

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 16114
2500 BC 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
7 maart 2007

Uw kenmerk
Farmatec/P 2755046

Datum
22 oktober 2007

Ons kenmerk
PAK/27054419

Behandeld door
P.K. Cheung, apotheker

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
GVS beoordeling
exenatide (Byetta®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 maart jl. heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over het middel Byetta® (exenatide), oplossing voor injectie. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 07/31 dat als bijlage is toegevoegd.

Advies CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u om het middel exenatide niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Byetta® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Achtergrond

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt met orale bloedglucoseverlagende middelen gestart indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn. Het gebruik van insuline komt in aanmerking indien de bloedglucosewaarden niet adequaat kunnen worden gereguleerd met de beschikbare orale middelen.

Op dit moment zijn er meerdere (groepen) orale bloedsuikerverlagende middelen opgenomen in het verzekerde pakket: sulfonylureumderivaten en metformine, repaglinide, thiazolidinedionen en sitagliptine. Wat betreft de insulinen zijn er verschillende vormen beschikbaar: insulinen per injectie met verschillende werkingsduur alsook insuline per inhalatie.

Exenatide (Byetta®) is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse geneesmiddelen, de incretine-mimetica. Na een subcutane toediening heeft dit middel een bloedsuikerverlagende werking die vergelijkbaar is met het lichaamseigen glucagonachtige peptide 1 (GLP-1). Byetta® is geregistreerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2, in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat bij patiënten bij wie geen adequate glykemische controle wordt bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van deze orale behandelingen.

CFH-beoordeling.

Naar het oordeel van de CFH is exenatide niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan daarom niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Bij een besluit tot opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B.

Toevoeging van exenatide heeft bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van insuline voor de subgroep die niet uitkomt met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. Voor deze subgroep blijft de voorkeur uitgaan naar de toevoeging van NPH-insuline voor de nacht.

Daarnaast is in de farmaco-economische analyse van exenatide de doelmatigheid onvoldoende onderbouwd. Opname van exenatide in het GVS gaat gepaard met meerkosten (6,1 tot 18,5 miljoen euro) ten laste van het extramurale farmaciebudget.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant.

De vertegenwoordiger van de zorgverzekeraars heeft geen commentaar op dit advies. De fabrikant is van mening dat de afhandeling van de CFH-beoordeling onvoldoende is geweest. Zijn verzoek aan de CFH om een uitspraak over de therapeutische waarde van exenatide bij de subgroep van de obese diabetespatiënten zou niet beantwoord zijn. Daarnaast pleiten ook andere partijen voor een vergoeding voor een bepaalde subpopulatie, namelijk obese (BMI >30kg/m²) diabetes patiënten die uitbehandeld zijn met orale medicatie.

Daarnaast hebben belanghebbende partijen aangegeven de beschikbare tijd om tot een reactie te komen –dat wil zeggen 5 tot 7 werkdagen- te kort te vinden, ondanks aanvullende maatregelen als vooraankondiging en verzending per e-mail. Voor het CVZ is het helaas niet mogelijk deze reactietermijn verder te verlengen zonder dat het adviestraject wordt vertraagd. Het CVZ wil met de belanghebbende partijen in gesprek gaan om deze problematiek te bespreken zodat we de consultaties in de toekomst beter kunnen organiseren.

Overwegingen CVZ

De CFH heeft geoordeeld dat exenatide geen therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van insuline. Daarnaast is de doelmatigheid van exenatide onvoldoende onderbouwd en gaat opname in het verzekerde pakket gepaard met meerkosten.

Wat betreft de therapeutische meerwaarde van exenatide bij de subgroep van obese patiënten met diabetes mellitus type 2 (BMI >30kg/m²) het volgende. Navraag bij de secretaris van de CFH leidt tot de conclusie dat het oordeel van de CFH over de therapeutische waarde van exenatide ook betrekking heeft op de door de fabrikant beoogde subpopulatie; de onderzoeksgegevens ter ondersteuning van een mogelijke meerwaarde bij deze subgroep zijn integraal betrokken bij de beoordeling. De CFH heeft geoordeeld dat toevoeging van exenatide bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 geen therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van insuline voor patiënten die niet uitkomen met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. Dit geldt ook voor de subgroep van obese (BMI >30kg/m²) diabetespatiënten. In een aparte brief aan de fabrikant zal het CVZ de vraag van de registratiehouder met betrekking tot de subgroep toelichten.

Op basis van de conclusies van de CFH en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u om exenatide niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Byetta® niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Hoogachtend,

M. van Brouwershaven MPA RA
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 07/31

exenatide (Byetta®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 24 september 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

27015699

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. exenatide (Byetta®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	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. Therapeutische waardebeoordeling
5	2.a.8. Conclusie therapeutische waarde
5	2.a.9. Conclusie beoordeling doelmatigheid
5	2.a.10. Conclusie kostenconsequentieraming
6	3. Conclusie

1. Inleiding

In de brief van 7 maart 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Byetta®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. exenatide (Byetta®)

Samenstelling

Oplossing voor injectie 0,25 mg/ml. In voorgevulde pen 1,2 ml: 5 microg per dosis. In voorgevulde pen 2,4 ml: 10 microg per dosis.

Geregistreerde indicatie

Diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat, indien met maximaal verdraagbare doseringen van deze orale middelen geen adequate glykemische controle wordt bereikt.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor exenatide te plaatsen op bijlage 1, onderdeel B van de Regeling zorgverzekering.

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. Hiervoor komen de insuline(analoga) in aanmerking die subcutaan worden toegediend. De onderlinge vervangbaarheid wordt getoetst aan de hand van vier criteria. Voor onderbouwing wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van exenatide.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Het indicatiegebied van insuline(analoga) is breder dan dat van exenatide. Insulinen zijn namelijk naast diabetes mellitus type 2 tevens geïndiceerd voor toepassing bij diabetes mellitus type 1.

Exenatide is niet toepasbaar bij diabetes mellitus type 1, op grond van het werkingsmechanisme. Het komt alleen in aanmerking bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 bij een subgroep van patiënten die niet uitkomt met de combinatie metformine en sulfonyleureumderivaat in maximaal verdraagbare doseringen. Vanwege de subcutane toediening van exenatide is het niet waarschijnlijk dat het zal worden toegepast indien niet wordt uitgekomen met metformine óf een sulfonyleureumderivaat in monotherapie.

Conclusie: het indicatiegebied is niet gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Zowel exenatide als insuline(analoga) worden door middel van een injectie toegediend, waarbij systemisch het gewenste

effect wordt beoogd.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

Ervaring met exenatide ontbreekt bij kinderen en adolescenten <18 jaar. Voor de (middel)langwerkende humane insulinen gelden geen leeftijdsbeperkingen. Met de langwerkende insuline-analoga is de ervaring bij kinderen beperkt. In principe zijn exenatide en de diverse insulinen echter toepasbaar bij dezelfde leeftijdscategorie. Er is geen sprake van een toedieningsvorm specifiek bestemd voor kinderen.

Conclusie: De leeftijdscategorie is overeenkomstig.

**Klinische relevante
verschillen in
eigenschappen**

De werkzaamheid van exenatide voor wat betreft het verlagen van de HbA1c waarde is niet inferieur aan die van insuline glargine of bifasische insuline aspart in twee direct vergelijkende onderzoeken (max. duur 1 jaar) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 waarbij geen voldoende glykemische controle wordt verkregen met maximaal verdraagbare doseringen van metformine plus een sulfonylureumderivaat. Insuline glargine verlaagde het nuchtere bloedglucosegehalte statistisch significant meer dan exenatide. Twijfel bestaat of de instelling met insulinen optimaal was in de vergelijkende onderzoeken. Met exenatide treedt in tegenstelling tot het gebruik van insuline op korte termijn een gewichtsdaling op.

Voor exenatide is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Voor de subcutane toegediende insuline is aangetoond dat deze met name het optreden van de microvasculaire complicaties kan verminderen.

Bij gebruik van exenatide staan klachten van het maagdarmkanaal (misselijkheid en braken) op de voorgrond, met name bij het begin van de behandeling. Bij circa 45% van de patiënten worden antilichamen gevormd. De betekenis hiervan op langere termijn is nog niet duidelijk. Ca. 9% staakt het gebruik van exenatide in verband met de bijwerkingen. De verbeteringen in de kwaliteit van leven indien exenatide wordt toegevoegd aan de orale medicatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 lijken in een open onderzoek, op korte termijn vergelijkbaar met die van toevoeging van langwerkend insuline.

De ervaring met exenatide is beperkt. Dit geldt tevens voor toepassing bij matige nierinsufficiëntie, bij een BMI \leq 25 en bij ouderen $>$ 75 jaar.

De toepasbaarheid van exenatide is minder breed dan die van (NPH-)insuline. Gebruik van exenatide wordt niet aanbevolen in de volgende situaties: ziekten van het maagdarmkanaal, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring $<$ 30 ml/min.), diabetes mellitus type 1, diabetische keto-acidose en diabetes mellitus type 2, indien insulinetoepassing is aangewezen ten gevolge van disfunctie van β -cellen.

Ten opzichte van insuline heeft exenatide het voordeel dat zelfcontrole voor het aanpassen van de dosering in het algemeen niet nodig is. Overigens is de controle bij

toevoeging van een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline en bij het bereiken van de streefwaarden beperkt.

Conclusie: Tussen exenatide en de insuline(analoga) bestaan klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Exenatide is niet onderling vervangbaar met insuline(analoga) op basis van de criteria gelijksoortig indicatiegebied en klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.5. Standaarddosering

Er is geen DDD voor exenatide vastgesteld.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Exenatide kan niet worden geclusterd met een ander geneesmiddel op bijlage 1A. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS exenatide op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde.

2.a.7. Therapeutische waarde bepaling

Exenatide is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse geneesmiddelen, de incretine-mimetica. Het heeft een anti-hyperglykemische werking die vergelijkbaar is met het lichaamseigen glucagonachtige peptide-1 (GLP-1). Exenatide is geregistreerd voor toepassing bij diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat, indien met maximaal verdraagbare doseringen van deze orale middelen geen adequate glykemische controle wordt bereikt. Vanwege de subcutane toediening van exenatide is het echter niet waarschijnlijk dat het zal worden toegepast indien niet wordt uitgekomen met metformine óf een sulfonyleureumderivaat in monotherapie. Toepassing van exenatide komt in aanmerking indien niet wordt uitgekomen met de combinatie van metformine én een sulfonyleureumderivaat.

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van exenatide komt de vergelijking met middellangwerkend NPH-insuline in aanmerking. NPH-insuline wordt volgens het stappenplan immers ook toegevoegd indien niet wordt uitgekomen met maximaal verdraagbare doses van orale bloedglucoseverlagende middelen [1]. In de vergelijkende onderzoeken is exenatide vergeleken met insuline glargine en bifasisch insuline aspart. Aangezien de invloed op het HbA1c gehalte en de nuchtere bloedglucosewaarde voor NPH-insuline en insuline-glargine vergelijkbaar is, kan op basis van een oordeel over de invloed van exenatide op de glykemische instelling gebruik worden gemaakt van het gepubliceerde, vergelijkende onderzoek met insuline glargine [2]. Gebruik van mix-insuline, zoals bifasisch insuline aspart, komt pas bij falen van de toevoeging van een avonddosering middellangwerkend

insuline in aanmerking.

De werkzaamheid van exenatide voor wat betreft het verlagen van de HbA1c waarde is niet inferieur aan die van insuline glargine of bifasische insuline aspart in twee direct vergelijkende onderzoeken (max. duur 1 jaar) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 waarbij geen voldoende glykemische controle wordt verkregen met maximaal verdraagbare doseringen van metformine plus een sulfonyleureumderivaat. Insuline glargine verlaagde het nuchtere bloedglucosegehalte significant meer dan exenatide. Twijfel bestaat of de instelling met insulinen optimaal was in de vergelijkende onderzoeken. Met exenatide treedt in tegenstelling tot met gebruik van insuline vooralsnog in kortdurend onderzoek een gewichtsdaling op. Voor exenatide is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Voor de subcutane toegediende insuline is aangetoond dat deze met name het optreden van de microvasculaire complicaties kan verminderen.

Bij gebruik van exenatide staan klachten van het maagdarmkanaal (misselijkheid en braken) op de voorgrond, met name bij het begin van de behandeling. Bij ca. 45% van de patiënten worden antilichamen gevormd. De betekenis hiervan op langere termijn is nog niet duidelijk. Ca. 9% staakt het gebruik van exenatide in verband met de bijwerkingen. De verbeteringen in de kwaliteit van leven indien exenatide wordt toegevoegd aan de orale medicatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 lijken in een open onderzoek, op korte termijn vergelijkbaar met die van toevoeging van langwerkend insuline.

De ervaring met exenatide is beperkt. Dit geldt tevens voor toepassing bij matige nierinsufficiëntie, bij een BMI \leq 25 en bij ouderen $>$ 75 jaar.

De toepasbaarheid van exenatide is minder breed dan die van (NPH-)insuline. Gebruik van exenatide wordt niet aanbevolen in de volgende situaties: ziekten van het maagdarmkanaal, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring $<$ 30 ml/min.), diabetes mellitus type 1, diabetische keto-acidose en diabetes mellitus type 2, indien insulinetoepassing is aangewezen ten gevolge van disfunctie van bètacellen.

Indien de combinatie exenatide plus metformine en een sulfonyleureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering faalt, komt altijd gebruik met insuline in aanmerking.

Ten opzichte van insuline heeft exenatide het voordeel dat zelfcontrole voor het aanpassen van de dosering in het algemeen niet nodig is. Overigens is de controle bij toevoeging van een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline en bij het bereiken van de streefwaarden beperkt nodig.

Diabetes mellitus type 2 is een progressieve ziekte. Wanneer de ziekte voortschrijdt, ontwikkelt zich het zogenaamde secundair falen. Dit is het gevolg van progressief verlies van de bèta-cel en een verergering van de insulineresistentie door de voortdurend te hoge bloedsuikerniveaus, alsmede van mogelijke ontwikkeling van therapieresistentie voor de orale middelen. Nieuwe therapieën met andere

werkingsmechanismen kunnen van belang zijn om een adequate glykemische controle te kunnen behouden over langere tijd.

2.a.8. Conclusie therapeutische waarde

Toevoeging van exenatide heeft bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van insuline voor de subgroep die niet uitkomt met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. De voorkeur blijft uitgaan naar toevoeging van NPH-insuline voor de nacht.

De glykemische controle (o.b.v. het HbA1c gehalte) is voor exenatide op korte termijn niet inferieur aan insuline bij deze patiënten. Het mogelijke voordeel van de gewichtsdaling die optreedt bij gebruik van exenatide, 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. Dit is een beperking gezien het chronische karakter van de aandoening. Daarnaast staakt ca. 9% van de patiënten de behandeling met exenatide in verband met de bijwerkingen (m.n. misselijkheid en braken).

Gerealiseerd dient te worden dat indien de patiënt faalt op de toevoeging van exenatide aan orale bloedglucoseverlagende middelen, altijd zal moeten worden overgegaan op behandeling met insuline.

2.a.9. Conclusie beoordeling doelmatigheid

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van exenatide onvoldoende is onderbouwd. De CFH mist gevoeligheidsanalyses voor de vergelijking van exenatide met NPH-insuline. Daarnaast ontbreekt een probabilistische gevoeligheidsanalyse voor de vergelijking met insuline glargine. Hierdoor is er geen inzicht in de robuustheid van de resultaten. Er is een valide model gebruikt voor de analyses, echter incorrecte waarden van de kosten voor complicaties zijn toegepast in de analyses. De gevonden uitkomsten zijn zeer afhankelijk van de utiliteiten die worden toegekend aan de behandeling met exenatide.

2.a.10. Conclusie kostenconsequentieraming

Een behandeling met exenatide kost gemiddeld € 1220,69 per patiënt per jaar. Dat is bijna 3,5 maal meer dan behandeling met een middellang werkend insuline. Gebruik van exenatide gaat hiermee gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa € 869,- per patiënt per jaar. Hoeveel patiënten er jaarlijks precies in aanmerking komen voor behandeling met exenatide is moeilijk te voorspellen. In deze kostenconsequentieraming wordt dan ook een ruime marge aangehouden en wordt gerekend met minimaal 5.280 nieuwe potentiële patiënten per jaar en maximaal 11.000.

Ook het percentage potentiële patiënten dat daadwerkelijk met exenatide zal worden gaan behandeld is moeilijk te voorspellen aangezien er nog relatief weinig bekend is over de voor- en nadelen van dit middel. Om recht te doen aan deze onzekerheid is het percentage patiënten dat met exenatide behandeld gaat worden gevarieerd.

In de meest minimale schatting resulteert opname van exenatide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem in 8,5 miljoen euro aan totale kosten ten laste van het farmaciebudget, waarvan 6,1 miljoen euro meerkosten. In de maximale variant bedragen de totale kosten aan exenatide 25,9 miljoen euro, waarvan 18,5 aan meerkosten. De kosten van exenatide gebruik door patiënten die vanwege bijwerkingen met de behandeling stoppen zijn niet in deze kostenconsequentieraming meegenomen.

3. Conclusie

Exenatide is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A.

Toevoeging van exenatide heeft bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van insuline voor de subgroep die niet uitkomt met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. Voor deze subgroep blijft de voorkeur uitgaan naar toevoeging van NPH-insuline voor de nacht.

De doelmatigheid van exenatide ten opzichte van insuline glargine is in de farmaco-economische analyse onvoldoende onderbouwd.

Opname van exenatide in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

Literatuur

- [1]. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3)_137-52.
- [2] CFH-rapport 03/13

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, apotheker

Farmaco Economisch rapport exenatide (Byetta®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel exenatide (Byetta®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vergelijkende behandeling	In de base-case analyse is exenatide vergeleken met het langwerkende insuline glargine en het middellang werkende NPH-insuline bij patiënten met diabetes mellitus type 2.
Effecten	Over een tijdshorizon van 10 jaar zijn de geschatte gemiddelde incrementele effecten vergeleken met glargine en NHP-insuline (verdisconteerd met 1,5%) 0.014 levensjaren en 0,25 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY).
Kosten	Over een tijdshorizon van 10 jaar bedragen de geschatte gemiddelde incrementele kosten vergeleken met insuline glargine (verdisconteerd met 4%) € 2.785 en vergeleken met NPH-insuline € 4.495.
Doelmatigheid	Over een tijdshorizon van 10 jaar bedragen de geschatte gemiddelde incrementele kosten € 11.142 per gewonnen QALY in de vergelijking met insuline glargine. Wanneer het effect van gewichtsverandering achterwege wordt gelaten resulteert dit in een IKUR van € 23.170. De geschatte gemiddelde incrementele kosten bedragen € 17.979 per gewonnen QALY in de vergelijking met NPH-insuline.
Eindconclusie	<p>De fabrikant claimt dat exenatide een kosteneffectieve interventie is vergeleken met het insuline glargine en NPH-insuline.</p> <p>De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van exenatide onvoldoende is onderbouwd. De CFH mist gevoeligheidsanalyses voor de vergelijking van exenatide met NPH-insuline. Daarnaast ontbreekt een probabilistische gevoeligheidsanalyse voor de vergelijking met insuline glargine. Hierdoor is er geen inzicht in de robuustheid van de resultaten. Er is een valide model gebruikt voor de analyses, echter incorrecte waarden van de kosten voor complicaties zijn toegepast in de analyses. De gevonden uitkomsten zijn zeer afhankelijk van de utiliteiten die worden toegekend aan de behandeling met exenatide.</p>

2. Inleiding

Diabetes mellitus wordt gekenmerkt door een te hoog bloedglucose gehalte. De behandeling bestaat uit voorlichting over de ziekte, leefstijladviezen over lichamelijke activiteit, gezonde voeding en zo nodig gewichtsafname, behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen en zo nodig insuline. Exenatide is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat bij patiënten bij wie geen adequate glykemische controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van deze orale behandelingen. Vergoeding wordt, binnen de geregistreerde indicatie, aangevraagd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat bij patiënten bij wie geen adequate glykemische

controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van deze orale behandelingen. De fabrikant claimt dat exenatide een kosteneffectieve interventie is vergeleken met insuline glargine en NPH-insuline.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

De fabrikant stelt dat exenatide een nieuwe behandeloptie is die vóór de start met een insuline kan worden ingezet. In de base-case analyse is exenatide vergeleken met het langwerkende insuline glargine bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Daarnaast is exenatide vergeleken met NPH-insuline

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de vergelijkende behandelingen.

3.b. Studiepopulatie

De economische evaluatie is uitgevoerd met data uit de gerandomiseerde open-label, fase 3 studie (GWAA) studie waarin exenatide wordt vergeleken met insuline glargine¹. Aan deze studie deden 551 patiënten in de leeftijd van 30 tot 75 jaar met diabetes mellitus type 2 mee.

De insluitcriteria waren:

- Hb1Ac waarde tussen 7% en 10% op het moment van screening
- Body mass index tussen 25 kg/m² en 45 kg/m²
- Historie van een gezond lichaamsgewicht (\leq 10% variatie 3 maanden of langer voor screening)

Uitsluitcriteria betroffen:

- deelname aan een andere interventiestudie binnen 30 dagen voor screening
- meer dan drie episoden van ernstige hyperglykemie binnen 6 maanden voor screening
- in behandeling voor maligne aandoening
- cardiale klachten klasse III of IV volgens de New York Heart Association criteria
- serum creatine concentratie hoger dan 135 μ mol (mannen) of 110 μ mol (vrouwen) of duidelijke symptomen van leverziekte
- gebruik van lange termijn systemische glucocorticoïde therapie (of binnen 2 weken voor de screening ontvangen)
- gebruik van voorgeschreven gewichtsreducerende medicatie binnen 3 maanden voor screening
- behandeling met insuline (binnen 3 maanden voor screening), thiazolidinedionen (binnen 4 maanden voor screening), alfa glucosidase inhibitors (binnen 3 maanden voor screening) of meglitinide binnen 3 maanden voor screening)

Bij baseline was de gemiddelde leeftijd 59 jaar, de Hb1Ac waarde 8,2% en de body mass index 31.3 kg/m² van de ingesloten patiënten. In deze studiepoulatie zijn lagere percentages van diabetes gerelateerde comorbiditeit gevonden in vergelijking met Nederlandse data. De fabrikant stelt dat er onvoldoende specifieke Nederlandse patiëntdata voorhanden zijn van patiënten die starten met insuline therapie voor de uitgebreide klinische parameters (zoals beschreven in tabel 2) waarmee het baseline cohort in het model beschreven wordt. In overige modelparameters (zoals in de overgangskansen en aannames) kunnen wel verdere aanpassingen worden gedaan voor de cohort karakteristieken. Aangezien deze aanname gelijk is in beide behandelarmen van het model stelt de fabrikant dat dit geen invloed zal hebben op de relatieve kosteneffectiviteit. De CFH kan zich vinden in deze aanname. De studiepoulatie komt overeen met de geregistreerde indicatie.

3.c. Studieperspectief

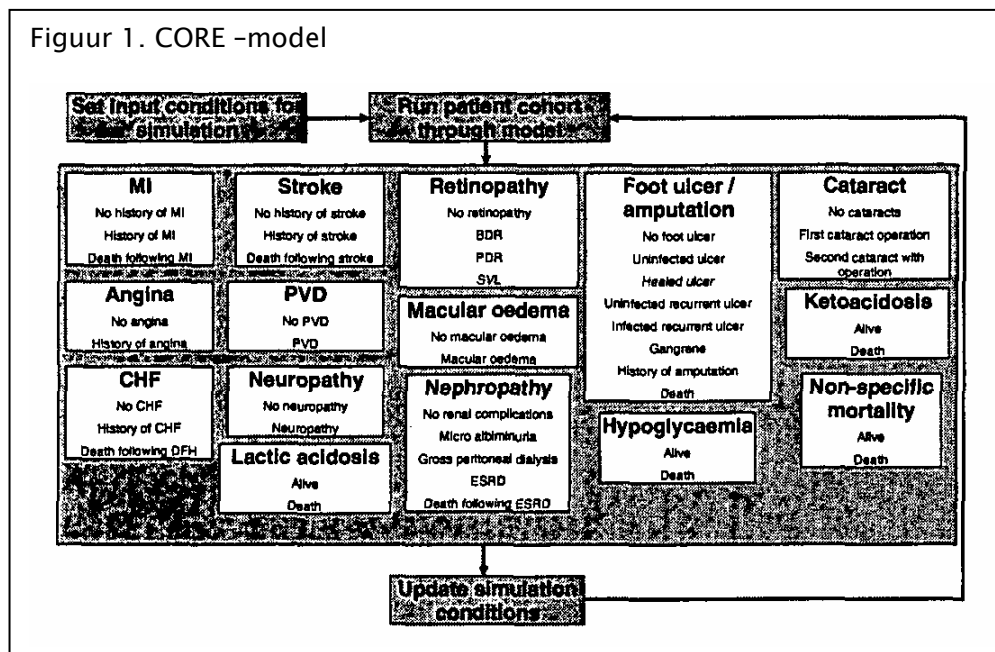
Volgens de richtlijnen² dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd, maar de geschatte kosten hebben alleen betrekking op de directe kosten binnen de gezondheidszorg (zie onder 4c).

3.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Door de fabrikant wordt een tijdshorizon van 10 jaar gehanteerd. In gevoeligheidsanalyses zijn de resultaten ook gepresenteerd bij een tijdshorizon van 5 en 20 jaar.

3.e. Modelling

Er wordt gebruik gemaakt van modellering om de gegevens afkomstig uit uiteenlopende bronnen te kunnen combineren. Het gehanteerde CORE (Center for Outcomes Research) diabetes model is gebaseerd op een serie van vijftien submodellen (Markov-modellen) die belangrijke complicaties van diabetes simuleren met behulp van Monte Carlo simulaties. Wegens het ontbreken van langdurige trials (bij voorkeur levenslang) die nodig zijn voor het nagaan van de doelmatigheid van de te vergelijken behandelingen is het gebruik van modelleringstechnieken gerechtvaardigd. In figuur 1 wordt het model schematisch weergegeven.



4. Methoden

4.a. Analyse techniek

Volgens de richtlijnen is een kostenutiliteitsanalyse aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is. Zowel een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) als een kostenutiliteitsanalyse (KUA) zijn uitgevoerd.

4.b. Effectparameters

Het effect van de te vergelijken behandelingen wordt uitgedrukt in de invloed op de levensverwachting en in de invloed op het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde

levensjaren (QALYs). Er is in de economische evaluatie een directe vergelijking gemaakt van exenatide met insuline glargine en een indirecte vergelijking gemaakt van exenatide met NPH-insuline. De fabrikant doet de aanname dat de glykemische controle verkregen met insuline glargine vergelijkbaar is voor NPH-insuline. Daarnaast wordt aangenomen dat andere behandel-effecten (zoals gewichtstoename) van NPH-insuline ook vergelijkbaar zijn met insuline glargine. De fabrikant heeft in het model de utiliteiten voor complicaties toegevoegd aan de utiliteiten voor de behandeling met exenatide of insuline glargine/NPH-insuline.

Utiliteiten voor complicaties bij diabetes mellitus type 2

Wegens gebrek aan uitgebreide kwaliteit van leven data voor complicaties bij diabetes mellitus type 2 patiënten in Nederland heeft de fabrikant gebruik gemaakt van internationale data^{3,4,5,6}. Een rapport van de NICE is gebruikt als bron voor de utiliteit per vermeden hypoglykemie (-0,0052)⁵. Voor het verkrijgen van kwaliteit van leven gegevens is gebruik gemaakt van een rapport van The Australian Institute of Health and Welfare⁶. In het geval dat er meerdere complicaties tegelijkertijd optreden, gaat de fabrikant uit van de laagste utiliteitswaarde van de betrokken complicaties.

Utiliteiten voor de behandeling met exenatide of insuline glargine/NPH-insuline

In de GWAA studie is de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de Euroqol 5D. Er werd een verbetering in de kwaliteit van leven na zes maanden gevonden, maar geen statistisch significant verschil tussen de patiënten in de beide behandelarmen. De fabrikant stelt dat het gehanteerde instrument niet gevoelig genoeg is en dat de periode van zes maanden tekort is om belangrijke verschillen in kwaliteit van leven te vinden. Volgens de fabrikant hebben patiënten dan nog geen diabetes gerelateerde complicaties ondervonden maar wel de mogelijk aan exenatide gerelateerde misselijkheid en gewichtsverlies. Voor de utiliteiten van de behandeling is de fabrikant daarom uitgegaan van een gepubliceerd onderzoek (Matza et al, 2007). 129 personen met diabetes mellitus type 2 uit Schotland en Engeland zijn via advertenties benaderd om deel te nemen aan het onderzoek. Twaalf gezondheidssituaties van diabetes mellitus type 2 zijn geformuleerd waarin beschrijvingen werden gegeven van veranderingen in het gewicht, misselijkheid/overgeven en de mate van angst voor hyperglykemie. Deze gezondheidstoestanden werden vervolgens gewaardeerd met behulp van de Standard Gamble (SG) methode. De gevonden utiliteiten uit dit onderzoek zijn gevalideerd d.m.v. een vergelijking met utiliteiten uit de literatuur en uit de GWAA studie.

In het model is de incrementele utiliteit voor de verandering in gewicht en misselijkheid/overgeven voor de beide behandelingen toegevoegd aan de utiliteit van mogelijke complicaties. Dit wordt gedaan gedurende de eerste twee modelcycli (2 jaar) op basis van het gevonden effect op gewicht tijdens de eerste twee jaren van de behandeling met exenatide.

De volgende incrementele utiliteiten zijn toegepast:

- exenatide 1^e jaar: 0.006
- exenatide 2^e jaar: 0.032
- insuline glargine/NPH-insuline 1^e jaar: -0.045
- insuline glargine/NPH-insuline 2^e jaar: -0.065

Deze waarden zijn berekend aan de hand van enkele aannames en zijn gepresenteerd in Appendix "Calculation of Treatment Utilities". Na de eerste twee jaar is uitgegaan van een "steady state" gezondheidstoestand in Body Mass Index (BMI) voor exenatide zoals gevonden in een gepubliceerd onderzoek⁷. In dit Europese onderzoek worden schattingen van utiliteiten die samenhangen met verschillende Body Mass Index gepresenteerd.

Conclusie: De zet de CFH vraagtekens bij de gedane aanname dat binnen een half jaar geen aan diabetes gerelateerde complicaties optreden.

4.c. Kosten

In de analyse zijn enkel de directe kosten binnen de gezondheidszorg meegenomen. Directe kosten buiten de gezondheidszorg (zoals reis- en tijdskosten van patiënt en familie) en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (zoals productieverliezen wegens het optreden van complicaties) worden door de fabrikant gelijk verondersteld in beide behandelarmen en zijn daarom niet meegenomen in de analyses.

De directe kosten binnen de gezondheidszorg zijn onderverdeeld in:

- *Kosten voor complicaties:* deze zijn gebaseerd op bestaande publicaties en toegelicht in appendix A van het dossier. In deze appendix zijn meerdere tabellen opgenomen die gedetailleerd weergeven hoe de kosten van complicaties en de behandeling hiervan berekend zijn. CBS indexcijfers zijn gebruikt om kosten te vertalen naar het prijsjaar 2005. De kosten voor complicaties die worden gepresenteerd in tabel 5 van het dossier komen echter niet altijd overeen met de in de appendix gepresenteerde kosten. De fabrikant geeft aan dat deze discrepanties hebben geleid tot het gebruik van incorrecte waarden in de analyses, maar dat de verschillen tussen de correcte en incorrecte waarden klein zijn en een kleine impact hebben op de resultaten. De CFH wil de analyses zien waarin de correcte waarden van de kosten zijn meegenomen.
- *Kosten voor management:* hieronder vallen de kosten voor screening (voet ulcera, diabetische retinopathie, macula oedeem en nefropathie), laser behandeling (diabetische retinopathie en macula oedeem) en medicatie (ACE-inhibitoren, statinen en aspirines). Deze kosten zijn ook gebaseerd op bestaande publicaties en opgenomen in appendix A van het dossier. De kosten voor medicatie tegen misselijkheid/overgeven worden klein verondersteld en zijn niet meegenomen in de kosten maar uitgedrukt in de utiliteiten.
- *Kosten voor behandeling:* de jaarlijkse kosten van exenatide zijn afkomstig van de fabrikant en bedragen € 1.267 per jaar. Voor de kosten van insuline glargine is uitgegaan van 25IU per dag voor het eerste jaar en 40IU per dag voor daaropvolgende jaren. Voor de kosten voor NPH-insuline is uitgegaan van 40IU per dag en bedragen € 360 jaar (Z-index). De kosten voor metformine en sulfonyleureumderivaten worden gelijk verondersteld gezien hetzelfde gebruik in beide behandelarmen. Bezoeken aan een diabetes verpleegkundige of andere hulpverleners pasten niet in het model en zijn niet meegenomen.

Aangenomen wordt dat het aantal bloedglucose metingen voor patiënten behandeld met exenatide gelijk is aan het gebruik bij orale medicatie omdat de dosering niet dagelijks hoeft te worden aangepast. Er wordt uitgegaan van een gebruik van tien bloedglucose metingen per maand. Voor de patiënten die behandeld worden met insuline glargine/NPH-insuline wordt uitgegaan van 33 bloedglucose metingen per maand.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de analyses uitgevoerd dienen te worden met de correcte waarden van de kosten voor complicaties om een volledig beeld van de geclaimde doelmatigheid te kunnen krijgen.

4.d. Methode modellering

Modelstructuur

De fabrikant heeft gebruik gemaakt van het gevalideerde CORE-model^{8,9} welke middels een door de fabrikant verstrekte gebruikersnaam en password toegankelijk is via het internet. Het betreft een interactief model ontwikkeld voor het modelleren van de lange-termijn kosten en effecten van het implementeren van nieuwe interventies bij type I of type II diabetes mellitus. Het model is gebaseerd op een aantal (15) onderliggende submodellen waarin complicaties die geassocieerd zijn met diabetes meegenomen worden. Ieder submodel is een Markov model dat gebruik maakt van de variabelen tijd, gezondheidstoestand en uit de literatuur verkregen overgangskansen. Met behulp van Monte Carlo simulaties wordt het gebrek aan geheugen van het Markov model gecompenseerd en worden interacties en verbanden gecreëerd tussen verschillende submodellen. Voor het doorrekenen van het model is een cohort patiënten gedefinieerd dat wat betreft demografie, complicaties en medicatie representatief is voor de studiebevolking van de GWAA studie waarin de werkzaamheid en verdraagzaamheid van exenatide en insuline glargine zijn nagegaan¹. Een cohort van 1.000 patiënten heeft 1.000 keer het model doorlopen voor een tijdsperiode van 10 jaar met een cyclusbijeenkomst van één jaar.

Overige aannames:

- Patiënten blijven het gerandomiseerde behandelregime volgen waarin het behandelresultaat van exenatide en insuline glargine/NPH-insuline voor de eerste cyclus (1^e jaar) geldt en in de volgende cycli de progressie overeenkomt met gepubliceerde epidemiologische gegevens.
- Het gebruik van medicatie samenhangend met complicaties van diabetes (ACE inhibitoren, statinen en aspirines) zijn vastgesteld op het gevonden gebruik op baseline van de GWAA studie.

- De imputatietechniek “Last Observation Carried Forward (LOCF)” is gebruikt om de behandel-effecten van patiënten met missende onderzoekswaarden te schatten. De resultaten verkregen met behulp van deze techniek waren conservatiever dan gevonden in het gepubliceerde artikel van Heine et al¹ waarin de Mixed-effect Model Repeated Measures (MMRM) methode voor missende waarden is gehanteerd.
- De effecten op het HbA1c die na een half jaar werden gevonden zijn toegepast als baseline karakteristieken in het simulatiecohort en er is aangenomen dat de gevonden reductie in HbA1c geldig is voor het gehele eerste jaar. Deze aanname is onderzocht in een gevoeligheidsanalyse.
- De kosten en effecten van nachtelijke hypoglykemieën zijn niet afzonderlijk meegenomen in de analyse.
- In de klinische studie resulteerden de ernstige hypoglykemieën niet in medische behandeling en deze zijn in het model niet opgenomen als een ernstige hypoglykemie.
- Verder wordt aangenomen dat de therapietrouw in beide behandelarmen gelijk is.

Parameters voor effectiviteit

Zie onder 4b.

Parameters voor kosten

Zie onder 4c.

Validiteit van het model

Volgens de richtlijnen dient de validiteit van het model ('face validity', interne- en externe validiteit) te worden onderzocht en beschreven. Het model is gevalideerd door de resultaten van gepubliceerde studies en epidemiologische onderzoeken te vergelijken met uitkomsten van het model⁹. Dit is ook voor de verschillende sub-modellen gedaan. In totaal zijn 66 validatie simulaties uitgevoerd en daarnaast wordt het model continu bijgewerkt met peer-reviewed klinische publicaties.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gebruik van het gevalideerde model. De aannames zijn voldoende onderbouwd.

4.e. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van een gevoeligheidsanalyse een vereiste. Voor het base case model is een additionele analyse uitgevoerd waarin het behandel-effect en de karakteristieken van het cohort variëren binnen de waarden van de 95% betrouwbaarheidsintervallen. Ook is een analyse uitgevoerd waarin exenatide is vergeleken met insuline aspart. Voor de vergelijking met insuline glargine zijn meerdere gevoeligheidsanalyses uitgevoerd om de onzekerheid rondom verschillende aannames en parameters in het model te kunnen schatten. De volgende gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd:

1. Analyses met een tijdshorizon van 5 en 20 jaar.
2. Analyses met 0% discontering voor de kosten en de effecten.
3. Analyses met de hoogste en laagste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van de baselinewaarde in de exenatide behandelgroep en in de insuline glargine behandelgroep.
4. Analyses waarin wordt aangenomen dat er 2 jaar vertraging optreedt in de progressie van HbA1c na behandeling.
5. Analyses waarin wordt aangenomen dat patiënten in de insuline glargine behandelgroep 40IU per dag krijgen in plaats van 25IU per dag zoals in de base case analyse.
6. Analyses waarin voor behandeling met insuline glargine gerekend wordt met kosten van het gewogen gemiddelde van de doseringen voor alle insulines; € 1.46 per dag .
7. Analyses waarin wordt aangenomen dat het gebruik van bloedglucose metingen hoger is voor de insuline glargine groep; 40 per maand in plaats van 33 in de base-case analyse.
8. Analyses met een 20% toename en een 20% afname van de management- en complicaties kosten.

9. Analyse waarin de “steady state”utiliteit voor BMI in het hele model is gebruikt uit een gepubliceerde Europese studie⁹. De utiliteit voor misselijkheid/overgeven is hierin niet opgenomen.
10. Analyse waarin de aan de behandeling gerelateerde utiliteiten (gewichtverandering en misselijkheid/overgeven) niet in het model zijn opgenomen.
- Deze analyses zijn echter niet uitgevoerd voor de vergelijking met NPH-insuline. Verder is een analyse uitgevoerd voor een subgroep patiënten met een baseline body mass index >30 kg/m².

Conclusie: De CFH mist gevoeligheidsanalyses voor de vergelijking met NPH-insuline. Daarnaast ontbreken probabilistische gevoeligheidsanalyse waarin de onzekerheid rondom verschillende aannames en parameters wordt geschat.

5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten, tenzij anders vermeld, weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn gerapporteerd. De resultaten zijn zowel verdisconteerd (kosten met 4%, effecten met 1,5%) als onverdisconteerd weergegeven, voor een tijdshorizon van 10 jaar.

5.a. Effecten

In tabel 1 en 2 zijn de uitkomsten voor de in de base-case gerapporteerde effecten samengevat.

Tabel 1. Gemiddelde totale en incrementele effecten van de vergelijking met insuline glargine, over een tijdshorizon van 10 jaar

	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	Exenatide	Glargine	Vershil	Exenatide	Glargine	Vershil
levensverwachting	7.93	7.92	0.014	8.56	8.55	0.016
QALY	5.66	5.41	0.25	6.07	5.84	0.24

Tabel 2. Gemiddelde totale en incrementele effecten van de vergelijking met NPH- insuline, over een tijdshorizon van 10 jaar

	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	Exenatide	NPH-insuline	Vershil	Exenatide	NPH-insuline	Vershil
levensverwachting	7.93	7.92	0.014	8.56	8.55	0.016
QALY	5.66	5.41	0.25	6.07	5.84	0.24

In het dossier is niet aangegeven of de verschillen significant zijn.

5.b. Kosten

In tabellen 3 en 4 zijn de kosten uit de base-case analyse samengevat.

Tabel 3. Gemiddelde totale kosten voor exenatide vergeleken met insuline glargine, in euro's (2005).

	Disconteringsvoet 4%			Disconteringsvoet 0%		
	Exenatide	Glargine	Vershil	Exenatide	Glargine	Vershil
10 jaar	€ 20.662	€ 17.877	€ 2.785	€ 25.586	€ 22.238	€ 3.348

Tabel 4. Gemiddelde totale kosten voor exenatide vergeleken met NPH-insuline, in euro's (2005).

	Disconteringsvoet 4%			Disconteringsvoet 0%		
	Exenatide	NPH-insuline	Vershil	Exenatide	NPH-insuline	Vershil
10 jaar	€ 20.662	€ 16.168	€ 4.495	€ 25.586	€ ?	€ ?

In het dossier ontbreken de onverdisconteerde kosten voor NPH-insuline.

De kosten van de behandeling met exenatide zijn de voornaamste reden voor de hogere kosten in deze behandelarm vergeleken met insuline glargine en NPH-insuline.

5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

In tabel 4 worden de voor de base-case analyse gerapporteerde incrementele kosteneffectiviteit en incrementele kostenutiliteit gepresenteerd.

Tabel 4. Incrementele kosteneffectiviteit en incrementele kostenutiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar (IKER) en kosten per gewonnen QALY (IKUR).

	Disconteringsvoet 4%		Disconteringsvoet 0%	
	IKER	IKUR	IKER	IKUR
exenatide vs glargine	€ 194.088	€ 11.142	€ 209.001	€ 14.231
exenatide vs NPH-insuline	€ 313.202	€ 17.979	€ ?	€ ?

In het dossier ontbreken de onverdisconteerde IKER en IKUR van exenatide ten opzichte van NPH-insuline.

5.d. Gevoeligheidsanalyse

De gevoeligheidsanalyses voor een vergelijking van exenatide met NPH-insuline ontbreken in het dossier. Wanneer exenatide wordt vergeleken met insuline aspart bedraagt de IKUR € 4.393. Een vergelijking met insuline glargine resulteert in een IKUR van € 11.142. De analyse waarin het behandelingseffect en de karakteristieken van het cohort variëren binnen de waarden van de 95% betrouwbaarheidsintervallen (voor de vergelijking van exenatide met insuline glargine) resulteert in een IKUR van € 6.215. Uit de verschillende gevoeligheidsanalyses blijkt dat uitkomsten zeer gevoelig zijn voor de aannames met betrekking tot de utiliteiten van de behandeling. Wanneer geen behandeling gerelateerde utiliteiten (gewichtverandering en misselijkheid/overgeven) in het model zijn opgenomen blijkt insuline glargine de behandeling met exenatide te domineren. De overige aannames blijken minder van invloed te zijn op de uitkomsten. Hieronder zijn de IKURs voor de gevoeligheidsanalyses voor de vergelijking met insuline glargine in tabel 5 weergegeven.

Tabel 5. Incrementele kostenutiliteit (IKUR) van de verschillende gevoeligheidsanalyses waarin exenatide is vergeleken met insuline glargine.

Gevoeligheidsanalyse	IKUR
1a. Tijdshorizon 5 jaar	€ 9.994
1b. Tijdshorizon 20 jaar	€ 10.443
2. Analyses met 0% discontering voor de kosten en de effecten	€ 14.231
3a. Hoogste waarde van de gemiddelde verandering HbA1c exenatide	€ 9.885
3b. Laagste waarde van de gemiddelde verandering in HbA1c exenatide	€ 12.555
3c. Hoogste waarde van de gemiddelde verandering HbA1c insuline glargine	€ 12.722
3d. Laagste waarde van de gemiddelde verandering in HbA1c insuline glargine	€ 10.021
4. Twee jaar vertraging in de progressie van HbA1c na behandeling	€ 9.272
5. 40 IU insuline glargine i.p.v. 25 IU	€ 10.243
6. Kosten van insuline glargine € 1.46 per dag	€ 12.998
7. 40 bloedglucose metingen per maand in de insuline glargine behandelgroep	€ 8.850
8a. 20% toename van de management en complicaties kosten	€ 10.978

8b. 20% afname van de management en complicaties kosten	€ 11.308
9. "steady state"utiliteit voor BMI in het hele model gebruikt	€ 23.170
10. Geen utiliteiten voor BMI en misselijkheid/overgeven gebruikt in model	Glargine dominant

De subgroep analyse met patiënten met een BMI > 30 kg/m² resulteert in een IKUR van € 13.566 per QALY.

6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat exenatide een kosteneffectieve interventie is vergeleken met de insuline glargine en NPH-insuline.

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van exenatide onvoldoende is onderbouwd. De CFH mist gevoeligheidsanalyses voor de vergelijking van exenatide met NPH-insuline. Daarnaast ontbreekt een probabilistische gevoeligheidsanalyse voor de vergelijking met insuline glargine. Hierdoor is er geen inzicht in de robuustheid van de resultaten. Er is een valide model gebruikt voor de analyses, echter incorrecte waarden van de kosten voor complicaties zijn toegepast in de analyses. De gevonden uitkomsten zijn zeer afhankelijk van de utiliteiten die worden toegekend aan de behandeling met exenatide.

7. Literatuur

1. Heine RJ, van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143(8): 559-570
2. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006
3. Clarke P., Gray A., Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UPKDS 62). *Med Desic Making* 2002; 22(4):340-349.
4. Tengs T., Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Desic Making* 2000; 38(6):583-637.
5. Australian Institute of Health and Welfare. The burden of disease and injury in Australia. 2003.
6. NICE. National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal guidance- No. 53. Guidance on the use of long term acting insulin analogues for the treatment of diabetes - insulin glargine. 1-12-2002.
7. Bagust A and Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics* 2005; 14: 217-230.
8. Palmer AJ, Roze S, Foos V et al. The CORE diabetes model: projecting long term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (type 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision making. *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20: S5-S26.
9. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. Validation of the CORE diabetes model against epidemiological and clinical studies. *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20: S27-S40.
10. Oostenbrink JB, Al MJ and Rutten-van Mólken MPMH. Methods to analyse cost data of patients who withdraw in a clinical trial setting. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(15): 1103-1112.

Farmacotherapeutisch rapport exenatide (Byetta®) bij de indicatie diabetes mellitus type 2

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel exenatide (Byetta®) oplossing voor injectie. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde komt de vergelijking met middellangwerkend NPH-insuline in aanmerking. In de vergelijkende onderzoeken is exenatide vergeleken met insuline glargine en bifasisch insuline aspart. Aangezien de invloed op het HbA1c gehalte en de nuchtere bloedglucosewaarde voor NPH-insuline en insuline-glargine vergelijkbaar is (CFH-rapport 03/13), kan op basis van een oordeel over de invloed van exenatide op de glykemische instelling gebruik worden gemaakt van het gepubliceerde, vergelijkende onderzoek met insuline glargine.

De Commissie is tot de volgende conclusies gekomen:

Exenatide is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse geneesmiddelen, de incretine-mimetica. Het heeft een anti-hyperglykemische werking die vergelijkbaar is met het lichaamseigen glucagonachtige peptide-1 (GLP-1). Door het progressief verloop van diabetes mellitus type 2 kunnen nieuwe therapieën met andere werkingsmechanismen van belang zijn om een adequate glykemische controle te kunnen behouden over langere tijd.

Exenatide is geregistreerd voor toepassing bij diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat, indien met maximaal verdraagbare doseringen van deze orale middelen geen adequate glykemische controle wordt bereikt. Vanwege de subcutane toediening van exenatide is het echter niet waarschijnlijk dat het zal worden toegepast indien niet wordt uitgekomen met metformine óf een sulfonylureumderivaat in monotherapie. Toepassing van exenatide komt in aanmerking indien niet wordt uitgekomen met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat.

De werkzaamheid van exenatide voor wat betreft het verlagen van de HbA1c waarde is niet inferieur aan die van insuline glargine of bifasische insuline aspart in twee direct vergelijkende onderzoeken (max. duur 1 jaar) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 waarbij geen voldoende glykemische controle wordt verkregen met maximaal verdraagbare doseringen van metformine plus een sulfonylureumderivaat. Insuline glargine verlaagde het nuchtere bloedglucosegehalte significant meer dan exenatide. Twijfel bestaat echter of de instelling met insulinen optimaal was in de vergelijkende onderzoeken. Met exenatide treedt in tegenstelling tot met gebruik van insuline op de korte termijn vooralsnog geen gewichtstoename op.

Voor exenatide is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Voor de subcutane toegediende insuline is aangetoond dat deze met name het optreden van de microvasculaire complicaties kan verminderen.

Bij gebruik van exenatide staan klachten van het maagdarmkanaal (misselijkheid en braken) op de voorgrond, met name bij het begin van de behandeling. Ca. 9% staakt het gebruik van exenatide in verband met de bijwerkingen. Bij ongeveer 45% van de patiënten worden antilichamen gevormd. De betekenis hiervan op langere termijn is nog niet duidelijk.

De verbeteringen in de kwaliteit van leven indien exenatide wordt toegevoegd aan de orale medicatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 lijken in een open onderzoek, op korte termijn vergelijkbaar met die van toevoeging van langwerkend insuline.

De ervaring met exenatide is beperkt.

De toepasbaarheid van exenatide is minder breed dan die van (NPH-)insuline; het kan bijvoorbeeld niet worden toegepast bij diabetes mellitus type 1. Daarnaast kan exenatide niet worden toegepast bij disfunctie van de β -cellen. Indien niet wordt uitgekomen met de toevoeging van exenatide aan de combinatie metformine plus een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering, komt altijd gebruik van insuline in aanmerking.

Ten opzichte van insuline heeft exenatide het voordeel dat zelfcontrole voor het aanpassen van de dosering in het algemeen niet nodig is.

Eindconclusie therapeutische waarde

Toevoeging van exenatide heeft bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van insuline voor de subgroep die niet uitkomt met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. De voorkeur blijft uitgaan naar toevoeging van NPH insuline voor de nacht.

De glykemische controle (o.b.v. het HbA1c gehalte) is voor exenatide op korte termijn niet inferieur aan insuline bij deze patiënten. Het mogelijke voordeel van de gewichtsdeling die optreedt bij gebruik van exenatide, 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. Dit is een beperking gezien het chronische karakter van de aandoening. Daarnaast staakt ca. 9% van de patiënten de behandeling met exenatide in verband met de bijwerkingen (m.n. misselijkheid en braken).

Gerealiseerd dient te worden dat indien de patiënt faalt op de toevoeging van exenatide aan orale bloedglucoseverlagende middelen, altijd zal moeten worden overgegaan op behandeling met insuline.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Exenatide.
Samenstelling	Oplossing voor injectie 0,25 mg/ml. In voorgevulde pen 1,2 ml: 5 microg per dosis. In voorgevulde pen 2,4 ml: 10 microg per dosis.
Geregistreerde indicatie	Diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat, indien met maximaal verdraagbare doseringen van deze orale middelen geen adequate glykemische controle wordt bereikt.
Dosering ^[1]	Begindosering: 5 microg s.c. tweemaal per dag gedurende tenminste 1 maand. Vervolgens zonodig verhogen tot max. 10 microg tweemaal per dag. Elke dosis subcutaan in de dij, buik of bovenarm injecteren binnen 60 minuten voorafgaand aan de ochtend- en avondmaaltijd (of de twee hoofdmaaltijden, met daartussen een interval van ca. \geq 6 uur). Bij vergeten van een injectie de behandeling met de volgende geplande dosis voortzetten. Als toevoeging aan een behandeling met metformine kan de huidige dosis metformine worden voortgezet. Bij toevoeging aan een sulfonylureumderivaat, een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat overwegen om het risico van hypoglykemie te verlagen.
Werkingsmechanisme	Incretine-mimeticum. De aminozuurvolgorde overlapt gedeeltelijk die van glucagonachtige peptide-1 (GLP-1). In vitro bindt exenatide zich aan de human GLP-1 receptor en activeert deze. Het werkingsmechanisme hiervan wordt gemedieerd door cyclisch AMP en/of andere intracellulaire signaleringsroutes. Exenatide verhoogt de secretie van insuline door pancreatische β -cellen op een glucose-afhankelijke basis. Het onderdrukt de glucagonafgifte. Lagere glucagonconcentraties leiden tot verminderde hepatische glucoseafgifte. De normale glucagonrespons en andere hormonale reacties op hypoglykemie worden niet verminderd.
Bijzonderheden ^[2]	

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

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 β -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 β -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. Dit cluster van metabole afwijkingen wordt ook wel syndroom X of insulineresistentiesyndroom genoemd. 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 werden 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 verbeterde diagnose, demografische ontwikkelingen en een stijging van het aantal mensen met overgewicht.¹

Bij de behandeling van diabetes mellitus kan men met een optimale bloedglucoseregulatie complicaties op de korte termijn, zoals keto-acidose, voorkomen. De volgende streefwaarden worden hierbij gehanteerd: nuchtere glucose 4-7 mmol/l, glucose 2 uur postprandiaal <9 mmol/l, HbA1c <7%.²

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.³

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 glibenclamide) 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, alsmede stoppen met roken van veel groter belang.⁴

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

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. Bij monotherapie en maximale dosering is de verwachte afname van het HbA1c voor deze middelen ongeveer even groot: 1-2%. Gebruik van acarbose wordt niet aanbevolen vanwege de matige werkzaamheid en de bijwerkingen.

Alleen voor de sulfonylureumderivaten en metformine is een vermindering van langetermijncomplicaties aangetoond. De effectiviteit van pioglitazon lijkt slechts aangetoond voor een subgroep van patiënten met een cardiovasculaire aandoening en centrale obesitas. Bij gebruik treedt echter frequent oedeem op en is het risico van hartfalen vergroot. Vergelijkbaar onderzoek met rosiglitazon is nog niet afgerond, zodat geen uitspraak kan worden gedaan over een eventueel groepseffect.

Het volgende stappenplan wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn.

Stap 1: starten met metformine. *Stap 2:* Voeg een sulfonylureumderivaat 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.

Gebruik van thiazolidinedionen komt in aanmerking indien niet uitgekomen wordt met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. In combinatie met metformine met name bij overgewicht, in combinatie met sulfonylureumderivaten alleen bij intolerantie of contra-indicaties voor metformine. Gebruik van meer dan drie orale bloedglucoseverlagende middelen wordt vooralsnog afgeraden. Combinatie van thiazolidinedionen met insuline is gecontra-indiceerd, vanwege het verhoogde risico van hartfalen.

Thiazolidinedionen zijn inmiddels tevens geregistreerd voor orale triple therapie: in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat, met name bij overgewicht, indien hiermee onvoldoende glykemische controle wordt bereikt. De commissie heeft zich nog niet uitgesproken over deze geregistreerde indicatie.

NPH-insuline heeft de voorkeur boven het gebruik van insuline glargine of insuline detemir. Het gebruik van deze langwerkende insuline analoga dient te worden beperkt tot patiënten die ondanks adequate instelling op NPH-insuline problemen ondervinden van nachtelijke hypoglykemieën [Farmacotherapeutisch Kompas, 2007].

Exenatide is geregistreerd voor toepassing bij diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat, indien met maximaal verdraagbare doseringen van deze orale middelen geen adequate glykemische controle wordt bereikt. Vanwege de subcutane toediening van exenatide is het echter niet waarschijnlijk dat het zal worden toegepast indien niet wordt uitgekomen met metformine óf een sulfonylureumderivaat in monotherapie. Toepassing van exenatide komt in aanmerking indien niet wordt uitgekomen met de combinatie van metformine én een sulfonylureumderivaat.

Exenatide is overigens niet geregistreerd voor gebruik in combinatie met thiazolidinedionen.

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde komt de vergelijking met middellangwerkend NPH-insuline in aanmerking. NPH-insuline wordt immers eveneens subcutaan toegediend en ook pas ingezet indien niet wordt uitgekomen met maximaal verdraagbare doses van orale bloedglucoseverlagende middelen.

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 5 maart 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: exenatide,

incretin mimetics, GLP-1 receptor agonist, type 2 diabetes. Dit heeft geen aanvullende literatuurverwijzingen opgeleverd.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de mate van bloedglucoseregulatie.

Placebo-gecontroleerde onderzoeken

Exenatide verlaagde het HbA1c gehalte (primair eindpunt) en lichaamsgewicht significant bij patiënten die gedurende 30 weken werden behandeld in drie placebo-gecontroleerde onderzoeken, ongeacht of het werd toegevoegd aan metformine [DeFronzo 2005], een sulfonylureumderivaat [Buse 2004] of een combinatie van beide [Kendall 2005 (zie tabel 1)].^{5 6 7} De verlagingen van het HbA1c traden doorgaans 12 weken na start van de behandeling op, terwijl het effect op de HbA1c waarde de neiging had te verminderen tegen het eind van de studie (EPAR).

Het placebo-gecontroleerd onderzoek waarin exenatide is onderzocht in combinatie met een thiazolidinedion met of zonder metformine gedurende 16 weken wordt niet besproken in dit rapport, omdat exenatide in Europa niet is geregistreerd voor gebruik in combinatie met een thiazolidinedion [Zinman 2006, geaccepteerd voor publicatie].

Tabel 1. Gecombineerde resultaten placebo gecontroleerde onderzoeken (ITT populatie)⁵

	Placebo	Exenatide 5 microg 2x/dag	Exenatide 10 microg 2x/dag
N	483	480	483
Uitgangswaarde HbA1c (%)	8.48	8.42	8.45
Δ HbA1c (%) t.o.v. uitgangswaarde	-0.08	-0.59	-0.89
Deel van de patiënten (%) die een HbA1c bereikten < 7%	7.9	25.3	33.6
Van de patiënten (%) die een HbA1c bereikten < 7% (patiënten die onderzoek voltooiden)	10.0	29.6	38.5
Uitgangswaarde gewicht (kg)	99.26	97.10	98.11
Δ gewicht t.o.v. uitgangswaarde (kg)	-0.65	-1.41	-1.91

⁵ volgens 1b-tekst

Deelnemers uit de drie placebo-gecontroleerde onderzoeken die exenatide gebruikten, zijn gevolgd gedurende 82 weken of langer in een open vervolgstudie (82 weken ITT populatie: 551), [Blonde et al, 2006].⁸ De patiënten continueerden hun regime van metformine en/of sulfonylureumderivaat. Tevens kregen alle patiënten 5 microg exenatide tweemaal per dag, terwijl

na 4 weken de dosis werd verhoogd tot 10 microg tweemaal per dag. De daling in het HbA1c gehalte ten opzichte van de uitgangswaarde bleef tot week 82 gehandhaafd $-0.8 \pm 0.1\%$ (95%CI: -0.6 tot -0.9%). Na 82 weken was de daling van het lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde $-3.5 \pm 0,2$ kg (95%CI: -3.1 - 4.0 kg).

Inmiddels zijn ook de gecombineerde resultaten van de drie genoemde placebo-gecontroleerde onderzoeken over gebruik van exenatide gedurende 104 weken gepubliceerd [Buse 2007].⁹ Van de 974 patiënten die deelnamen aan de open vervolgstudie konden uiteindelijk de gegevens van 283 patiënten met twee jaar exenatidegebruik worden geanalyseerd. Na twee jaar exenatide gebruik trad er ten opzichte van de uitgangswaarden een significante daling van het HbA1c gehalte ($-1.1 \pm 0.1\%$; $p < 0.05$) en een verdere daling van het lichaamsgewicht (-4.7 ± 0.3 kg; $p < 0.001$) op.

Gezien bovenstaande publicatie van de gecombineerde resultaten van de open vervolgstudie van de drie genoemde placebogecontroleerde onderzoeken worden de publicaties van de vervolgstudies van de afzonderlijke placebogecontroleerde onderzoeken overigens niet beschreven in dit rapport [Ratner, 2006] [Riddle, 2006].^{10 11}

Direct vergelijkende onderzoeken

Tevens zijn twee vergelijkende, non-inferiority onderzoeken van exenatide ten opzichte van insuline gepubliceerd, in combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat [Heine 2005, Nauck 2007].^{12 13} Primair eindpunt van deze onderzoeken was de verandering van de HbA1c waarde (zie tabel 2).

In het onderzoek van Heine et al is exenatide vergeleken met insuline glargine gedurende 26 weken bij 551 patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende gereguleerd waren (HbA1c gehalte 7-10%), ondanks behandeling met de combinatie metformine en een sulfonyleureumderivaat in maximale dosering.

Patiënten werden gerandomiseerd tot gebruik van exenatide 10 microgram tweemaal per dag, of insuline glargine eenmaal per dag (gem. dagdosis: 24.9 IE, range: 4-95 IE), als toevoeging aan de orale medicatie.

De uitgangswaarde van het HbA1c gehalte was in beide groepen ca. 8.2%. Na 26 weken was de daling van het HbA1c gehalte in de exenatide groep niet inferieur aan die in de insuline glargine groep (verschil 0.017 [95%BI: -0.123 tot 0.157]). Met exenatide daalde de postprandiale bloedglucosewaarde meer dan met insuline glargine, terwijl insuline glargine de nuchtere bloedglucosewaarde sterker deed dalen ($p < 0.001$).

Slechts 21.6% in de insuline glargine groep en 8.6% in de exenatide groep bereikten de streefwaarde van de nuchtere bloedglucosewaarde van < 5.6 mmol/l.

Het lichaamsgewicht daalde in de exenatide groep en steeg in de insuline glargine groep (verschil -4.4 kg [95%BI: -4.6 tot -3.5 kg]).

Van de 551 deelnemers aan de studie stakten 19.4 % in de exenatide-arm en 9.7% in de insuline glargine arm het onderzoek; 9.5% van de exenatide gebruikers (vooral door klachten van het maagdarmkanaal [ca. 6.7%]) vergeleken met 0.7% in de insuline glargine groep stakten de behandeling vanwege de bijwerkingen.

In het onderzoek van Nauck et al is exenatide vergeleken met bifasische (mix 30/70) insuline aspart gedurende 52 weken bij 501 patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende gereguleerd waren ondanks behandeling met de combinatie metformine en een sulfonyleureumderivaat in maximale dosering.

Patiënten werden gerandomiseerd tot gebruik van exenatide 10 microgram tweemaal per dag of bifasisch insuline aspart tweemaal per dag (gem. dagdosis 24.4 IE, range 3-78 IE), als toevoeging aan de orale medicatie.

De uitgangswaarde van het HbA1c gehalte was 8.6% in zowel de exenatide als in de bifasische insuline aspart groep. Na 52 weken was de gemiddelde daling van het HbA1c gehalte in de exenatide arm niet inferieur aan die in de bifasische insuline aspart arm (verschil -0.15 [95%BI: -0.32 tot 0.01%]). Significant meer patiënten in de exenatide groep hadden een HbA1c ≤ 7 aan het eind van het onderzoek (exenatide 32% vs bifasische insuline aspart 24%; $p = 0.038$).

Zowel exenatide als bifasische insuline aspart verminderde het nuchtere bloedglucosegehalte ten opzichte van de uitgangswaarden ($p < 0.001$). Met exenatide werden grotere dalingen in het postprandiale bloedglucosegehalte waargenomen dan met bifasisch insuline aspart (verschil statistisch significant).

Het lichaamsgewicht daalde bij de met exenatide behandelde patiënten, terwijl het gewicht steeg bij de met insuline behandelde patiënten (verschil -5.4 [95%BI: -5.9 tot -5 kg]; $p < 0.001$). Van de 501 deelnemers aan de studie stakten 21.3% in de exenatide groep en 10.1% in de bifasische insuline aspart groep het onderzoek: in de exenatide groep voornamelijk in verband met de bijwerkingen, in de bifasische insuline aspart groep voornamelijk wegens protocol violation.

De resultaten van de vergelijkende onderzoeken met betrekking tot het primaire eindpunt werden zowel geanalyseerd in de intention-to-treat als in de per-protocol populatie. Bij beide analyse methodes was exenatide niet inferieur aan insuline in het verlagen van het HbA1c gehalte.

Tabel 2. Direct vergelijkende non-inferiority onderzoeken

Studie, duur	geneesmiddel	N	Δ t.o.v. uitgangswaarde		
			HbA1c (%)	Nuchtere glucose-waarde (mmol/l)	Lichaams-gewicht (kg)
Heine et al (26 weken) (ITT populatie)	Insuline glargine	260	-1.11	-2.9	1.8
	Exenatide 10 microg 2x/dag	275	-1.11	-1.4	-2.3
	Verschil exenatide insuline [95%BI]		0.017 [-0.123 tot 0.157]	1.5 [1.1 tot 1.9]	-4.1 [-4.6 tot -3.5]
Nauck et al (52 weken) (ITT populatie)	Bifasisch insuline aspart	248	-0.89 (±0.06)	-1.7 (±0.2)	2.9 (±0.2)
	Exenatide 10 microg 2x/dag	253	-1.04 (±0.07)	-1.8 (±0.2)	-2.5 (±0.2)
	Verschil exenatide -insuline [95%BI; p-waarde]		-0.15 [-0.32 tot 0.01; p=0.067]	-0.1 [-0.6 tot 0.4; p=0.689]	-5.4 [-5.9 tot -5.0; P<0.001]

Discussie:

De resultaten van de vervolgstudie van de drie placebogecontroleerde onderzoeken moeten met grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat meer dan 80% van de deelnemers de behandeling stakten vanwege administratieve redenen na week 52. Niet uitgesloten kan worden dat met name de deelnemers met een goede respons op de behandeling deelnamen aan de vervolgstudie.

In de vergelijkende onderzoeken is exenatide niet vergeleken met middellangwerkend NPH-insuline, de eerste keus indien orale therapie met bloedglucoseverlagende middelen faalt. Echter, de invloed op het HbA1c gehalte en de nuchtere bloedglucosewaarde is voor NPH-insuline en insuline-glargine vergelijkbaar (CFH-rapport 03/13). Op basis hiervan kan voor een oordeel over de invloed van exenatide op de glykemische instelling gebruik worden gemaakt van het gepubliceerde, vergelijkende onderzoek met insuline glargine. Gebruik van mix-insuline (mengsel van kort- en middellangwerkend insuline), zoals bifasisch insuline aspart, komt pas bij falen van een avonddosering middellangwerkend insuline in aanmerking.

In deze direct vergelijkende onderzoeken met insuline was exenatide niet inferieur aan insuline, gebaseerd op de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsgrens van 0.4%. Als kanttekeningen bij deze onderzoeken kan worden opgemerkt dat de studies een open opzet hebben en dat mogelijk niet is behandeld met insuline in maximale dosering. Een klein gedeelte van de patiënten die werden behandeld met insuline behaalden immers de streefwaarden voor het HbA1c gehalte aan het eind van het onderzoek. Dit speelt met name in het vergelijkend onderzoek met bifasische insuline aspart: in de insuline groep werd slechts een HbA1c daling van 0.86% bereikt, terwijl slechts 8.5% een HbA1c waarde < 6.5% bereikte.

De daling van het gewicht die optreedt bij behandeling met exenatide is consistent in alle gepubliceerde onderzoeken. De duur van deze onderzoeken is echter beperkt. De daling is bij personen met een normaal lichaamsgewicht minder dan die met een hogere BMI. Bij patiënten zonder gewichts­daling werd wel een reductie van het HbA1c gehalte gezien, deze was echter lager dan die bij degenen die afvielen.

De uitval van patiënten is in de vergelijkende onderzoeken in de exenatide groep hoger dan in de insuline groep, hetgeen de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.

Conclusie:

De werkzaamheid van exenatide voor wat betreft het verlagen van de HbA1c waarde is niet inferieur aan die van insuline glargine of bifasische insuline aspart in twee direkt vergelijkende onderzoeken (max. duur 1 jaar) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 waarbij geen voldoende glykemische controle wordt verkregen met maximaal verdraagbare doseringen van metformine plus een sulfonylureumderivaat. Insuline glargine verlaagde het nuchtere bloedglucosegehalte significant meer dan exenatide. Twijfel bestaat of de instelling met insulinen optimaal was in de vergelijkende onderzoeken. Met exenatide treedt in tegenstelling tot met gebruik van insuline gewichts­daling op.

4.b. Effectiviteit

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

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

Voor de subcutane toegediende insuline is aangetoond dat deze met name het optreden van de microvasculaire complicaties kan verminderen.

Conclusie: Voor exenatide is de effectiviteit in tegenstelling tot voor insuline niet aangetoond.

4.c. Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van exenatide zijn misselijkheid, braken en hypoglykemie.

Misselijkheid is dosisafhankelijk en treedt met name op bij de start van de behandeling (bij ca. 50%), bij voortgezet gebruik neemt de frequentie en ernst af. Een afname in het lichaamsgewicht werd geconstateerd bij patiënten behandeld met exenatide onafhankelijk van het optreden van misselijkheid hoewel de afname groter was dan in de groep met misselijkheid (gemiddelde afname 2,4 kg versus 1,7 kg) in de lange termijn ongecontroleerde onderzoeken tot en met 52 weken. (EPAR)

In het onderzoek van Heine et al traden maag­darmklachten vaker op bij gebruik van exenatide dan van insuline glargine, namelijk misselijkheid (57.1 vs 8.6%), braken (17.4 vs 3.7%) en diarree (8.5 vs 3%). In het onderzoek van Nauck et al waren de meest voorkomende bijwerkingen met exenatide eveneens misselijkheid (33%; 3.5% staakte vanwege deze bijwerking) en braken (15%).

Hypoglykemie (>10%) treedt vooral in combinatie met sulfonylureumderivaten op. In het onderzoek van Nauck et al verlaagde 33% van de exenatide gebruikers en 5% van de bifasische insuline aspart groep de dosering van het sulfonylureumderivaat in verband met het optreden van hypoglykemie.

De frequentie van optreden van hypoglykemie was in het onderzoek van Nauck et al vergelijkbaar in beide onderzoeksarmen (exenatide vs bifasisch insuline aspart: 4.7 ± 0.7 vs 5.6 ± 0.7 gebeurtenissen/patiëntjaar). Er was geen verschil in optreden van nachtelijke hypoglykemieën (0.6 ± 0.2 vs 1.1 ± 0.2 gebeurtenissen/patiëntjaar). Ernstige hypoglykemie werd door de behandelaars niet vastgesteld.

In het onderzoek van Heine et al was het optreden van symptomatische hypoglykemie vergelijkbaar (exenatide vs insuline glargine: 7.3 vs 6.3 gebeurtenissen/patiëntjaar, verschil 1.1 [95%BI: -1.3 tot 3.4 gebeurtenissen/patiëntjaar]). Wel traden in de exenatide groep tijdens de nacht minder hypoglykemieën op (0.9 vs 2.4; verschil -1.6 gebeurtenissen/patiëntjaar [95%BI: -2.3 tot -0.9]), terwijl overdag juist meer hypoglykemieën optraden (6.6 vs 3.9, verschil 2.7 gebeurtenissen/patiëntjaar [95%BI: 0.4 tot 4.9]) dan bij de insuline glargine gebruikers.

Hypoglykemie was in deze vergelijkende onderzoeken met insuline gedefinieerd als optreden van symptomen van hypoglykemie of een bloedglucosespiegel < 3.4 mmol/l (met of zonder symptomen) tijdens zelfcontrole.

Er zijn enige aanwijzingen dat bij leeftijd > 65 jaar een verhoogde incidentie van hypoglykemie optreedt, dit geldt eveneens voor nierfunctiestoornissen. Weinig ouderen > 75 jaar zijn met exenatide behandeld (36 volgens de EPAR).

Bij ca. 45% treden anti-exenatide antilichamen op: dit leidde niet tot een verschil in bijwerkingen, mogelijk wel in een verschil in werkzaamheid (EPAR). In de placebo gecontroleerde onderzoeken was voor de groep patiënten (38%) die lage titers van antilichamen tegen exenatide ontwikkelden, de HbA1c waarde over het algemeen vergelijkbaar met die bij degenen zonder antilichamen tegen exenatide. Circa de helft van de groep patiënten (6%) met hogere titers had geen duidelijke glykemische respons op exenatide en de andere helft had een glykemische respons die overeenkwam met die van patiënten zonder antilichamen. In de vergelijkende onderzoeken met insulinen werd een vergelijkbare werkzaamheid waargenomen bij met exenatide behandelde patiënten ongeacht de titers van antilichamen.

Van de uitgevoerde onderzoeken met exenatide staakte 9% van de patiënten met exenatide, 1% van de patiënten met insuline en 3% van de met placebo behandelde patiënten het onderzoek in verband met bijwerkingen (EPAR). In totaal staakte ca. 6% van de patiënten die werden behandeld met exenatide de behandeling vanwege bijwerkingen van het maagdarmkanaal (voornamelijk misselijkheid).

Discussie:

Gerealiseerd dient te worden dat de veiligheidsgegevens zijn gebaseerd op een gemiddelde maximale blootstelling aan exenatide van 1 jaar (EPAR). Gezien het chronische karakter van diabetes mellitus is dit niet lang.

Conclusie:

Bij gebruik van exenatide staan klachten van het maagdarmkanaal (misselijkheid en braken) op de voorgrond, met name bij het begin van de behandeling. Ca. 9% staakt het gebruik van exenatide in verband met de bijwerkingen.

4.d. Kwaliteit van leven

In het onderzoek van Heine et al is tevens als secundair eindpunt de kwaliteit van leven gemeten met vijf patiënt-gerapporteerde vragenlijsten, waaronder twee algemene (Vitality Scale of the SF-36, the EuroQol EQ-5D) en drie ziektespecifieke vragenlijsten (The Diabetes Symptom checklist-Revised (DSC-R), the Treatment Flexibility Scale (TFS), de Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)). De resultaten hiervan zijn apart gepubliceerd.¹⁴

Zowel toevoeging van exenatide als van insuline glargine aan de behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen resulteerde na 30 weken in verbeteringen in aspecten van kwaliteit van leven (per protocol analyse). Er werden in beide behandelingsgroepen statistisch significante verbeteringen gemeten in tevredenheid met de behandeling in het algemeen, gemeten met de DTSQ satisfaction score ($p < 0.0001$ voor beide behandelingsgroepen). Tevens gold dat voor de vitaliteit, gemeten met de SF-36 Vitality subscale ($p = 0.005$ voor exenatide en $p < 0.04$ voor insuline glargine). De verschillen waren echter klein.

Conclusie:

De verbeteringen in de kwaliteit van leven indien exenatide wordt toegevoegd aan de orale medicatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 lijken in een open onderzoek, op korte termijn vergelijkbaar met die van toevoeging van langwerkend insuline.

4.e. Ervaring

in de Verenigde Staten is exenatide sinds juni 2005 beschikbaar. Volgens opgave van de fabrikant is exenatide inmiddels meer dan drie miljoen keer voorgeschreven. In enkele landen in de Europese Unie, waaronder Duitsland, is het middel inmiddels ook op de markt. Het is korter dan 3 jaar op de markt.

Discussie: De ervaring met de diverse insulinen varieert van beperkt (bijvoorbeeld de langwerkende insuline-analoga) tot ruim (NPH insuline).

Conclusie: De ervaring met exenatide is beperkt.

4.f. Toepasbaarheid

Gebruik van exenatide wordt niet aanbevolen in de volgende situaties: ziekten van het maagdarmkanaal, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min.), diabetes mellitus type 1, diabetische keto-acidose en diabetes mellitus type 2, indien insulinetoepassing is aangewezen ten gevolge van disfunctie van β -cellen. Voor NPH-insuline gelden deze beperkingen niet; insuline glargine wordt eveneens niet aanbevolen bij diabetische keto-acidose.

De klinische ervaring voor exenatide is beperkt bij matige nierinsufficiëntie, bij een BMI \leq 25 en bij ouderen > 75 jaar. Bij lichte nierinsufficiëntie neemt in combinatie met een sulfonylureumderivaat het risico van hypoglykemie verder toe. Ervaring met exenatide ontbreekt bij kinderen en adolescenten <18 jaar.

Voor insuline NPH is de klinische ervaring niet beperkt voor de aangegeven groepen; voor insuline glargine geldt dat bij gestoorde leverfunctie en matige tot ernstige nierinsufficiëntie de effectiviteit en veiligheid niet is vastgesteld.

Intraveneuze of intramusculaire injectie van exenatide wordt niet aanbevolen. Insuline glargine en NPH insuline mogen niet intraveneus worden toegediend.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van middelen met smalle therapeutische breedte of met middelen die zorgvuldige klinische controle vereisen, omdat exenatide de mate en snelheid van oraal toegediende geneesmiddelen kan verminderen. Geneesmiddelen die voor de werkzaamheid afhankelijk zijn van drempelconcentraties zoals antibiotica en anticonceptiva dienen 1 uur vóór de exanatinide-injectie te worden toegediend. Maagsapresistente tabletten die bestanddelen bevatten die gevoelig zijn voor degradatie in de maag, zoals protonpompremmers, dienen tenminste 1 uur vóór of meer dan 4 uur na injectie met exanatinide te worden ingenomen. Bij combinatie met statines rekening houden met mogelijke veranderingen in LDL- of totaal cholesterol. Bij behandeling met cumarinederivaten dient de INR te worden gecontroleerd bij aanvang en dosisverhoging van de behandeling met exenatide.

Gelijktijdig gebruik van exenatide met insuline, derivaten van D-fenylalanine, meglitiniden of α -glucosidaseremmers is niet onderzocht. Er is een beperkte ervaring met de combinatie met thiazolidinedionen.

Verschillende middelen kunnen de insuline behoefte verlagen of verhogen.

Exenatide kan vanwege het ontbreken van voldoende gegevens niet worden toegepast tijdens zwangerschap of lactatie. Bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken. Insulinen kunnen voor zover bekend veilig worden toegepast tijdens zwangerschap en lactatie. Met insuline glargine ontbreken gegevens over een veilige toepassing.

Indien niet wordt uitgekomen met de toevoeging van exenatide aan de combinatie metformine plus een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering, komt altijd gebruik van insuline in aanmerking.

Conclusie: De toepasbaarheid van exenatide is minder breed dan die van (NPH-)insuline.

4.g. Gebruiksgemak

Exenatide wordt tweemaal per dag subcutaan toegediend, binnen 60 minuten voorafgaand aan de ochtend- en avondmaaltijd (of de twee hoofdmaaltijden, met daartussen een interval van ca. \geq 6 uur). Bij vergeten van een injectie kan de behandeling met de volgende geplande dosis worden voortgezet.

De dosering van exenatide hoeft niet dagelijks aangepast te worden op basis van zelfcontrole van bloedglucosewaarden. Het zelf meten van de bloedglucose kan overigens wel nodig zijn om de dosering van het sulfonylureumderivaat aan te passen, om het risico van hypoglykemie te verlagen.

Overigens wordt de eerste maand van de behandeling gestart met een lagere dosis (5 microg 2x/dag) om de verdraagbaarheid te vergroten. Bij matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min.) en bij ouderen >70 jaar dient de dosisverhoging van 5 naar 10 microg voorzichtig te worden uitgevoerd.

Bij gebruik van insuline kan de patiënt door zelfcontrole de insulinedosering zo nodig aanpassen. De patiënt krijgt hiervoor uitleg en instructie over het gebruik van de bloedglucosemeter, strips, streefwaarden en diabetesdagboek. Afhankelijk van de motivatie en de mogelijkheden past de patiënt de dosering zelf aan, aan de hand van een schema óf na consultatie van de verpleegkundige of huisarts.

In principe wordt in het huidige behandelingschema bij falen van maximaal haalbare of maximaal toegestane dosis van twee verschillende soorten orale bloedglucoseverlagende middelen gestart met toevoeging van een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline. De instelling hierop is gebaseerd op de nuchtere glucoseconcentratie; dagcurves zijn niet nodig. Dit schema leidt tot een relatief geringe gewichtstoename en weinig hypoglykemieën.

Na het bereiken van de streefwaarden kan met minder frequente (zelf)controles worden volstaan.¹⁵

Conclusie: Ten opzichte van insuline heeft exenatide het voordeel dat zelfcontrole voor het aanpassen van de dosering in het algemeen niet nodig is. Overigens is de controle bij toevoeging van een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline en bij het bereiken van de streefwaarden beperkt.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering	Kosten (€) per maand
exenatide	1 voorgevulde pen (60 doseringen á 10 microg)	10 microg tweemaal per dag (=standaarddosis)	96.20 euro
Insuline, isofaan (Humuline NPH)	Patroon 300 IE = 3 ml W.w.sp. 300 IE = 3 ml	40 IE (=DDD)	25.11 euro (patroon) 27.60 euro (w.w.sp.)
Insuline glargine (Lantus)	Patroon 300 IE = 3 ml W.w.sp. 300 IE = 3 ml	40 IE (=DDD)	44.82 euro (patroon) 47.05 euro (w.w.sp.)

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van exenatide

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde ten opzichten van de insulinen voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of sulfonylureumderivaten bij patiënten waarbij geen afdoende glykemische controle wordt bereikt met maximaal verdraagbare doseringen van deze orale behandelingen. Exenatide geeft ten opzichten van insuline namelijk een verbeterde postprandiale glucose controle, een consistente, klinisch relevante afname in lichaamsgewicht, en een vergelijkbare glykemische controle (o.b.v. verandering van HbA1c waarde en het bereiken van de streefwaarden). Daarnaast is het optreden van hypoglykemie vergelijkbaar met gebruik van de insulinen, terwijl er een beduidend lagere incidentie van nachtelijke hypoglykemieën wordt gezien. Tenslotte is exenatide volgens de fabrikant breed toepasbaar: bij het merendeel van de patiënten met diabetes mellitus type 2 kan het evenals insuline worden ingezet. Daarnaast heeft exenatide ten opzichte van de insulinen een voordeel in gebruiksgemak vanwege het ontbreken van de noodzaak tot dosistitratie en dagelijkse bloedglucose zelfcontrole.

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

Geconcludeerd kan worden dat de werkzaamheid van exenatide voor wat betreft het verlagen van de HbA1c waarde niet inferieur is aan die van insuline glargine of bifasische insuline aspart in twee direct vergelijkende onderzoeken (max. duur 1 jaar) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 waarbij geen voldoende glykemische controle wordt verkregen met maximaal verdraagbare doseringen van metformine plus een sulfonylureumderivaat. Insuline glargine verlaagde het nuchter glucosegehalte statistisch significant meer dan exenatide. 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.¹⁶

De daling van het lichaamsgewicht met ca. 2 kg, die optreedt bij behandeling met exenatide als toevoeging aan maximaal verdraagbare doses van metformine plus een sulfonylureumderivaat, is consistent in alle gepubliceerde onderzoeken. Hoe het lichaamsgewicht zich op de langere termijn ontwikkelt met exenatide is onbekend. Gebruik van insuline geeft als potentieel nadeel juist gewichtstoename. Overigens valt de gewichtstoename mee (ca. 2 kg), indien een avonddosering middellangwerkend insuline wordt toegevoegd aan de orale medicatie (metformine + sulfonylureumderivaat). De grootste gewichtstoename treedt op bij patiënten met een slechte glykemische controle bij de start van de insulinetherapie en met een goede respons op de behandeling.¹⁷ Lang geleden is exogeen insuline beschouwd als een risicofactor voor hart- en vaatziekten. In een meta-analyse en in de UKPDS is deze veronderstelling niet bevestigd.¹⁸

Het is niet definitief aangetoond dat exenatide beduidend minder nachtelijke hypoglykemieën geeft dan insuline glargine. In het vergelijkende onderzoeken met insuline glargine werd insuline glargine voor het slapen gaan toegediend, terwijl toediening in de ochtend de incidentie van nachtelijke hypoglykemieën vermindert.¹⁹ In het vergelijkend onderzoek met bifasische insuline aspart kwam geen verschil in nachtelijke hypoglykemieën naar voren.

De toepasbaarheid van exenatide bij diabetes mellitus type 2 is minder breed dan die van (NPH-)insuline (zie rubriek 4f).

Ten opzichte van insuline heeft exenatide het voordeel dat zelfcontrole voor het aanpassen van de dosering in het algemeen niet nodig is. Het zelf meten van de bloedglucose kan overigens wel nodig zijn om de dosering van het sulfonylureumderivaat aan te passen, om het risico van hypoglykemie te verlagen. Overigens is de controle bij toevoeging van een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline en bij het bereiken van de streefwaarden beperkt.

Diabetes mellitus type 2 is een progressieve ziekte. Wanneer de ziekte voortschrijdt, ontwikkelt zich het zogenaamde secundair falen. Dit is het gevolg van progressief verlies van de bèta-cel en een verergering van de insulineresistentie door de voortdurend te hoge bloedsuikerniveaus, alsmede van mogelijke ontwikkeling van therapieresistentie voor de orale middelen. Nieuwe therapieën met andere werkingsmechanismen kunnen van belang zijn om een adequate glykemische controle te kunnen behouden over langere tijd.

7. CFH-advies

Bij patiënten die niet uitkomen met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering blijft de voorkeur uitgaan naar toevoeging van insuline boven die van exenatide. Het mogelijke voordeel van de gewichtsdaling die optreedt bij gebruik van exenatide, 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. Dit is een beperking gezien het chronische karakter van de aandoening. Daarnaast staakt ca. 9% van de patiënten de behandeling met exenatide in verband met de bijwerkingen (m.n. misselijkheid en braken).

8. Literatuur

-

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 augustus 2007.

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

¹ RIVM, 2005, www.rivm.nl

² Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.

³ NDF Richtlijn Medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling diabetes mellitus type 2. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Amersfoort 2004.

⁴ 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.

⁵ DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(5): 1092-100.

⁶ Buse JB, Henry RR, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27 (11): 2628-35.

⁷ Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005;28(5):1083-91.

⁸ Blonde L, Klein EJ, Han J et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2006;8:436-47.

⁹ Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. Clinical Therapeutics 2007;29(1):139-53.

¹⁰ Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism 2006;8:419-28.

¹¹ Riddle MC, Henry RR, Poon TH et al. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulfonylureas with or without metformin. Diabetes Metab Res Rev 2006;22:483-91.

¹² Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. Ann Intern Med 2005;143:559-69.

¹³ Nauck MA, Duran S, Kim D et al. A comparison of twice daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologica 2007;50:259-67.

¹⁴ Boye KS, Matza LS, Oglesby A et al. Patient-reported outcomes in a trial of exenatide and insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes. Health and Quality of Life Outcomes 2006; 4: 80

¹⁵ Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.

¹⁶ NDF Richtlijn Medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling diabetes mellitus type 2. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Amersfoort 2004.

¹⁷ Yke-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. Diab Care 2001;24(4):758-67.

¹⁸ Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM et al. Insulin and risk of cardiovascular disease : a meta-analysis. Circulation 1998;97:969-1001.

¹⁹ Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2003;138:952-9.

Kostenconsequentieraming van opname van exenatide (Byetta®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Exenatide is een incretine-mimeticum met insulineafgifte verhogende en glucagonafgifte verlagende werking. Het middel is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat, indien met maximaal verdraagbare doseringen van deze orale middelen geen adequate glykemische controle wordt bereikt. Het betreft hier een geneesmiddel met een nieuw werkingsmechanisme dat door middel van injectie dient te worden toegediend. Gegeven de geregistreeerde indicatie en het feit dat het hier een subcutane toediening betreft worden in deze kostenconsequentieraming de kosten van het gebruik van exenatide vergeleken met de kosten van het gebruik van middellangwerkend NPH-insuline¹.

2. Uitgangspunten

Aantallen patiënten

Op basis van Pharmo-gegevens wordt aangenomen dat er jaarlijks circa 5600 diabetes mellitus type 2 patiënten zijn die starten met insulinebehandeling. Deze schatting is gebaseerd op een retrospectieve cohortstudie waarbij op basis van prescriptiegegevens van patiënten die gedurende 1998 en 2006 startten met behandeling met een oraal bloedglucoseverlagend middel bepaald is welk percentage patiënten overstapte op behandeling met insuline. Uit deze analyse over een periode van 8,5 jaar blijkt dat er jaarlijks circa 5.280 diabetes mellitus type 2 patiënten zijn die met insuliner therapie starten.

Deze ramingmethodiek is echter grof en bij de validiteit ervan kunnen de nodige vraagtekens worden gezet. Zo wordt bijvoorbeeld gesteld dat incidente insulinegebruikers in het cohort pas meegeteld worden als nieuwe gebruiker indien deze minimaal een jaar vervolgd konden worden na de start van de insuliner therapie. De analyseperiode duurde van begin 1998 tot half 2006. Incidente gebruikers na half 2005 kunnen dus niet in de analyse zijn betrokken, dit terwijl bij de berekening van het aantal incidente insulinegebruikers per jaar wel gerekend wordt met de gehele analyseperiode van 8,5 jaar. Ook bij de wijze waarop de resultaten van de cohortstudie worden geëxtrapoleerd naar de gehele Nederlandse bevolking kunnen de nodige vraagtekens worden gezet aangezien hier simpelweg vermenigvuldigd is met 8 zonder rekening te houden met populatiekarakteristieken, in- en uitstroom en dergelijke.

De fabrikant stelt verder dat de 45% van de incidente patiënten die overstappen op monotherapie met insuline en daarbij geen orale bloedglucoseverlagende medicatie meer gebruiken niet meegenomen moeten worden als potentiële exenatide gebruikers. Een onderbouwing hiervoor wordt niet gegeven maar is waarschijnlijk gelegen in het feit dat exenatide is geregistreerd als behandeling in combinatie met orale bloedglucoseverlagende medicatie. In de meest recente NHG-standaard wordt aanbevolen om bij diabetes mellitus type 2 patiënten waarbij onvoldoende glykemische controle wordt bereikt met orale bloedglucoseverlagende medicatie alleen, te starten met eenmaal daags NPH-insuline in combinatie met orale bloedglucose verlagende medicatie,. Daarom zijn in deze kostenconsequentieraming dan ook alle incidente insulinegebruikers als potentiële exenatide-gebruikers meegenomen.

Volgens de NHG-standaard Diabetes Mellitus type 2 komt jaarlijks 5 tot 10% van de patiënten met diabetes mellitus type 2 in aanmerking voor behandeling met insuline. Uitgaande van 420.000 gebruikers van metformine en/of een sulfonyleureumderivaat (niet in combinatie met insuline) komt dit neer op circa 21.000 tot 42.000 nieuwe insulinegebruikers per jaar. Dit aantal lijkt echter aan de hoge kant aangezien er in totaal 'slechts' 221.000 gebruikers van insuline zijn waarvan er circa 75.000 diabetes mellitus type I patiënten zijn. In deze raming wordt rekening gehouden met een groter aantal incidentie insulinegebruikers door als maximale schatting het aantal door Pharmo bepaalde patiënten te verdubbelen. Deze 11.000 gebruikers vormen dan ongeveer de helft van de schatting uit de NHG-standaard. In deze raming wordt er dus van uitgegaan dat er jaarlijks tussen de 5600 en 11.000 incidentie diabetes mellitus type 2 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met insuline of exenatide.

De fabrikant verwacht dat in jaar 1 20%, in jaar 2 40% en uiteindelijk jaarlijks 60% van de nieuwe patiënten met exenatide behandeld zal gaan worden in plaats van met insuline. Gegeven de onzekerheid over de precieze plaats van dit middel in de behandeling van diabetes mellitus type 2, is het schatten van het potentiële gebruik moeilijk. In deze raming is dan ook uitgegaan van de raming van de fabrikant waarbij tevens een bandbreedte van 33% is aangehouden. Dit resulteert in onderstaande schatting van het aantal in aanmerking komende patiënten gedurende de vijf jaar na het eventueel opnemen van exenatide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Hierbij is gecorrigeerd voor 20% (schatting fabrikant) uitval gedurende het eerste jaar behandeling met exenatide. De kosten van dit halve jaar behandelen zijn in deze analyse verder niet meegenomen hetgeen leidt tot een onderschatting van de kosten van behandeling met exenatide.

De fabrikant gaat in zijn analyse uit van een analyseperiode van drie jaar. Aangezien na deze drie jaar nog geen stabiele situatie is ontstaan aangezien pas in jaar drie de maximale 'substitutiepercentages' worden bereikt, is in deze analyse uitgegaan van een periode van vijf jaar. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat de patiëntenaantallen ook na deze vijf jaar nog verder kunnen stijgen aangezien er elk jaar nieuwe patiënten bij komen en het hier in principe chronische therapie betreft. Op een nog niet nader te specificeren moment zullen het aantal patiënten dat de behandeling staakt in verhouding zijn met het aantal patiënten dat behandeling met exenatide start. Gezien de chroniciteit van de aandoening is het niet ondenkbaar dat dit evenwicht pas na langer dan vijf jaar bereikt wordt. Gegevens over de gemiddelde therapieduur met exenatide ontbreken echter.

Bovenstaande uitgangspunten resulteren in onderstaande schatting van het aantal potentiële gebruikers van exenatide. Hierbij zijn de exenatide-gebruikers die de behandeling staken buiten de analyse gehouden.

Jaar (min. percentage substitutie – max. percentage substitutie)	Lage raming (n=5.280/jaar)		Hoge raming (n=11.000/jaar)	
	Minimale substitutie	Maximale substitutie	Minimale substitutie	Maximale substitutie
1 (13 – 27%)	563	1.126	1.173	2.347
2 (27 – 53%)	1.690	3.379	3.520	7.040
3 (40 – 80%)	3.379	6.758	7.040	14.080
4 (40 – 80%)	5.171	10.342	8.832	17.664
5 (40 – 80%)	6.963	13.926	10.624	21.248

Uit bovenstaande tabel blijkt dat het potentiële aantal gebruikers op basis van bovenstaande uitgangspunten tussen de 7000 en 21.000 zal bedragen, vijf jaar na eventuele opname van exenatide in het GVS.

Kosten van gebruik

Exenatide dient tweemaal daags te worden toegediend in een dosis van 10 µg per toediening. De apotheekinkoopprijs van exenatide bedraagt € 96,20 per voorgevulde pen met 60 doseringen voor 30 dagen. Wanneer uitgegaan wordt van 1 voorschrift per 3 maanden bedragen de totale kosten voor exenatide € 1220,69 per patiënt per jaar (incl. claw-back, receptregelvergoeding en BTW).

Op basis van gegevens van Pharmo gaat de fabrikant uit van een toenemende dosering insuline nadat gestart is met deze behandeling. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in patiënten die, in combinatie met orale bloedglucoseverlagende medicatie, starten met één soort insuline en patiënten die starten met meerdere soorten insuline. Zoals eerder vermeld worden door de fabrikant de patiënten die op monotherapie met insuline starten verder buiten beschouwing gelaten. De fabrikant houdt echter geen rekening met een waarschijnlijke vermindering in het gebruik van orale medicatie in het geval van behandeling met meer dan één soort insuline. Hierdoor worden de kosten van deze therapie overschat. Ook wordt uit de met exenatide uitgevoerde studies nog niet duidelijk of met exenatide ook op langere termijn de glykemische instelling gehandhaafd blijft.

Om een heldere vergelijking van de kosten van exenatide en insulinetherapie te kunnen maken wordt in deze kostenconsequentieraming uitgegaan van de kosten van de aanbevolen behandeling uit de NHG-standaard, namelijk een avonddosering van middellangwerkende NPH-insuline, toegevoegd aan de bestaande behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen.

Door de fabrikant is gewezen op het feit dat in de praktijk de richtlijn niet altijd wordt gevolgd. In plaats van behandeling met NPH-insuline wordt ook gestart met andere typen insulinen. Hierdoor worden de kosten van behandeling met insuline in deze raming iets onderschat. Deze onderschatting is beperkt in het geval dat in plaats van met NPH-insuline behandeld wordt met snelwerkende of combinatieproducten van middellangwerkende en snelwerkende insulinen doordat de prijsverschillen tussen deze preparaten slechts beperkt zijn. In het geval dat behandeld wordt met langwerkend insuline is er sprake van een grotere overschatting van de meerkosten van exenatide aangezien behandeling met langwerkend insuline circa 70% meer kost dan behandeling met NPH-insuline. In welke mate langwerkende therapie geïnitieerd wordt bij startende gebruikers is niet precies bekend, de fabrikant schat dat dit in circa 10% van de gevallen voorkomt.

In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een gemiddelde van 1 DDD (40 IU) insuline per dag, praktisch overeenkomend met het insulinegebruik zoals werd waargenomen in de Pharmo-analyse in de eerste 12 maanden na start van de insulinetherapie. Deze 12 maanden komen overeen met de duur van de langstlopende direct vergelijkende studie met exenatide.

Het meest voorgeschreven middellang werkend insuline is Insulatard®. De apotheekinkoopprijs van dit middel bedraagt € 34,32 per 5 flacons met 3 ml 100IE/ml insuline³. Dit komt neer op € 0,92 per dag. De totale kosten voor één jaar behandelen met middellangwerkende insuline bedragen € 351,29 (uitgaande van 4 voorschriften per jaar, inclusief claw-back, receptregelvergoeding en BTW).

Behandeling met exenatide is hiermee bijna 3,5 maal duurder dan behandeling met middellang werkend insuline. De meerkosten van behandeling met exenatide bedragen gemiddeld per patiënt per jaar € 869,41,-

De fabrikant claimt een besparing op het gebruik van bloedglucose meetstrips. Deze besparing is echter onvoldoende onderbouwd. Afgezien van een verhoogd gebruik van deze strips bij het instellen van de initiële avonddosering van het middellang werkend insuline is het vervolgens niet nodig om een verhoogde meetfrequentie aan te houden. De besparing is daarom op zijn hoogst beperkt en is verder buiten deze analyse gehouden. Dit vormt slechts een lichte overschatting van de kosten van behandeling met exenatide.

3. Kostenconsequentieraming

In onderstaande tabellen staan de kostenconsequenties weergegeven, gebaseerd op de aantallen patiënten zoals die in tabel 1 zijn gepresenteerd. In tabel 2 staan de kosten van behandeling met insuline weergegeven, in tabel 3 de kosten van behandeling met exenatide. In tabel 4 staan vervolgens de meerkosten van behandeling met exenatide weergegeven.

Tabel 2: Overzicht totale kosten voor behandeling met middellang werkend insuline. (1 = 1 miljoen euro)				
Jaar	Lage raming (n=5.280/jaar)		Hoge raming (n=11.000/jaar)	
	Minimale substitutie	Maximale substitutie	Minimale substitutie	Maximale substitutie
1	0,2	0,4	0,4	0,8
2	0,6	1,2	1,2	2,5
3	1,2	2,4	2,5	4,9
4	1,8	3,6	3,1	6,2
5	2,4	4,9	3,7	7,5

Tabel 3: Overzicht totale kosten voor behandeling met exenatide. (1 = 1 miljoen euro)				
Jaar	Lage raming (n=5.280/jaar)		Hoge raming (n=11.000/jaar)	
	Minimale substitutie	Maximale substitutie	Minimale substitutie	Maximale substitutie
1	0,7	1,4	1,4	2,9
2	2,1	4,1	4,3	8,6
3	4,1	8,2	8,6	17,2
4	6,3	12,6	10,8	21,6
5	8,5	17,0	13,0	25,9

Tabel 4 Totale meerkosten van behandeling met exenatide. (1 = 1 miljoen euro)				
Jaar	Lage raming (n=5.280/jaar)		Hoge raming (n=11.000/jaar)	
	Minimale substitutie	Maximale substitutie	Minimale substitutie	Maximale substitutie
1	0,5	1,0	1,0	2,0
2	1,5	2,9	3,1	6,1
3	2,9	5,9	6,1	12,2
4	4,5	9,0	7,7	15,4
5	6,1	12,1	9,2	18,5

Opname van exenatide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem leidt tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Afhankelijk van het aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling in aanmerking komt en het percentage patiënten dat vervolgens met een behandeling met exenatide start zijn de minimale meerkosten 6,1 miljoen euro, vijf jaar na eventuele opname van exenatide in het GVS. Uitgangspunt daarbij is dat er 5280 potentiële patiënten per jaar zijn en dat er in jaar 1, 2 en 3 en volgende respectievelijk 14, 27 en 40% van deze nieuwe patiënten met exenatide behandeld gaan worden. De maximale meerkosten zijn 18,5 miljoen euro, vijf jaar na eventuele opname van exenatide in het GVS. Uitgangspunt daarbij is dat er 11.000 potentiële patiënten per jaar zijn en in jaar 1, 2 en 3 en volgende respectievelijk 27, 53 en 80% van deze nieuwe patiënten met exenatide behandeld gaan worden.

4. Conclusies

Een behandeling met exenatide kost gemiddeld € 1220,69 per patiënt per jaar. Dat is bijna 3,5 maal meer dan behandeling met een middellang werkend insuline. Gebruik van exenatide gaat hiermee gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa € 869,- per patiënt per jaar. Hoeveel patiënten er jaarlijks precies in aanmerking komen voor behandeling met exenatide is moeilijk te voorspellen. In deze kostenconsequentieraming wordt dan ook een ruime marge aangehouden en wordt gerekend met minimaal 5.280 nieuwe potentiële patiënten per jaar en maximaal 11.000.

Ook het percentage potentiële patiënten dat daadwerkelijk met exenatide zal worden gaan behandeld is moeilijk te voorspellen aangezien er nog relatief weinig bekend is over de voor- en nadelen van dit middel. Om recht te doen aan deze onzekerheid is het percentage patiënten dat met exenatide behandeld gaat worden gevarieerd.

In de meest minimale schatting resulteert opname van exenatide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem in 8,5 miljoen euro aan totale kosten ten laste van het farmaciebudget, waarvan 6,1 miljoen euro meerkosten. In de maximale variant bedragen de totale kosten aan exenatide 25,9 miljoen euro, waarvan 18,5 aan meerkosten. De kosten van exenatide gebruik door patiënten die vanwege bijwerkingen met de behandeling stoppen zijn niet in deze kostenconsequentieraming meegenomen. Waarschijnlijk worden de meerkosten van exenatide iets overschat aangezien in de praktijk in plaats van met NPH-insuline oog behandeld wordt met het duurdere langwerkende insuline.

5. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport exenatide (Byetta®), Diemen. College voor zorgverzekeringen 2007
2. NHG-standaard Diabetes Mellitus type 2, Tweede herziening Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Gouds-waard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, Heine RJ, Van Ballegooie E, Verduijn MM, Bouma M. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.
3. G-standaard maart 2007, Z-index.