0,030	-0,10 [∞,-0,002]	-0,09 [∞, 0,004]
MET:	metformine	PIO:	pioglitazon	INS:	insuline			
FPG:	bloedglucosegehalte (Fasting Plasma Glucose)	MTD:	maximum tolerated dose	DM2:	diabetes mellitus type 2			
HbA1c:	hemoglobine type 1	LS:	Least Squares	SE	Standard Error of the mean			
#:	p < 0,001	* :	alogliptine 12,5 vs glipizide	**:	alogliptine 25 mg vs glipizide			
‡:	[alogliptine 25 +PIO 30+MET] vs [PIO 45 +MET]							

Tabel 3: Verandering in HbA1c (%), ten opzichte van de uitgangswaarden, in week 26 met 25 mg alogliptine per placebogecontroleerd onderzoek (FAS, LOCF)			
Onderzoek	Gemiddelde uitgangswaarde HbA1c (%) (SD)	Gemiddelde verandering in HbA1c (%)[†] ten opzichte van de uitgangswaarde n (SE)	Voor placebo gecorrigeerde verandering in HbA1c (%)[†] ten opzichte van de uitgangswaarden (2-zijdig 95% BI)
<i>Placebogecontroleerde studie met monotherapie</i>			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>Placebogecontroleerde studies met aanvullende combinatietherapie</i>			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met metformine (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met een sulfonylureumderivaat (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met een thiazolidinedion ± metformine of een sulfonylureumderivaat (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met insuline ± metformine (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = <i>full analysis set</i> (volledige analysedataset) LOCF = <i>last observation carried forward</i> [†] Kleinste kwadratengemiddelden, gecorrigeerd voor voorafgaande antihyperglykemische behandelstatus en uitgangswaarden. * p<0,001 in vergelijking met placebo of placebo + combinatiebehandeling			

Resultaten actief gecontroleerde studies (Tabel 2)

Studie 322OPI-004 liet op alle tijdstippen significant grotere dalingen van het HbA1c zien ($p < 0,001$) in de behandelarm [MET+PIO30+ALO25] dan in de behandelarm [MET+PIO45].¹² Op week 26 bleken de resultaten in de groep [MET+PIO30+ALO25] non-inferieur ten opzichte van die in groep [MET+PIO45], op basis van het LS (Least Squares) gemiddelde verschil. Daarnaast tonen de resultaten op week 52 statistische superioriteit aan van de combinatie [MET+PIO30+ALO25] ten opzichte van de combinatie [MET+PIO45]. Uit de interimdata van studie 305 bleek statistische non-inferioriteit van de combinatie [MET+ALO25] en [MET+ALO12,5] ten opzichte van de combinatie [MET+glipizide].¹¹ Vanwege de lage dosis glipizide in de vergelijkende arm en de lage HbA1c uitgangswaarde bij de patiënten heeft de CHMP de formele claim van non-inferioriteit van alogliptine (toegevoegd aan metformine) ten opzichte van glipizide (toegevoegd aan metformine) niet bevestigd.¹¹ Het sulfonylureumderivaat glipizide is in Nederland overigens niet in de handel, waardoor studie 305 voor deze beoordeling geen specifieke gegevens oplevert voor de vergelijking tussen alogliptine en SU-derivaten, beide toegevoegd aan metformine. Op basis van deze direct vergelijkende studies kan worden geconcludeerd dat alogliptine de HbA1c waarde verlaagt bij DM2 patiënten met alogliptine als tweevoudige therapie in combinatie met metformine en als drievoudige therapie in combinatie met metformine en pioglitazon.

Resultaten placebogecontroleerde studies (Tabel 3)

De resultaten van placebogecontroleerde studies tonen aan dat toevoeging van alogliptine in tweevoudige combinatie met orale antidiabetica of toegevoegd aan insuline (+/- metformine) leidt tot een daling van het HbA1c met 0,5% - 0,6%. Deze effectiviteit is vergelijkbaar met de range van uitkomsten, zoals gevonden in de studies met de andere DPP-4 remmers. Deze conclusie is gebaseerd op een indirecte vergelijking aan de hand van literatuurgegevens en een review.^{18,19,20}

Conclusie: de gunstige effecten van alogliptine met betrekking tot de primaire uitkomstmaat controle van de bloedglucosewaarden (HbA1c-gehalte) zijn (op basis van hiervoor beschreven resultaten) vergelijkbaar met die van de vier andere DPP-4 remmers sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine en linagliptine.

Ongunstige effecten^{1,11,18,19,20}

Voor het oordeel over de ongunstige effecten van alogliptine zijn de gegevens beschikbaar uit 55 klinische studies waarbij ca. 11.000 volwassen patiënten met DM2 zijn betrokken. Deze patiëntenpopulatie lijkt representatief voor de Europese DM2 populatie. De meest gerapporteerde bijwerkingen (bij $\geq 5\%$ van de met alogliptine 25 mg behandelde patiënten) waren hoofdpijn, nasofaryngitis en bovenste luchtweg-infecties. Deze bijwerkingen werden vaker in de armen met alogliptine 25 mg gerapporteerd dan in de placebo-armen of de armen met de actieve vergelijkende behandeling. In vergelijking met andere DPP-4 remmers hebben zich bij alogliptine geen potentieel nieuwe bijwerkingen gemanifesteerd. De incidentie van ernstige bijwerkingen was overall hoger bij de met alogliptine behandelde patiënten dan bij de met placebo behandelde patiënten, maar lager dan bij de patiënten met een actieve vergelijkende behandeling. De bijwerkingen vertoonden geen herkenbaar patroon. Het ging om de volgende ernstige bijwerkingen: CV (MACE), overgevoelighedsreacties (ernstige huidreacties, angioedeem en anafylactische reacties), acute pancreatitis en maligniteiten. De CHMP oordeelde na nadere studie van zeven fatale gevallen dat er geen sterke associatie was met het alogliptinegebruik. De veiligheidsstudie EXAMINE onderzocht het effect van alogliptine op cardiovasculaire eindpunten.²¹ In deze studie werden 5380 volwassen patiënten met DM2 én recent acuut coronair syndroom (ACS) gerandomiseerd naar behandeling met alogliptine versus placebo bovenop conventionele DM2-medicatie die zonodig aangepast mocht worden. Na 40 mnd follow-up (mediaan 18 maanden) bleek er geen significant verschil tussen beide behandelgroepen in het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocard infarct en niet-fataal CVA): alogliptine 11,3%, placebo 11,8% (HR 0,96; $p < 0,001$ voor noninferioriteit). De beperking van deze studie is de follow-up van mediaan 18 maanden, waardoor geen definitieve uitspraak kan worden gedaan over het langere termijn risico ten aanzien van cardiovasculaire eindpunten. Wel is mede op basis van deze studie besloten dat geen waarschuwing in de SmPC nodig is over cardiovasculaire incidenten bij alogliptine gebruik.

Pancreatitis en pancreas kanker

Uit de PMS gegevens blijkt dat de incidentie van pancreatitis laag is, maar hoger in vergelijking met andere orale antidiabetica. Op basis van meldingen bij de andere DPP-4 remmers die duiden op een toegenomen risico van pancreatitis, is deze potentiële bijwerking vermeld in de SmPC. Op basis van nader onderzoek concludeerde de CHMP dat er geen bewijzen zijn voor een associatie tussen alogliptinegebruik en pancreaskanker. De achtergrond hiervan zijn meldingen over

inflammatoire en proliferatieve effecten van sitagliptine op de pancreas.²² Zowel aan pancreatitis als pancreaskanker dient aandacht te worden besteed in het RMP en in de Post-marketing Reports vanwege het potentiële risico.

Post Marketing gegevens

Gedurende het Post Marketing Surveillance (PMS) programma in Japan werden ernstige huidafwijkingen, inclusief het Stevens Johnson syndroom, gerapporteerd. Ook bij andere DPP-4 remmers worden deze effecten als mogelijke bijwerking vermeld. Ook werden gevallen van hepatotoxiciteit gemeld. Het Risk Management Plan (RMP) en de SmPC vermelden leverdisfunctie als belangrijk potentieel risico.

Het veiligheidsprofiel van alogliptine is globaal gelijk aan dat van de andere DPP-4 remmers, waarbij er geen nieuwe potentieel ongunstige effecten aan het licht zijn gekomen. De conclusie uit een review over alogliptine bevestigt dit.²⁰ De cardiovasculaire effecten van alogliptine zijn in een apart onderzoek bestudeerd.²¹ Samenvattend luidt de conclusie dat op basis van indirecte vergelijking de ongunstige effecten van alogliptine overeen komen met die van de vier andere DPP-4 remmers sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine en linagliptine.

Conclusie: Op basis van de gunstige en ongunstige effecten is er geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen alogliptine en de andere DPP-4 remmers.

Toepasbaarheid^{1,7,8}

- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie bij combinatie van alogliptine met een SU-derivaat, insuline of bij combinatietherapie met pioglitazon (een thiazolidinedion) en metformine, valt verlaging van de dosis van deze geneesmiddelen te overwegen om het risico op hypoglykemie te verlagen.
- De veiligheid en werkzaamheid van alogliptine bij gebruik als drievoudige therapie met metformine en een SU-derivaat werden niet vastgesteld.
- Alogliptine werd niet onderzocht in combinatie met natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2)-remmers of 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1)-analogen.

Nierfunctiestoornissen

Alogliptine dient bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis of met nierziekte in het laatste stadium (en dialyse) met voorzichtigheid te worden gebruikt. Bij deze patiënten is evaluatie van de nierfunctie aan te raden voorafgaand en gedurende behandeling met alogliptine.

Voor sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine hoeft de dosis bij patiënten met *lichte* nierfunctiestoornis niet aangepast te worden, bij matig tot ernstige nierfunctiestoornis is het gebruik niet aanbevolen (bij sitagliptine en vildagliptine) of moet de dosis gehalveerd worden (bij saxagliptine) vanwege een 4 tot 4,5 keer verhoogde blootstelling aan het middel in farmacokinetisch onderzoek.

Omdat de eliminatie van linagliptine voornamelijk via de feces verloopt, is aanpassing van de dosering linagliptine bij patiënten met een verminderde nierfunctie niet nodig.

Voor alle DPP-4 remmers geldt dat de ervaring bij matige tot ernstige nierfunctiestoornis beperkt is.

Leverfunctiestoornis

Alogliptine werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

Voor linagliptine is dosisaanpassing niet nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie, maar klinische ervaring bij deze patiënten ontbreekt. Sitagliptine en

saxagliptine worden niet aanbevolen bij ernstige leverfunctiestoornis vanwege onvoldoende ervaring. Voor vildagliptine luidt de aanbeveling om voorafgaande aan en tijdens de behandeling periodiek de leverfunctie te controleren, omdat zeldzame gevallen van hepatocellulaire disfunctie zijn gemeld.

Hartfalen

Omdat er beperkte ervaring is met het gebruik van alogliptine in klinische studies bij patiënten met congestief hartfalen (NYHA functionele klasse III-IV (NYHA: *New York Heart Association*)), wordt het gebruik bij deze patiënten niet aanbevolen. Dit geldt ook voor vildagliptine.

Acute pancreatitis

Vanwege het potentiële risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis bij het gebruik van DPP-4-remmers dienen patiënten hierover te worden geïnformeerd, met name bij een voorgeschiedenis van pancreatitis. Bij vermoeden van pancreatitis dient alogliptine te worden gestopt; bij bevestiging van acute pancreatitis mag alogliptine niet opnieuw worden gestart.

Conclusie: Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat alogliptine even breed toepasbaar is als de andere DPP-4 remmers linagliptine, sitagliptine, saxagliptine en vildagliptine.

Gebruiksgemak ^{1,7,8}

Zowel alogliptine als linagliptine, sitagliptine en saxagliptine worden éénmaal daags oraal ingenomen. De doseringsfrequentie van vildagliptine is 2x daags bij gebruik in tweevoudige combinatie met metformine of pioglitazon; in combinatie met een SU-derivaat eenmaal daags.

Conclusie: Op grond van dezelfde toedieningswijze en nagenoeg dezelfde toedieningsfrequentie luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van alle DPP-4 remmers vergelijkbaar is.

2.3 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van de uitkomst van de toetsing op onderlinge vervangbaarheid aan de hand van de criteria 'gelijksoortig indicatiegebied, gelijke toedieningsweg, bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie en klinische relevante verschillen in eigenschappen' is alogliptine (Vipidia®) onderling vervangbaar met de andere vier DPP-4 remmers in het GVS cluster 0A10BHAO V, waarin opgenomen: linagliptine, sitagliptine, saxagliptine en vildagliptine.

2.4 Standaarddosering

Er is door de World Health Organisation (WHO) nog geen Defined Daily Dose (DDD) vastgesteld voor alogliptine (ATC-code A10BH04). De gebruikelijke dosering van alogliptine volgens de SmPC is 25 mg per dag.²³
De standaarddosering van alogliptine kan daarmee worden gesteld op 25 mg per dag.

2.5 Conclusie plaats in het GVS

Alogliptine (Vipidia®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0A10BHAO V.

3. Conclusie

Alogliptine kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0A10BHAO V met sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine en linagliptine. De standaarddosering voor alogliptine kan gesteld worden op 25 mg.

4. Literatuur

1. European Medicines Agency, 23-09-2013. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) alogliptine (Vipidia®).
2. Regeling zorgverzekering dd 08-01-2014, Bijlage 2. http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2/geldigheidsdatum_08-01-2014
3. European Medicines Agency, 08-01-2014. SmPC sitagliptine (Januvia®).
4. European Medicines Agency, 08-01-2014. SmPC saxagliptine (Onglyza®).
5. European Medicines Agency, 08-01-2014. SmPC vildagliptine (Galvus®).
6. European Medicines Agency, 08-01-2014. SmPC linagliptine (Trajenta®).
7. College voor Zorgverzekeringen; CFH-rapport 12-09 linagliptine (Trajenta®). 27-02-2012. <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2012/1202-linagliptine-trajenta/1202-linagliptine-trajenta/linagliptine+%28Trajenta%29.pdf>
8. College voor Zorgverzekeringen; CFH-rapport 10-01 saxagliptine (Onglyza®). Diemen, 08-02-2010. <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1002-saxagliptine-onglyza/1002-saxagliptine-onglyza/saxagliptine+%28Onglyza%29.pdf>
9. Rutten GE, de Grauw WJ, Nijpels G et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56(10):512-25.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1). London. 2010.
11. CHMP. European Assessment Report alogliptin (Vipidia®). 2013.
12. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA et al. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. Diabetes Obes Metab 2011 Dec;13(12):1088-96.
13. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2012 May;97(5):1615-22.
14. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Int J Clin Pract 2009 Jan;63(1):46-55.
15. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. Diabetes Obes Metab 2009 Feb;11(2):167-76.
16. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2009 Oct;25(10):2361-71.
17. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2009 Dec;11(12):1145-52.
18. White JR. Alogliptin for the treatment of type 2 diabetes. Drugs Today (Barc) 2011 Feb;47(2):99-107.

19. Rendell M, Drincic A, Andukuri R. Alogliptin benzoate for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2012 Mar;13(4):553-63.
20. Irons BK, Weis JM, Stapleton MR et al. An update in incretin-based therapy: a focus on dipeptidyl peptidase--4 inhibitors. *Curr Diabetes Rev* 2012 May;8(3):169-82.
21. White WB, Cannon CP, Heller SR. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327-35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889. Epub 2013 Sep 2.22. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes*. 2013 Jul;62(7):2595-604. doi: 10.2337/db12-1686. Epub 2013 Mar 22.
23. ATC/DDD Index: A10BH Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology/Norwegian Institute of Public Health. 08-01-2014.