

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

Uw brief van
7 juli 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2862683

Datum
23 maart 2009

Ons kenmerk
PAK/29008832

Behandeld door
mw dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Herbeoordeling
exenatide (Byetta®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 juli 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een herbeoordeling over het middel Byetta® (exenatide), een subcutane injectie voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. Dit naar aanleiding van het verzoek van de fabrikant om dit middel op te nemen in het te verzekeren pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze herbeoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/08 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van Byetta® (exenatide) in het te verzekeren pakket vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel exenatide aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Byetta® op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. Tevens is het CVZ van mening dat nadere voorwaarden nodig zijn om de inzet van dit middel te beperken tot die gevallen waarbij een therapeutische meerwaarde is aangetoond.

Achtergrond informatie

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 begint men met orale bloedglucoseverlagende middelen indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn. De CFH adviseert metformine als eerste keus bij de medicamenteuze behandeling (stap 1). Bij onvoldoende resultaten kan een kortwerkend sulfonylureumderivaat worden toegevoegd (stap 2). Het gebruik van insuline komt in aanmerking indien de bloedglucosewaarden niet adequaat kunnen worden gereguleerd met de orale middelen (stap 3 en 4).

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.

Bij de eerste beoordeling (d.d. 22 oktober 2007) heeft het CVZ u geadviseerd om exenatide niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Byetta® niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Deze eerste beoordeling van exenatide uit 2007 heeft betrekking op de totale groep mensen met diabetes mellitus type 2 die niet kunnen uitkomen met de combinatiebehandeling van metformine en een sulfonylureumderivaat.

Bij de herbeoordeling die nu voorligt, heeft de fabrikant de claim ingeperkt tot de subgroep van obese patiënten met diabetes mellitus type 2. In eerste instantie gaat het om mensen met een Body Mass Index (BMI) van ≥ 30 kg/m². Mocht de CFH op basis van de nieuw aangeleverde gegevens nog steeds van mening zijn dat er geen therapeutische meerwaarde is van exenatide ten opzichte van de vergelijkende behandeling, dan verzoekt de fabrikant om een oordeel bij de subgroep met een BMI ≥ 35 kg/m².

Uitkomsten CFH beoordeling

Reeds bij de eerste beoordeling in 2007 heeft de CFH geconcludeerd dat exenatide niet onderling vervangbaar is met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Byetta® 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.

Exenatide heeft een therapeutische meerwaarde boven toevoeging van insuline NPH voor de nacht bij zeer obese (BMI ≥ 35 kg/m²) patiënten met diabetes mellitus type 2, die

- onvoldoende gereguleerd zijn met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering én
- bij wie het verlagen van het lichaamsgewicht ondanks begeleiding bij het dieet en stimuleren van de lichaamsbeweging een probleem vormt.

De doelmatigheid van deze toepassing van exenatide is voldoende onderbouwd.

Opname van exenatide in het GVS voor deze kleine subgroep gaat gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. In de minimale schatting worden de meerkosten geschat op 0,9 miljoen euro (totale kosten aan exenatide 1,5 miljoen euro). In de maximale variant bedragen de meerkosten 2,5 miljoen euro (totale kosten aan exenatide 4,4 miljoen euro).

Reactie belanghebbende partijen

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

Het voorstel van het CVZ om exenatide onder voorwaarden in het te verzekeren pakket op te nemen wordt breed gedragen door de belanghebbende partijen.

De Nederlandse Obesitas Vereniging, het Nederlandse Huisartsen Genootschap en de fabrikant Eli Lilly Nederland BV zijn het eens met de voorgestelde formulering van de nadere voorwaarden.

De Nederlandse Diabetes Federatie stelt voor om de aanspraak te verbreden tot de groep patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m². Zorgverzekeraars Nederland stelt juist voor om deze te versmallen. Daarnaast is ZN van mening dat het controleren van de BMI als onderdeel van de vergoedingsvoorwaarden niet uitvoerbaar is.

Overwegingen CVZ:

- Bij de eerste beoordeling in 2007 adviseerde het CVZ om exenatide niet op te nemen in het GVS. Toevoeging van exenatide heeft bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van insuline bij de totale groep patiënten die niet kan uitkomen met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen.
- De CFH is nu tot de conclusie gekomen dat exenatide wel een therapeutische meerwaarde heeft boven toevoeging van insuline NPH voor de nacht bij een beperkte

subgroep, namelijk zeer obese patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m² bij wie het verlagen van het lichaamsgewicht ondanks begeleiding bij het dieet en stimuleren van de lichaamsbeweging een probleem vormt. Het CVZ gaat er van uit dat deze zeer obese groep (met een BMI ≥ 35 kg/m²) al veelvuldig bezig is met het verlagen van hun lichaamsgewicht via dieet en lichaamsbeweging. Naar de mening van het CVZ voegt een extra criterium niets toe aan de bijlage 2 voorwaarden. Een afkappunt via de BMI zal voldoende zijn voor de vergoedingsvoorwaarden.

- Zorgverzekeraars Nederland is van mening dat de BMI als onderdeel van de vergoedingsvoorwaarde niet uitvoerbaar is zonder aan te geven wat precies de onderliggende beperkingen zijn. Volgens het CVZ kan de BMI gemakkelijk worden berekend uit de lengte en het gewicht van de verzekerde: BMI= gewicht in kg/(lengte in m)². Deze gegevens zijn niet moeilijker te verkrijgen dan de andere criteria van de voorwaarden, zoals de diagnose en het gebruik van andere antidiabetische middelen.
- Verder mist Zorgverzekeraars Nederland de plaatsbepaling van exenatide in relatie tot andere bloedsuikerverlagende middelen zoals de thiazolidinedionen en vindt de vergoedingsvoorwaarden van exenatide daarom te breed. De CFH is van mening dat exenatide op basis van de subcutane toediening een alternatief is voor toediening van insuline NPH voor de nacht, bij onvoldoende resultaat van een maximale dosering van de twee orale bloedglucoseverlagende middelen. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde is exenatide daarom vergeleken met insuline NPH voor de nacht. Volgens de CFH is een plaatsbepaling van exenatide ten opzichte van de thiazolidinedionen niet aan de orde. ZN geeft niet aan waarom de formulering van de nadere voorwaarden te breed zou zijn. Zonder motivering of onderbouwing van deze stelling ziet het CVZ geen reden om de aanspraak op exenatide te versmallen.
- Aan de andere kant stelt de Nederlandse Diabetes Federatie juist voor een ruimer vergoedingsvoorwaarde te handhaven, namelijk voor mensen met een BMI ≥ 30 kg/m². De CFH is echter niet tot conclusie gekomen dat exenatide een therapeutische meerwaarde heeft boven insuline NPH voor de nacht bij de groep met een BMI ≥ 30 kg/m². Hierbij heeft de commissie meegewogen dat voor exenatide geen gegevens beschikbaar zijn, waarin een positieve invloed op micro- en macrovasculaire complicaties is aangetoond. Voor de subcutane toegediende insuline voor de nacht is aangetoond dat het ondanks een (beperkte) gewichtstoename met name de microvasculaire complicaties kan verminderen. Het CVZ ziet geen reden de vergoedingsvoorwaarden hiermee te verbreden.
- Bij de medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2 is metformine en een sulfonylureumderivaat de standaardbehandeling. Exenatide dient pas ingezet te worden nadat deze standaardbehandeling ontoereikend is gebleken. Dit is overeenkomstig de geregistreerde indicatie van exenatide.
- Het belangrijkste doel bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 is het bereiken van de streefwaarden van het HbA1c gehalte, omdat een relatie tussen daling van deze waarde en de vermindering van met name microvasculaire complicaties is aangetoond. Gegevens over een gunstige invloed op harde eindpunten (micro- en macrovasculaire complicaties) zijn niet beschikbaar bij exenatide, dit in tegenstelling tot de vergelijkende behandeling van insuline.
- Bij de bepaling van de therapeutische waarde heeft de CFH met name overwogen het effect van de behandeling van exenatide in vergelijking met insuline NPH op de HbA1c alsook op het gewicht. Eerder is geconcludeerd dat de glykemische controle (op basis van het HbA1c gehalte) voor exenatide op kortere termijn niet inferieur is aan insuline bij de subgroep van patiënten die niet uitkomt met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. Overigens zal het bij hogere uitgangswaarden moeilijker zijn om door toevoeging van exenatide de streefwaarden te bereiken. Met exenatide (5-10 microgram 2 maal per dag subcutaan toegediend) worden maximale dalingen van het HbA1c gehalte van 0,5-1% bereikt, met insuline kunnen dalingen van 1,5-3,5% worden bereikt.
- Met gebruik van exenatide treedt een gemiddelde gewichtsdaling op van circa 5 kg in klinisch onderzoek met een vervolgduur van maximaal 3 jaar. Insulinegebruik doet het lichaamsgewicht daarentegen juist toenemen (met ± 2 kg).
- Gewichtsreductie heeft een positieve invloed op diverse risicofactoren van hart- en vaatziekten. Of gewichtsreductie ook daadwerkelijk leidt tot een afname van hart- en vaatziekten is nog niet aangetoond in klinische onderzoeken. Wel is de associatie

tussen gewichtsverlies en een verlaging van de totale sterfte waargenomen bij patiënten met overgewicht en diabetes mellitus (zie CFH-rapport). De met exenatide bereikte gewichtsreductie kan van voordeel zijn bij obese patiënten met diabetes mellitus type 2 die ondanks begeleiding bij het dieet en het stimuleren van lichaamsbeweging niet voldoende afvallen.

Op basis van het oordeel van de CFH, na het horen van belanghebbende partijen en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ u exenatide (Byetta®) op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem via plaatsing van dit middel op bijlage 1B en 2 van de Regeling zorgverzekering. De nadere voorwaarden kunnen als volgt worden geformuleerd:

58 exenatide

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een BMI ≥ 35 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/08

exenatide (Byetta®), herbeoordeling

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 januari 2009

Uitgave

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

Volgnummer

28046606

Afdeling

Pakket

Auteur

M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 7978892

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1. Inleiding
1	2. Aanleiding
1	3. Motivatie herbeoordeling
2	4. Uitgangspunten herbeoordeling
2	5. Beschouwing therapeutische waarde
9	6. Conclusie therapeutische waardebeoordeling
11	7. Plaatsbepaling binnen GVS
11	8. Kostenconsequentieraming
11	9. Beoordeling doelmatigheid
12	10. Eindconclusie
12	11. Literatuur

Bijlagen

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 juli 2008
2. Farmaco-economisch rapport exenatide
3. Kostenconsequentieraming exenatide

1. Inleiding

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

De eerste beoordeling van exenatide door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) vond plaats in oktober 2007 (CFH-rapport 07/31 exenatide). De CFH was van oordeel dat toevoeging van exenatide bij de behandeling van diabetes type 2 geen therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van insuline NPH voor de subgroep die niet uitkomt met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. Op basis van het CVZ-advies heeft de minister op 20 december 2007 besloten exenatide niet op te nemen in het GVS.

2. Aanleiding

De fabrikant heeft een verzoek ingediend tot herbeoordeling van exenatide in het GVS. De fabrikant baseert het verzoek op nieuwe gegevens die een ander licht kunnen werpen op de vorig jaar binnen de CFH gevoerde discussie.

De fabrikant verzoekt de minister exenatide op basis van de nieuwe gegevens op te nemen op bijlage 1B voor de subpopulatie van obese (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²) diabetes type 2 patiënten, bij wie geen adequate glykemische controle kan worden bereikt met de combinatie van metformine én een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering.

3. Motivatie herbeoordeling

De fabrikant motiveert zijn aanvraag als volgt: exenatide vormt een waardevolle toevoeging bij de integrale aanpak van diabetes type 2: In tegenstelling tot insuline werkt exenatide óók op cardiovasculaire risicofactoren door zijn progressieve gewichtsafname, ontvetting in de lever en verbetering van het lipidenprofiel.

De fabrikant heeft een dossier ingediend met nieuwe publicaties over exenatide. De additionele gegevens betreffen

- Een additionele analyse van het direkt vergelijkende onderzoek met insuline glargine bij obese subgroepen (niet gepubliceerd)
- Niet gepubliceerde Nederlandse gegevens omtrent relatie Body Mass Index (BMI) en insuline dosering (ZODIAC studie)
- Gepubliceerd vergelijkend onderzoek met insuline glargine (Barnett et al, 2007)
- Publicatie van lange termijn gegevens gebruik exenatide (Klonoff et al, 2008)
- Aanvullende farmaco-economische analyse
- Nieuwe kostenconsequentieraming

Mocht de CFH op basis van de nieuwe gegevens nog steeds van mening zijn dat er geen therapeutische meerwaarde is van

exenatide ten opzichte van insuline NPH voor de obese ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) subgroep van diabetes type 2 patiënten dan verzoekt de fabrikant om in dat geval een oordeel te geven over de therapeutische meerwaarde van exenatide bij ernstig obese ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) diabetes type 2 patiënten, bij wie geen adequate glykemische controle kan worden bereikt met de combinatie van metformine én een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering.

4. Uitgangspunten herbeoordeling

Al eerder is geconcludeerd dat exenatide in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B, omdat het niet clusterbaar is met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel door een verschil in indicatiegebied en in klinisch relevante eigenschappen (CFH-rapport exenatide 07/31). In dat rapport wordt geconcludeerd dat toevoeging van exenatide bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 geen therapeutische meerwaarde heeft 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.

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

Op basis van het CVZ-advies heeft de minister besloten exantide niet op te nemen in het GVS.

Beoordeeld zal moeten worden of de nieuwe gegevens zoals die zijn aangeleverd door de fabrikant de therapeutische meerwaarde van exenatide ten opzichte van de standaardbehandeling (NPH insuline voor de nacht) onderbouwen bij de subgroep van obese ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), dan wel ernstig obese ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) diabetes mellitus type 2 patiënten.

Een literatuuronderzoek werd op 21 juli 2008 uitgevoerd met de databases van de Medline en Cochrane. Gezocht werd naar RCT's en commentaren met de zoektermen 'exenatide' en 'type 2 diabetes'. Er werden geen aanvullende klinische studies gevonden naast de studies die de fabrikant in zijn dossier heeft opgenomen.

5. Beschouwing therapeutische waarde

Hieronder volgt een beoordeling van de additionele gegevens die de fabrikant heeft aangeleverd om de therapeutische meerwaarde te onderbouwen.

Analyse van het direct vergelijkende onderzoek met insuline glargine bij obese subgroepen (niet gepubliceerd)

Op basis van het gepubliceerde vergelijkende onderzoek (exenatide vs insuline glargine, vervolgdur 6 maanden) van Heine et al van (zie beschrijving in het farmacotherapeutisch

rapport van exenatide) is door de fabrikant een aanvullende analyse uitgevoerd bij de hoog-risico groepen met obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) en ernstige obesitas ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$). De fabrikant concludeert op basis van deze analyse dat de uitkomsten van een gelijke werkzaamheid, een gunstiger effect op het gewicht en een lagere incidentie van nachtelijke hypoglykemieën ten opzichte van insuline, niet afhankelijk zijn van de gekozen subpopulatie op basis van het BMI.

Discussie: In het EPAR van exenatide staat eveneens vermeld dat er geen statistisch significante interactie werd waargenomen tussen de uitgangswaarde van de BMI (<30 of ≥ 30) en de verandering in het HbA1c gehalte. Wel werd in de langerdurende placebogecontroleerde onderzoeken een grotere reductie (niet significant) van het HbA1c gehalte gezien in de subgroepen met een BMI <30 . In het open onderzoek van Klonoff et al, waarin patiënten tenminste 3 jaar behandeld werden met exenatide, werd eveneens geen verschil gezien in de reductie van het HbA1c gehalte tussen de groepen patiënten met een BMI ≥ 30 of <30 [5].

De analyse-uitkomst dat exenatide ook bij (zeer) obese patiënten een gunstiger effect heeft op het lichaamsgewicht dan insuline glargine wordt onderbouwd door het onderzoek van Klonoff et al. In dit onderzoek trad in de groep patiënten met een uitgangswaarde van het BMI $<30 \text{ kg/m}^2$ een gewichtsdeling van $3.9 \pm 0.7 \text{ kg}$ op, in de groep met een BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ van $5.8 \pm 0.5 \text{ kg}$ (beide $p < 0.0001$) bij tenminste 3 jaar exenatide gebruik.

Al eerder is op basis van het onderzoek van Heine et al geconcludeerd (farmacotherapeutisch rapport exenatide) dat niet is aangetoond dat exenatide minder nachtelijke hypoglykemieën geeft dan insuline glargine.

Conclusie: Er zijn geen aanwijzingen dat de uitgangswaarde van de BMI invloed heeft op de mate van reductie van het HbA1c gehalte of van het lichaamsgewicht die met exenatide kan worden bereikt.

Niet gepubliceerde Nederlandse gegevens omtrent relatie BMI en insuline dosering (ZODIAC studie)

De ZODIAC studie (Zwolle Outpatient Diabetes Project Integrating Available Care) is een langdurige cross-sectionele, prospectieve studie met betrekking tot de behandeling van een grote groep diabetes type 2 patiënten ($n=7875$). De fabrikant heeft in het dossier op vertrouwelijke basis, via de hoofdonderzoeker van deze studie, nog niet eerder gepubliceerde gegevens opgenomen over de body-mass-index (BMI) in relatie tot de dagelijkse insulinedosering voor een cohort van 896 patiënten. De gemiddelde dagdosering insuline nam toe van ca 36 tot 69 IE, bij een toenemende BMI categorie van BMI <25 naar BMI $>35 \text{ kg/m}^2$. De fabrikant merkt op dat deze resultaten onderstrepen dat gebruik van insuline een verdere toename van het lichaamsgewicht (cq lichaamsvetmassa) induceert, waardoor er behoefte is aan steeds hogere insulinedoseringen. Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel die in stand wordt gehouden door de insulinebehandeling zelf.

Discussie: Probleem bij de interpretatie van deze niet gepubliceerde gegevens is dat niet valt uit te maken hoe lang de geïncludeerde patiënten bekend waren met diabetes

mellitus type 2 per BMI categorie. Het is immers bekend dat bij het voortschrijden van de ziekte een progressief verlies van de bèta-cel optreedt waardoor steeds hogere doseringen insuline nodig zullen zijn om de glykemische streefwaarden te bereiken. Daarnaast ontbreken gegevens over eventueel gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen naast de insuline.

De resultaten van een gepubliceerde cross-sectionele evaluatie van de ZODIAC studie (ZODIAC-5) bij 6850 patiënten (gem. BMI: 29.6 ± 5.1 kg/m², gem. HbA1c gehalte $6.8 \pm 1.0\%$) met diabetes mellitus type 2 ondersteunen overigens het concept van bèta-cel falen als de primaire determinant voor de chronische progressie van diabetes mellitus type 2, terwijl een verslechtering op basis van gewichtsgelateerde insulineresistentie niet wordt onderbouwd [2]. De gemiddelde BMI nam in deze evaluatie niet toe met de duur van de ziekte, terwijl de patiënten wel aangewezen waren op een steeds meer intensieve behandeling in de loop van de tijd (als maat voor bèta-cel falen).

In het onderzoek van Yki-Jarvinen et al (vervolgduur 1 jaar) werd met name de rol van het lichaamsgewicht op de uitkomsten op langere termijn van de behandeling met insuline in combinatietherapie versus insuline monotherapie onderzocht [3]. De body mass index bleek de belangrijkste voorspeller voor een vermindering van de glykemische controle. Na 1 jaar was het HbA1c gehalte driemaal sterker gedaald in de groep met een gemiddelde BMI < 28.2 kg/m² (niet-obese patiënten) dan in de groep met een hogere gemiddelde BMI (resp. $-1.7 \pm 0.2\%$; en $-0.5 \pm 0.2\%$; verschil $p < 0.01$). Bij de niet-obese patiënten was de gewichtstoename groter indien werd behandeld met insuline als monotherapie (5.1 ± 0.6 kg; $p < 0.05$) dan in de groep die werd behandeld met insuline in combinatietherapie (3.5 ± 0.6 kg). Bij de obese patiënten was de toename van het gewicht onafhankelijk van het therapie-regime (insuline monotherapie: 4.4 ± 1.1 kg; insuline in combinatietherapie: 4.4 ± 1.0 kg). Bij obese patiënten trad geen grotere toename van het lichaamsgewicht op dan bij de niet-obese patiënten. De gemiddelde dagelijkse dosis insuline per kilogram lichaamsgewicht was vergelijkbaar bij de obese en niet-obese patiënten. De insuline dosis die nodig is om een goede glykemische controle te verkrijgen varieert overigens sterk. In dit onderzoek varieerde de individuele avonddosis NPH insuline, die werd toegevoegd aan de behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen, van 8 tot 99 IE.

De onderzoekers concluderen dat obesitas een slechte respons op behandeling met insuline voorspelt, waarschijnlijk door een grotere insulineresistentie, met name wanneer niet voldoende hoge doseringen worden toegepast. In dit kader is zelfcontrole van belang om een goede instelling te verkrijgen. Hiermee kan sneller aanpassing van de dosering op basis van de bloedglucosewaarden worden verkregen.

Conclusie: De gegevens duiden erop dat bij obese patiënten met diabetes mellitus type 2, hogere doses insuline nodig zijn om een voldoende glykemische controle te verkrijgen dan bij niet-obese patiënten. Niet is aangetoond dat de gewichtstoename bij deze patiëntengroep daardoor hoger is dan bij niet-obese patiënten.

Nieuwe publicatie met betrekking tot het optreden van hypoglykemie (GWAO studie)

In de GWAO cross-over studie (vervolgduur 16 weken, open opzet, n=138) wordt een vergelijking gemaakt van de werkzaamheid en veiligheid van exenatide versus insuline glargine bij patiënten met diabetes mellitus type 2 waarbij geen afdoende glykemische controle werd bereikt met metformine (55.1% van de patiënten) of een sulfonylureumderivaat (44.9%) alléén [4].

De bereikte daling van het HbA1c gehalte was vergelijkbaar tussen exenatide en insuline glargine. De incidentie van hypoglykemie was 14.7% in de met exenatide behandelde patiënten en 25.2% in de met insuline glargine behandelde patiënten (p=NS). De resultaten laten een lager risico op hypoglykemie van exenatide versus insuline glargine zien in de tevens met metformine behandelde arm (2.6 vs 17.4%; p=0.010) en geen verschil in episodes van hypoglykemieën tussen exenatide en insuline glargine in de met sulfonylureumderivaten behandelde patiënten (30 vs 34.5%).

Discussie: De fabrikant onderkent dat dit onderzoek niet overeenkomt met de subpopulatie waarbij geen adequate glykemische controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van de combinatie van metformine én een sulfonylureumderivaat. De fabrikant acht deze gegevens echter relevant voor een beter begrip van het optreden van hypoglykemie bij behandeling met exenatide.

De interpretatie van de gegevens met betrekking tot het optreden van hypoglykemieën is moeilijk. Tijdens behandeling met insuline glargine mocht de dosering van het sulfonylureumderivaat niet worden aangepast, tijdens gebruik van exenatide was dit wel toegestaan. Daarnaast ontbreken gegevens over het tijdstip van toedienen van het insuline glargine. De gehanteerde definitie van lichte tot matige hypoglykemie kan leiden tot vertekening, omdat het niet vereist was om een dergelijke episode te onderbouwen met een glucosespiegel.

Overigens is in het farmacotherapeutisch rapport van exenatide eerder geconcludeerd dat hypoglykemie (>10%) met name optreedt indien exenatide wordt gecombineerd met sulfonylureumderivaten. Tevens werd vastgesteld dat in het vergelijkend onderzoek niet is aangetoond dat exenatide minder nachtelijke hypoglykemieën geeft dan insuline glargine. Insuline glargine werd namelijk voor de nacht toegediend, terwijl toediening in de ochtend het optreden van nachtelijke hypoglykemieën vermindert. In de registratietekst van exenatide wordt inmiddels expliciet aangegeven in de rubriek bijwerkingen dat de incidentie van de bijwerking hypoglykemie vergelijkbaar was in de vergelijkende onderzoeken van exenatide met insuline, indien deze middelen werden toegevoegd aan de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat [16].

Conclusie: De resultaten onderschrijven dat hypoglykemieën bij gebruik van exenatide met name optreden bij combinatie met een sulfonylureumderivaat. Een verminderd optreden van hypoglykemieën van exenatide ten opzichte van insuline glargine bij diabetes type 2 patiënten, bij wie geen adequate

glykemische controle kan worden bereikt met de combinatie van metformine én een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering, is met dit onderzoek niet aangetoond.

Lange termijn gegevens gebruik exenatide (Klonoff et al, 2008)

Inmiddels zijn er aanvullende langetermijn gegevens (≥ 3 jaar) beschikbaar over exenatide [5]. Patiënten uit drie placebogecontroleerde onderzoeken ($n=527$; DeFronzo 2005, Buse 2004, Kendall 2005) konden op vrijwillige basis deelnemen aan een open vervolgonderzoek. Overigens zijn de resultaten van deze vervolgstudie na 82 weken (Blonde 2006) en 104 weken (Buse 2007) al eerder gepubliceerd en worden beschreven in het farmacotherapeutisch rapport van exenatide.

Inmiddels hebben 217 patiënten minimaal 3 jaar exenatide gebruikt (uitgangswaarden: $HbA1c=8.2\pm 0.1\%$, $BMI=ca. 33.5\pm 5.3 \text{ kg/m}^2$). Na 3 jaar exenatide gebruik was ten opzichte van de uitgangswaarden de reductie van het $HbA1c$ gehalte $-1.0\pm 0.1\%$ ($p<0.0001$) en daalde het lichaamsgewicht met $5.3\pm 0.4\text{kg}$ ($p<0.0001$). In de subgroep met $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ daalde het gewicht met $5.8\pm 0.5\text{kg}$ ($p<0.0001$), in de subgroep met $BMI <30 \text{ kg/m}^2$ met $3.9\pm 0.7\text{kg}$ ($p<0.0001$). Daarnaast daalden de triglyceriden, totaal en LDL-cholesterol spiegels, alsmede de leverenzymen ALAT en ASAT. Het HDL-cholesterol nam toe. De patiënten continueerden het gebruik van metformine en/of een sulfonylureumderivaat (geen specifieke details hierover vermeld).

De meest voorkomende bijwerking in dit onderzoek was lichte tot matige misselijkheid (59%), waarbij 5% van de intention-to-treat (ITT) populatie om deze reden het gebruik van exenatide staakte. Verder werden frequent hypoglykemie (40%, waarvan slechts eenmaal een episode van ernstige hypoglykemie) en bovenste luchtweginfectie (36%) gemeld.

Discussie: Probleem bij de interpretatie van deze gegevens is dat het een open onderzoek betrof waaraan patiënten op vrijwillige basis konden deelnemen. Het ligt voor de hand dat met name de patiënten die goed reageren op de behandeling met exenatide aan de open vervolgonderzoeken deelnamen. Uit klinisch onderzoek kwam naar voren dat ca. 8% het gebruik van exenatide staakt in verband met de bijwerkingen. De hierboven gepresenteerde gegevens betreffen een per protocol analyse; voor de ITT populatie werd een vergelijkbare trend waargenomen (reductie $HbA1c -0.6\pm 0.1\%$, gewichts daling: $-3.9\pm 0.2\text{kg}$; significantieniveau niet vermeld). Overigens gebruikte 41% ACE-remmers, 38% cholesterolsyntheseremmers en 39% acetylsalicylzuur bij de start van de open vervolgstudie. Dit maakt dat geen conclusies kunnen worden getrokken op de invloed van exenatide op de cardiovasculaire risicofactoren (zoals lipidenspiegels, bloeddruk) in dit onderzoek.

Er kwamen in dit onderzoek geen nieuwe, negatieve aspecten ten aanzien van de veiligheid van exenatide naar voren.

Conclusie: Op basis van dit onderzoek kan alleen worden geconcludeerd dat met behulp van exenatide gedurende langere tijd een reductie van het $HbA1c$ gehalte en een vermindering van het lichaamsgewicht kan worden bereikt bij

althans een deel van de patiënten met diabetes mellitus type 2 die geen adequate glykemische controle kunnen bereiken met metformine en/of een sulfonylureumderivaat.

Langetermijn gegevens hebben geen nieuwe veiligheidsaspecten aan de orde gebracht. Gegevens over een gunstige invloed op harde eindpunten (micro- en macrovasculaire complicaties) zijn, in tegenstelling tot voor insuline, metformine en de sulfonylureumderivaten, niet beschikbaar voor exenatide. De ervaring met exenatide is inmiddels voldoende, met de overige hierboven genoemde middelen ruim.

Overige overwegingen

Behandeldoel diabetes mellitus type 2

Het belangrijkste doel bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 is het bereiken van de streefwaarden van het HbA1c gehalte, omdat een relatie tussen daling van deze waarde en de vermindering van met name microvasculaire complicaties is aangetoond. Eerder is geconcludeerd dat de glykemische controle (o.b.v. het HbA1c gehalte) voor exenatide op kortere termijn niet inferieur is aan insuline bij de subgroep van patiënten die niet uitkomt met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. Overigens zal het bij hogere uitgangswaarden moeilijker zijn om door toevoeging van exenatide de streefwaarden te bereiken. Met exenatide (5-10 microg s.c. 2x/dag) worden maximale dalingen van het HbA1c gehalte van 0.5-1% bereikt, met insuline kunnen dalingen van 1.5-3.5% worden bereikt [9]

Gezien het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2, richt de behandeling zich daarnaast op de aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, hypertensie en dyslipidemie [13]. Aan vrijwel alle patiënten met diabetes mellitus type 2 wordt behandeling met een statine geadviseerd. Bij niet-rokende vrouwen tot 60 jaar en niet-rokende mannen tot 50 jaar bij wie de diabetes korter dan tien jaar bestaat, met een goede glykemische instelling (HbA1c <7%), een goede bloeddruk en geen albuminurie, is het risico op hart- en vaatziekten relatief laag en daarmee de indicatie voor een statine minder stringent. Daarnaast vormt het bevorderen van lichaamsbeweging en een blijvende reductie van het lichaamsgewicht met 5-10% bij patiënten met overgewicht een belangrijk streven. [7].

Gewichtsreductie

Gewichtsreductie heeft een positieve invloed op diverse risicofactoren van hart- en vaatziekten. Of gewichtsreductie ook daadwerkelijk leidt tot een afname van hart- en vaatziekten is nog niet aangetoond in klinische onderzoeken. Wel is de associatie tussen gewichtsverlies en een verlaging van de totale sterfte (RR=0,72; BI 0,63-0,82) waargenomen bij 4970 patiënten met overgewicht en diabetes mellitus [15]. In de CBO richtlijn Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen wordt gesteld dat bij iedereen met obesitas (BMI \geq 30 kg/m²) een behandeling gericht op gewichtsreductie is geïndiceerd [14]. Voor matige gewichtsreductie (tot 10 kg) lijkt de combinatie van

caloriebeperking (600-800/dag minder dan nodig), gedragstherapie en meer lichaamsbeweging het meest succesvol. Bij aanzienlijke obesitas is een grotere gewichtsreductie (waarschijnlijk meer dan 15 kg) nodig om de perifere insulinegevoeligheid te verbeteren. Het is aangetoond dat met zeer laagcalorische dieten (VLCD) meer gewichtsverlies kan worden bereikt dan met een energiebeperkt dieet, maar 50% stopt binnen 1 jaar [14]. In het LUMC is onderzoek gedaan met zeer laagcalorische dieten (VLCD) bij 22 obese patiënten met diabetes mellitus type 2 die behandeld werden met insuline. Met dit dieet werd een aanzienlijke gewichtsreductie bereikt gedurende langere tijd (12.2 kg, tot 1,5 jaar na 30 dagen dieet), terwijl met name de hoeveelheden benodigde insuline daalden [6]. Bariatrische chirurgie is een effectief alternatief, maar gaat met meer complicaties gepaard.

Exenatide zal gezien de geregistreerde indicatie, evenals insuline, ingezet worden indien het niet langer lukt om met orale middelen een optimale instelling te verkrijgen. Toevoeging van exenatide aan maximale doseringen van metformine en een sulfonylureumderivaat leidt tot een gewichtsafname in tegenstelling tot een gewichtstoename bij toevoeging van insuline. Dit kan een voordeel zijn bij patiënten met obesitas, waarbij het verlagen van het lichaamsgewicht ondanks begeleiding bij het dieet en stimuleren van de lichaamsbeweging een probleem vormt. Met exenatide werd in direkt vergelijkend onderzoek (duur 1 jaar) met insuline een daling van het lichaamsgewicht van 0.9 tot 2.8 kg bereikt (Nauck et al, Heine et al). In een open vervolgstudie, van drie placebo-gecontroleerde onderzoeken, waaraan patiënten op vrijwillige basis deelnamen, werd in een interimanalyse na minimaal 3 jaar exenatidegebruik een gemiddelde gewichtsafname van 5.3 ± 0.4 kg (95%BI: -6.0 tot -4.5) bereikt. Er zijn aanwijzingen dat, indien een avonddosis langwerkend insuline wordt gecombineerd met metformine de gebruikelijke gewichtstoename van 3-4 kg niet optreedt, terwijl het risico van hypoglykemische episodes relatief beperkt is [12, 14]. Het is niet aangetoond dat de gewichtsafname die optreedt bij toevoeging van exenatide aan maximale doseringen metformine plus een sulfonylureumderivaat uiteindelijk leidt tot een afname van de morbiditeit en mortaliteit.

Melding zeldzame bijwerkingen

Inmiddels is het optreden van pancreatitis bij het gebruik van exenatide gemeld [11, 12]. Op basis van spontane meldingen is het percentage optreden in mei 2008 geschat op 0.3 gevallen per 1000 patiëntjaren (Periodic Safety Update Report). Tevens zijn er zeldzame, spontaan gemelde voorvallen van een veranderde nierfunctie geweest, waaronder acuut nierfalen, waarbij soms hemodialyse nodig was. Inmiddels zijn in de SPC tekst van exenatide per januari 2008 waarschuwingen hiervoor opgenomen.

Buitenlandse richtlijnen

De NICE merkt in de clinical guideline Type 2 diabetes (mei 2008) het volgende over exenatide op [8]. Het gebruik dient alleen te worden overwogen indien aan alle volgende criteria wordt voldaan:

- BMI >35 kg/m²,
- specifieke problemen van psychologische, biochemische of fysieke aard, samenhangend met het hoge lichaamsgewicht,
- inadequate glykemische controle (HbA1c gehalte ≥7.5%) met de conventionele orale bloedglucoseverlagende middelen (metformine + sulfonylureumderivaat),
- gebruik van andere dure medicatie aan de orde zoals thiazolidinedionen of insuline injecties.

Het gebruik van exenatide dient verder alleen te worden gecontinueerd in geval van het optreden en aanblijven van een positieve metabole respons (minimaal 1% reductie van het HbA1c gehalte na 6 maanden en een gewichtsverlies van minimaal 5% na 1 jaar).

De Amerikaanse en Europese Diabetes Association (ADA/EASD) hebben recent de gezamenlijke richtlijn voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 aangepast [9]. Eerste keus bij de behandeling vormt metformine in combinatie met een aanpassing van de levensstijl (voeding, beweging). Bij voortschrijden van de ziekte worden de volgende additionele middelen aangeraden: insuline, of sulfonylureumderivaten. Initiëren of intensiveren van insulinebehandeling heeft de voorkeur boven toevoeging van een derde oraal middel, vanwege de effectiviteit en de kosten. Exenatide heeft in geselecteerde gevallen een plaats, namelijk indien hypoglykemieën problemen opleveren in relatie tot de werkzaamheden óf indien het streven naar gewichtsverlaging een belangrijke overweging is en het HbA1c gehalte dicht bij de streefwaarde ligt (<8%).

Gebruiksgegevens

Exenatide is sinds juni 2005 in de Verenigde Staten beschikbaar. Volgens gebruiksgegevens van de fabrikant is exenatide tussen juni 2005 en 1 februari 2008 inmiddels 4 miljoen keer voorgeschreven aan ruim 700.000 patiënten. Concluderend kan worden gesteld dat de ervaring met exenatide inmiddels voldoende is.

6. Conclusie therapeutische waardebeoordeling

Naast een scherpe glykemische instelling vormen het opsporen en behandelen van andere risicofactoren zoals bijvoorbeeld hypertensie en vetstofwisselingsstoornissen, belangrijke pijlers om het vergrote risico van hart en vaatziekten dat aanwezig is bij diabetes patiënten, terug te dringen. Een blijvende reductie van het lichaamsgewicht met 5-10% bij patiënten met overgewicht vormt daarbij een belangrijk streven, omdat hiermee een positieve invloed op diverse risicofactoren van hart- en vaatziekten kan worden bereikt.

Op basis van de geregistreerde indicatie en in verband met de subcutane toediening komt toepassing van exenatide in aanmerking indien niet wordt uitgekomen met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. Hiermee vormt het een alternatief voor

de toevoeging van een avonddosering insuline NPH. Hierbij dient te worden gerealiseerd dat met insuline een grotere gemiddelde verlaging van het HbA1c kan worden bereikt dan met exenatide.

Met gebruik van exenatide treedt een gemiddelde gewichtsddaling op van circa 5 kg in klinisch onderzoek met een vervolgduur van max. 3 jaar. Insulinegebruik doet het lichaamsgewicht daarentegen juist toenemen (met ± 2 kg). Deze met exenatide bereikte gewichtsreductie kan van voordeel zijn bij obese patiënten met diabetes mellitus type 2 die ondanks begeleiding bij het dieet en het stimuleren van lichaamsbeweging niet voldoende afvallen. Het streven naar gewichtsreductie vormt immers een belangrijk en geaccepteerd onderdeel van de behandelrichtlijnen diabetes mellitus type 2. Voor exenatide is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin een positieve invloed op micro- en macrovasculaire complicaties is aangetoond. Voor de subcutane toegediende insuline is aangetoond dat het ondanks een (beperkte) gewichtstoename met name de microvasculaire complicaties kan verminderen. Op basis hiervan is de commissie van oordeel dat het gebruik van exenatide beperkt dient te worden tot patiënten met diabetes mellitus type 2 en ernstige obesitas ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) die niet voldoende afvallen met behulp van dieetbegeleiding en stimulering van de lichaamsbeweging.

Het gebruik van exenatide wordt bij 10-20% van de patiënten beperkt door maagdarfstoornissen (m.n. misselijkheid). Circa 9% van de patiënten staakt het gebruik van exenatide in verband met de bijwerkingen op met name het maagdarstkanaal (misselijkheid en braken).

De ervaring met exenatide is inmiddels voldoende. Er is na het op de markt komen melding gemaakt van optreden van pancreatitis (0.3 per 1000 patiëntjaren) en veranderde nierfunctie, waaronder acuut nierfalen, waarbij soms hemodialyse nodig was.

Ten opzichte van insuline heeft exenatide het voordeel dat zelfcontrole voor het aanpassen van de dosering niet nodig is, uitgezonderd voor aanpassing van de dosering van het sulfonylureumderivaat.

Concluderend is de commissie van mening dat exenatide een therapeutische meerwaarde heeft boven toevoeging van insuline NPH voor de nacht bij zeer obese ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) patiënten met diabetes mellitus type 2, die

- onvoldoende gereguleerd zijn met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering én
- bij wie het verlagen van het lichaamsgewicht ondanks begeleiding bij het dieet en stimuleren van de lichaamsbeweging een probleem vormt

Gerealiseerd dient hierbij te worden dat de het bij hogere uitgangswaarden van het HbA1c gehalte moeilijker zal zijn om door toevoeging van exenatide de streefwaarden te bereiken dan door toevoeging van insuline.

7. Plaatsbepaling binnen GVS

Al eerder is geconcludeerd dat exenatide kan niet worden geclusterd met een ander geneesmiddel op bijlage 1A (CFH-rapport 07/31). Op basis van nieuwe gegevens kan inmiddels worden geconcludeerd dat exenatide een therapeutische meerwaarde heeft boven toevoeging van insuline NPH voor de nacht bij een beperkte subgroep van zeer obese patiënten (BMI ≥ 35 kg/m²) met diabetes mellitus type 2 (voor verdere toelichting zie 6. conclusie therapeutische waardebeoordeling). Hiermee komt exenatide in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1b van het GVS.

8. Kostenconsequentieraming

De gevolgen voor de kosten van opname van exenatide in het verzekerde pakket zijn berekend in de kostenconsequentieraming die als bijlage is toegevoegd. In de meest minimale schatting resulteert opname van exenatide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem in 1,5 miljoen euro aan totale kosten ten laste van het farmaciebudget, waarvan 0,9 miljoen euro meerkosten. In de maximale variant bedragen de totale kosten aan exenatide 4,4 miljoen euro, waarvan 2,5 miljoen aan meerkosten. De kosten van exenatide gebruik door patiënten die vanwege bijwerkingen met de behandeling stoppen zijn niet in deze kostenconsequentieraming meegenomen. Mogelijk worden de meerkosten van exenatide overschat omdat in de praktijk in plaats van met NPH-insuline ook behandeld wordt met het duurdere langwerkende insuline. Concluderend kan gesteld worden dat gebruik van exenatide met geringe meerkosten gepaard zal gaan.

9. Beoordeling doelmatigheid

De fabrikant heeft een farmaco-economische evaluatie uitgevoerd teneinde de doelmatigheid van de behandeling met exenatide vast te stellen. De fabrikant claimt dat exenatide een kosteneffectieve interventie is vergeleken met NPH-insuline.

De beoordeling van de onderbouwing van de doelmatigheid wordt hieronder kort weergegeven. Een uitgebreide beschrijving vindt u in het farmaco-economisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van exenatide ten opzichte van NPH-insuline voldoende is onderbouwd. De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de evaluatie:

- de CFH is van oordeel dat in principe de directe en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dienen te worden meegenomen in de farmaco-economische evaluatie;
- de gevonden uitkomsten zijn afhankelijk van de utiliteiten die worden toegekend aan de behandeling met exenatide. Deze utiliteiten zijn onzeker.

10. Eindconclusie

Exenatide heeft een therapeutische meerwaarde boven toevoeging van insuline NPH voor de nacht bij zeer obese (BMI \geq 35 kg/m²) patiënten met diabetische mellitus type 2, die

- onvoldoende gereguleerd zijn met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering én
- bij wie het verlagen van het lichaamsgewicht ondanks begeleiding bij het dieet en stimuleren van de lichaamsbeweging een probleem vormt.

De doelmatigheid van exenatide is voldoende onderbouwd. Opname van exenatide gaat gepaard met geringe meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

11. Literatuur

- [1] Mäkimatilla S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologica* 1999;42:406-12.
- [2] Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
- [3] Yki-Järvinen H. Effect of obesity on the response to insulin therapy in non-insulin -dependent diabetes mellitus. *JCEM* 1997;82(12):4037-43.
- [4] Barnett AH, Burger J, Johns D et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonyleurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Therapeutics*. 2007;29(11):2333-48.
- [5] Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):275-86.
- [6] Jazet IM, Meinders AE. Effectiviteit van diverse mogelijkheden voor gewichtsreductie bij diabetes mellitus type 2. *Modern Med* 2008;1:17-21.
- [7] Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004095.
- [8] NICE clinical guideline 66. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. www.nice.org.uk/CG066
- [9] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diab Care* 2008;okt 22 [Epub ahead of print].
- [11] Correspondence. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008;358:18:1969-72.
- [12] FDA alert: information for healthcare professionals, exenatide (marketed as Byetta). Rockville, MD: Food and Drug Administration 2007.
www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ExenatideHCP.htm

[13] NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement.

www.nhg.artsennet.nl

[14] CBO Conceptrichtlijn "Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen." www.cbo.nl

[15] Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diab Care* 2000;23(10):1499-4.

[16] registratietekst exenatide (Byetta®) www.emea.europa.eu

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmaco Economisch rapport exenatide (Byetta®) bij de indicatie Diabetes mellitus type-II

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 middellang werkende NPH-insuline bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en $BMI \geq 35$ kg/m² die onvoldoende gereguleerd zijn met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat in maximale verdraagbare dosering en bij wie het verlagen van het lichaamsgewicht ondanks begeleiding bij het dieet en stimuleren van de lichaamsbeweging een probleem vormt.

Effecten Over een tijdshorizon van 10 jaar zijn de geschatte gemiddelde incrementele effecten vergeleken met glargine en NPH-insuline (verdisconteerd met 1,5%) 0,020 levensjaren en 0,38 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY).

Kosten Over een tijdshorizon van 10 jaar bedragen de geschatte gemiddelde incrementele kosten vergeleken met NPH-insuline € 2.007.

Doelmatigheid Over een tijdshorizon van 10 jaar bedragen de geschatte gemiddelde incrementele kosten € 5.231 per gewonnen QALY in de vergelijking met NPH-insuline in patiënten met een $BMI \geq 35$ kg/m².

Eindconclusie De fabrikant claimt dat exenatide een kosteneffectieve interventie is vergeleken met NPH-insuline.

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van exenatide ten opzichte van NPH-insuline voldoende is onderbouwd. De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de evaluatie:

- de CFH is van oordeel dat in principe de directe en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dienen te worden meegenomen in de farmaco-economische evaluatie;
- de gevonden uitkomsten zijn afhankelijk van de utiliteiten die worden toegekend aan de behandeling met exenatide. Deze utiliteiten zijn onzeker.

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. De fabrikant vraagt een herbeoordeling van de doelmatigheid van exenatide, na een eerdere beoordeling voor opname in het GVS door de CFH. Vergoeding wordt, binnen de geregistreerde indicatie, aangevraagd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat bij de subgroep van obese (body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) patiënten die niet uitkomen met de combinatie van metformine én een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. De fabrikant claimt dat exenatide een kosteneffectieve behandeloptie is vergeleken met NPH-insuline, waarbij de relatieve doelmatigheid toeneemt bij een toenemende BMI. De CFH is van oordeel dat dat exenatide een therapeutische meerwaarde heeft boven toevoeging van insuline NPH voor de nacht bij zeer obese (BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) patiënten met diabetes mellitus type 2, die

- onvoldoende gereguleerd zijn met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering én
- bij wie het verlagen van het lichaamsgewicht ondanks begeleiding bij het dieet en stimuleren van de lichaamsbeweging een probleem vormt én
- het HbA1c gehalte ≤ 8 is.

De farmaco-economische beoordeling zal zich dus ook beperken tot deze subgroep van zeer obese (BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) patiënten met diabetes mellitus type 2.

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 voor de subpopulatie van zeer obese (BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) diabetes type 2 patiënten. In de base-case analyse is exenatide vergeleken met NPH-insuline bij obese patiënten met diabetes mellitus type 2. Daarbij moet worden opgemerkt dat de effectiviteitsgegevens die de basis zijn voor deze farmaco-economische analyse bepaald zijn door exenatide te vergelijken met insuline glargine (zie volgende subparagraaf). De fabrikant suggereert dat door te veronderstellen dat NPH-insuline vergelijkbare effectiviteit heeft als insuline glargine een conservatieve aanname wordt gemaakt.

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. Daarnaast werden subpopulaties van patiënten gedefinieerd op basis van een BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (n=318) en BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (n=107). Deze herbeoordeling zal zich beperken tot de subpopulatie met een BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ omdat voor deze populatie een therapeutische meerwaarde wordt verondersteld.

De insluitcriteria waren:

- Hb1Ac waarde tussen 7% en 10% op het moment van screening
- BMI tussen 25 kg/m^2 en 45 kg/m^2
- Historie van een stabiel 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 μmol (mannen) of 110 μmol (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 voor de subpopulatie met een $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ 57 jaar, de Hb1Ac waarde 8,4% en de BMI 38,4 kg/m^2 van de ingesloten patiënten. In deze studiepopulatie zijn lagere percentages van diabetes gerelateerde comorbiditeit gevonden in vergelijking met Nederlandse data. De fabrikant stelt dat er onvoldoende specifieke Nederlandse patiëntengegevens beschikbaar zijn van patiënten die starten met insuline therapie voor de uitgebreide klinische parameters, met name de complicaties, waarmee het baseline cohort in het model beschreven wordt. De fabrikant geeft aan dat in de overige modelparameters (zoals in de overgangskansen en aannames) wel verdere aanpassingen kunnen 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.

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

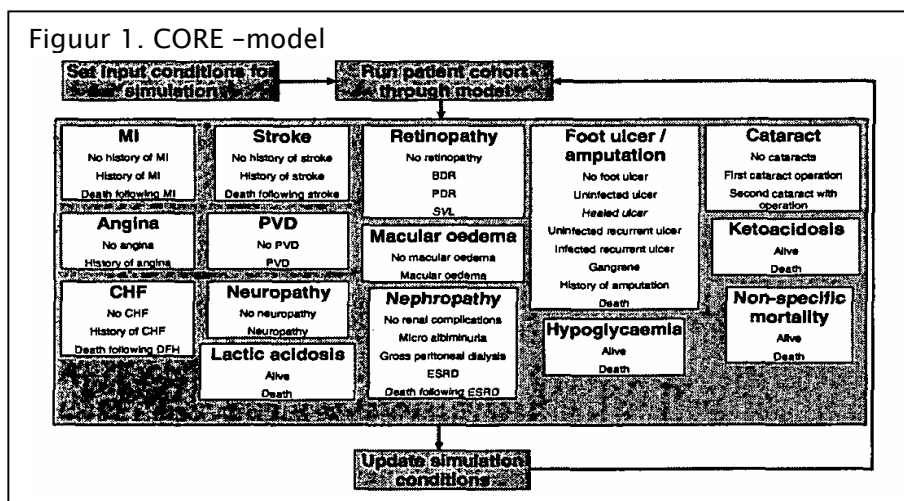
De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Door de fabrikant wordt een tijdshorizon van 10 jaar gehanteerd. In gevoeligheidsanalyses zijn de resultaten ook gepresenteerd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

Figuur 1. CORE -model



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 (QALY's). Er is in de economische evaluatie een directe 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 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.³⁻⁷ Een rapport van de NICE is gebruikt als bron voor de utiliteit per vermeden hypoglykemie (-0,0052)⁷. Voor het verkrijgen van kwaliteit van leven gegevens is gebruik gemaakt van een rapport van The Australian Institute of Health and Welfare.⁶ 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 EQ-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 te kort 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 onderzoek⁸. 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.¹

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
- NPH-insuline 1^e jaar: -0.045
- 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 BMI voor exenatide zoals gevonden in een gepubliceerd onderzoek.⁹ In dit Europese onderzoek worden schattingen van utiliteiten die samenhangen met verschillende BMI's gepresenteerd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de manier waarop de utiliteiten zijn bepaald en gebruikt in het model.

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 fabrikant verwijst in een reactie naar een eerdere rapportage voor de Zweedse vergoedingsautoriteit¹⁰ waarbij wordt aangetoond dat het meenemen van de directe en indirecte kosten een zeer beperkt effect heeft op de geschatte IKUR.

De directe kosten binnen de gezondheidszorg zijn onderverdeeld in:

- *Kosten voor complicaties:* deze zijn gebaseerd op bestaande publicaties en toegelicht in een Excel werkblad dat is toegevoegd aan het dossier op CD¹. In dit Excel werkblad 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.
- *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 het Excel werkblad op de CD. 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 voor NPH-insuline voor de gehele populatie is uitgegaan van 40IU per dag en deze bedragen € 360 jaar (Z-index). Echter, de dosering met NPH-insuline is BMI afhankelijk, dus de fabrikant veronderstelt op basis van de ZODIAC studie¹¹⁻¹³ (persoonlijke communicatie, H.J. Bilo) dat voor de patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m² de dosering het eerste jaar 60IU per dag bedraagt en de daaropvolgende jaren 80IU per dag is. De kosten voor NPH-insuline bedragen in dit geval € 532 in het eerste jaar en € 704 in de daaropvolgende jaren. Ook wordt verondersteld dat therapietrouw voor NPH-insuline en exenatide vergelijkbaar ondanks een hogere drop-out voor exenatide in de klinische studie.¹ 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.

¹Deze informatie is te vinden op de CD in de map 9.Literatuur/Literatuur mbt farmaco-economische evaluatie/Nederlandse kosten data.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat in principe de directe en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg moeten worden meegenomen in de farmaco-economische evaluatie. In dit specifieke geval heeft de fabrikant voldoende aannemelijk gemaakt dat het niet meenemen van deze kostenposten slechts een beperkt effect heeft op de schatting van de IKUR.

4.d. Methode modellering

Modelstructuur

De fabrikant heeft gebruik gemaakt van het gevalideerde CORE-model^{14,15} 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 studiepopulatie van de GWAA studie¹ waarin de werkzaamheid en verdraagzaamheid van exenatide en insuline glargine zijn nagegaan. Een cohort van 1.000 patiënten heeft 1.000 keer het model doorlopen voor een tijdsperiode van 10 jaar met een cyclusblijftijd 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 inhibitors, statinen en aspirines) is vastgesteld op het gevonden gebruik op baseline van de GWAA studie.
- De imputatietechniek "Last Observation Carried Forward (LOCF)" is gebruikt om de behandelresultaten 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 model¹⁵. 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. Voor de vergelijking met NPH-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 NPH-insuline behandelgroep.
4. Analyses waarin wordt aangenomen dat er 1 of 2 jaar vertraging optreedt in de progressie van HbA1c na behandeling met exenatide.
5. Analyses waarin wordt aangenomen dat patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m² in de NPH-insuline behandelgroep 50IU per dag krijgen in plaats van 60IU per dag in het eerste jaar en 65IU in plaats van 80IU in de daaropvolgende jaren.
6. Een analyse waarin behandeling met insuline glargine wordt meegenomen in plaats van NPH-insuline. De dosering die wordt gebruikt 25IU per dag in het eerste jaar en 40IU per dag in de daaropvolgende jaren.
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.

In deze beoordeling beperkt de CFH zich tot de subgroep patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m².

Een probabilistische gevoeligheidsanalyse is uitgevoerd op basis van een non-parametrische bootstrapping benadering in welke de progressie van diabetes werd gesimuleerd in 1.000 patiënten. Deze simulatie werd 1.000 keer uitgevoerd; de gemiddelde waarden van de incrementele kosten en effecten zijn grafisch gepresenteerd in een 'cost-effectiveness plane'. Deze gegevens zijn ook gebruikt om een 'willingness to pay' curve te presenteren.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen gevoeligheidsanalyses.

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 zijn de uitkomsten voor de in de base-case gerapporteerde effecten voor de patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m² samengevat.

Tabel 1. Gemiddelde totale en incrementele effecten van de vergelijking met NPH-insuline glargine in patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m², over een tijdshorizon van 10 jaar

	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	exenatide	NPH-insuline	Vershil	exenatide	NPH-insuline	Vershil
levensverwachting	8,28	8,26	0,020	8,94	8,92	0,022
QALY	6,06	5,67	0,38	6,53	6,13	0,41

5.b. Kosten

In tabellen 2 zijn de kosten uit de base-case analyse gerapporteerde effecten voor de patiënten met een BMI \geq 35 kg/m² samengevat.

Tabel 2. Gemiddelde totale kosten voor exenatide vergeleken met insuline glargine, in euro's (2005) in patiënten met een BMI \geq 35 kg/m²

Disconteringsvoet 4%			Disconteringsvoet 0%		
exenatide	NPH-insuline	Verschil	exenatide	NPH-insuline	Verschil
€ 21.082	€ 19.074	€ 2.007	€ 26.150	€ 23.712	€ 2.438

5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

In tabel 3 worden de voor de base-case analyse gerapporteerde incrementele kosteneffectiviteit en incrementele kostenutiliteit gepresenteerd.

Tabel 3. Incrementele kosteneffectiviteit en incrementele kostenutiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar (IKER) en kosten per gewonnen QALY (IKUR) van exenatide ten opzichte van NPH-insuline in patiënten met een BMI \geq 35 kg/m²

Disconteringsvoet 4%		Disconteringsvoet 0%	
IKER	IKUR	IKER	IKUR
€ 102.675	€ 5.231	€ 111.666	€ 5.948

5.d. Gevoeligheidsanalyse

Uit de verschillende gevoeligheidsanalyses blijkt dat uitkomsten 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 de IKUR bijna €18.688 per QALY te bedragen. De overige aannames blijken minder van invloed te zijn op de uitkomsten. Hieronder zijn de IKUR's voor de gevoeligheidsanalyses voor de vergelijking met NPH-insuline in patiënten met een BMI \geq 35 kg/m² in tabel 4 weergegeven.

Tabel 5. Incrementele kostenutiliteit (IKUR) van de verschillende gevoeligheidsanalyses waarin exenatide is vergeleken met NPH-insuline in patiënten met een BMI \geq 35 kg/m².

Gevoeligheidsanalyse	IKUR
1a. Tijdshorizon 5 jaar	€ 4.788
1b. Tijdshorizon 20 jaar	€ 4.426
2. Analyses met 0% discontering voor de kosten en de effecten	€ 5.948
3a. Hoogste waarde van de gemiddelde verandering HbA1c exenatide	€ 4.119
3b. Laagste waarde van de gemiddelde verandering in HbA1c exenatide	€ 6.528
3c. Hoogste waarde van de gemiddelde verandering HbA1c NPH-insuline	€ 6.469
3d. Laagste waarde van de gemiddelde verandering in HbA1c NPH-insuline	€ 3.905
4. Twee jaar vertraging in de progressie van HbA1c na behandeling	€ 9.959
5. 60 IU NPH-insuline i.p.v. 50 IU (jaar 1) en 80 IU NPH-insuline i.p.v. 65 IU (jaar \geq 2)	€ 4.684
6. Kosten van insuline glargine (25 IU (jaar 1) en 40 IU jaar \geq 2)	€ 6.727
7. 40 bloedglucose metingen per maand in de insuline glargine behandelgroep	€ 3.692
8a. 20% toename van de management en complicaties kosten	€ 5.097
8b. 20% afname van de management en complicaties kosten	€ 5.376
9. "steady state"utiliteit voor BMI in het hele model gebruikt	€ 7.462
10. Geen utiliteiten voor BMI en misselijkheid/overgeven gebruikt in model	€ 18.688

6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat exenatide een kosteneffectieve interventie is vergeleken met NPH-insuline voor alle patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling en in het bijzonder van patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m².

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van exenatide ten opzichte van NPH-insuline voldoende is onderbouwd. De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij de evaluatie:

- De CFH is van oordeel dat in principe de directe en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dienen te worden meegenomen in de farmaco-economische evaluatie;
- de gevonden uitkomsten zijn afhankelijk van de utiliteiten die worden toegekend aan de behandeling met exenatide. Deze utiliteiten zijn onzeker.

7. Literatuur

1. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8):559-569.
2. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000; 38(6):583-637.
4. Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, Nicklasson L, Foos V, Roze S. Long-term clinical and cost outcomes of treatment with biphasic insulin aspart 30/70 versus insulin glargine in insulin naive type 2 diabetes patients: cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(12):2063-2071.
5. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002; 22(4):340-349.
6. Australian Institute of Health and Welfare. The burden of disease and injury in Australia. 2003.
7. NICE. Technology appraisal guidance. Guidance on the use of long term acting insulin analogues for the treatment of diabetes - insulin glargine. 53. 1-12-2002.
8. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007; 16(7):1251-1265.
9. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 2005; 14(3):217-230.
10. Health economic analysis of Byetta in Sweden based on H80-MC-GWAA clinical trial to the Swedish Pharmaceutical Benefits Board (LFN). IMS Health AG, editor. 6-12-2006. Basel, Switzerland.
11. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Ubink-Veltmaat LJ, Houweling ST, Bilo HJ. Intensification of therapy and no increase in body mass index with longer disease duration in type 2 diabetes mellitus (ZODIAC-5). *Fam Pract* 2007; 24(6):529-531.
12. Kleefstra N, Ubink-Veltmaat LJ, Houweling ST, Groenier KH, Meyboom-de JB, Bilo HJ. Cross-sectional relationship between glycaemic control, hyperglycaemic symptoms and quality of life in type 2 diabetes (ZODIAC-2). *Neth J Med* 2005; 63(6):215-221.
13. Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Groenier KH, Houweling ST, Rischen RO, Meyboom-de JB. Prevalence, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective population-based study in The Netherlands (ZODIAC-1). *Eur J Epidemiol* 2003; 18(8):793-800.
14. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 Suppl 1:S27-S40.
15. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 Suppl 1:S5-26.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 januari 2009

Herbeoordeling kostenconsequentieraming van opname van exenatide (Byetta®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel

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. De vergoedingsaanvraag voor de herbeoordeling betreft de subpopulatie van obese type II diabetes patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m². Het betreft hier een geneesmiddel met een nieuw werkingsmechanisme dat door middel van injectie dient te worden toegediend. Gegeven de geregistreerde 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.

In deze kostenconsequentieraming wordt een berekening opgesteld voor de gehele populatie type II diabetes patiënten waarvoor exenatide is geregistreerd en voor de obese subpopulatie (BMI ≥ 35 kg/m²) waar de vergoeding voor wordt aangevraagd in het GVS.

Uit de eerdere CFH beoordeling voor de gehele populatie type II diabetes patiënten blijkt dat het lastig is om het aantal patiënten dat voor behandeling met exenatide in aanmerking komt te bepalen. De gebruikte gegevens in de eerdere beoordeling zijn gebaseerd op zo goed mogelijk onderbouwde inschattingen van mn. het aantal incidente insuline gebruikers. Ook het aantal incidente insulinegebruikers dat zal overstappen op exenatide is gebaseerd op een inschatting. In deze herbeoordeling heeft de fabrikant gekozen voor een andere berekeningsmethodiek: op basis van het totale aantal Nederlandse insuline gebruikers en een op Duitsland gebaseerde inschatting van de 'uptake' van exenatide onder deze insulinegebruikers is het totale aantal exenatide gebruikers berekend. Vervolgens is het aantal obese exenatide gebruikers doorgerekend.

Beide methoden gaan uit van inschattingen en aannames. In deze kostenconsequentieraming worden beide berekeningen gepresenteerd voor het verwachte aantal exenatide gebruikers in de obese subpopulatie van type II diabetes patiënten.

2. Uitgangspunten

Aantallen patiënten

Methodie 1: Inschatting van het aantal incidente insuline gebruikers gebaseerd op GIP gegevens en prognose van exenatide 'uptake' vanuit Duitse marktgegevens

Op basis van GIP cijfers betreffende het gebruik van start insulines en een jaarlijkse stijging van 3% van de insulinemarkt heeft de fabrikant het aantal gebruikers van start insulines berekend. Uit de GIP cijfers blijkt dat in 2006 235.908 gebruikers van start insulines bekend waren. Onder het gebruik van start insulines vallen de middellangwerkende insulines (20%), de middellang- met snelwerkende insulines (40%) en de langwerkende insulines (40%). De berekening op basis van deze gegevens resulteert in 250.275 gebruikers in 2008; 257.783 gebruikers in 2009; 265.517 gebruikers in 2010 en 281.686 gebruikers in 2012.

De fabrikant heeft vanuit een marktanalyse door IMS Health gegevens over de 'uptake' van exenatide als percentage van de totale groep insuline preparaten waarmee in de dagelijkse praktijk wordt gestart voor een aantal Europese landen en de Verenigde Staten. Aangezien exenatide nog niet lang op de markt is betreffen de Europese gegevens een periode van ongeveer een jaar na registratie. De 'uptake' in de Europese landen na 1 jaar is laag (0,1-1,4%). Voor de 'uptake' na 2, 3 en 5 jaar wordt een inschatting gemaakt. De fabrikant stelt dat de Nederlandse insulinemarkt het best kan worden vergeleken met Duitsland, en gebruikt vervolgens de Duitse 'uptake' van exenatide als schatting voor de Nederlandse markt.

Op basis van deze gegevens is de prognose van het aantal gebruikers van exenatide in Nederland berekend (totale populatie). Uit de vertrouwelijke gegevens van de prospectieve Nederlandse

ZODIAC studie wordt geschat dat de obese subpopulatie ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) 17% van het totale aantal type II diabetes patiënten omvat⁴. Het verwachte aantal gebruikers van exenatide in de obese subpopulatie bedraagt dus: 426 in 2008; 701 in 2009; 993 in 2010 en 1.197 in 2012.

Tabel 1: Overzicht raming van de potentiële patiëntenaantallen van exenatide; totale populatie en subpopulatie.				
	2008(jaar 1)	2009 (jaar 2)	2010 (jaar 3)	2012 (jaar 5)
Aantal gebruikers start insulines	250.275	257.783	265.281	281.686
Prognose uptake exenatide	1,0%	1,6%	2,2%	2,5%
Aantal gebruikers exenatide (totale populatie)	2503	4125	5841	7042
Aantal gebruikers exenatide ($BMI \geq 35 \text{ kg/ m}^2$)	426	701	993	1197

Methode 2: Inschatting van het aantal incidente insuline gebruikers gebaseerd op gegevens uit de Pharmo database en de NHG standaard en inschatting van de exenatide 'uptake' door de fabrikant

Op basis van Pharmo-gegevens wordt aangenomen dat er jaarlijks circa 5.600 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 in het initiële dossier 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 sulfonylureumderivaat (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 incidente 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 5.280 en 11.000 incidente 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 (inschatting 'uptake' door de fabrikant). 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.

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.

Tabel 2: Overzicht raming van de potentiële patiëntenaantallen van exenatide, totale populatie, gecorrigeerd voor uitval vanwege bijwerkingen

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

In tabel 3 staan de hieruit afgeleide verwachte aantallen gebruikers van exenatide in de obese subpopulatie. De berekening is gebaseerd op de prospectieve Nederlandse ZODIAC studie waarin wordt geschat dat de obese subpopulatie (BMI \geq 35 kg/m²) 17% van het totale aantal type II diabetes patiënten omvat.

Tabel 3: Overzicht raming van de potentiële patiëntenaantallen van exenatide, subpopulatie, gecorrigeerd voor uitval vanwege bijwerkingen

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%)	96	191	199	399
2 (27 – 53%)	287	574	598	1.197
3 (40 – 80%)	574	1.149	1.197	2.394
4 (40 – 80%)	879	1.758	1.501	3.003
5 (40 – 80%)	1.189	2.367	1.806	3.612

In deze analyse is 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.

Uit de tabellen 1 en 3 blijkt een grote spreiding in het potentiële aantal gebruikers van exenatide voor de subpopulatie obese patiënten te bestaan. Het aantal gebruikers zal tussen 1200 en 3600 liggen 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 insuliner therapie 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 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% -30% 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 insuliner therapie. Deze 12 maanden komen overeen met de duur van de langstlopende direct vergelijkende studie met exenatide. Uit de ZODIAC studie blijkt dat de insuline dosering afhankelijk is van het lichaamsgewicht; voor de obese type II diabetes patiënten ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) is een gemiddelde dagelijkse insuline dosering van 62 IU nodig⁴.

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). Wanneer wordt uitgegaan van de hogere insuline dosering van 58 IU bedragen de totale kosten voor één jaar behandelen ongeveer € 515,00.

Behandeling met exenatide is hiermee bijna 2,5 tot 3,5 maal duurder dan behandeling met middellang werkend insuline. De meerkosten van behandeling met exenatide bedragen gemiddeld per patiënt per jaar € 869,41,- (voor 40 IU insuline per dag) en € 706,00 (voor 58 IU insuline per dag).

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 3 zijn gepresenteerd. In tabel 4 staan de kosten van behandeling met insuline weergegeven (uitgaand van 58 IU insuline per dag), in tabel 5 de kosten van behandeling met exenatide. In tabel 6 staan vervolgens de meerkosten van behandeling met exenatide weergegeven.

Tabel 4: 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	0,0	0,1	0,1	0,2
2	0,1	0,3	0,3	0,6
3	0,3	0,6	0,6	1,2
4	0,5	0,9	0,8	1,5
5	0,6	1,2	0,9	1,9

Tabel 5: 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	0,1	0,2	0,3	0,5
2	0,4	0,7	0,7	1,5
3	0,7	1,4	1,5	2,9
4	1,1	2,1	1,8	3,7
5	1,5	2,9	2,2	4,4

Opname van exenatide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem leidt tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Afhankelijk van het aantal obese patiënten dat jaarlijks voor behandeling in aanmerking komt en het percentage obese patiënten dat vervolgens met een behandeling met exenatide start zijn de minimale meerkosten 0,9 miljoen euro, vijf jaar na eventuele opname van exenatide in het GVS. Uitgangspunt daarbij is dat er 1189 potentiële obese patiënten per jaar zijn en dat er in jaar 1, 2 en 3-5 en volgende respectievelijk 14, 27 en 40% van deze nieuwe patiënten met exenatide behandeld gaan worden. De maximale meerkosten zijn 2,5 miljoen euro, vijf jaar na eventuele opname van exenatide in het GVS. Uitgangspunt daarbij is dat er 3612 potentiële obese patiënten per jaar zijn en in jaar 1, 2, 3-5 en volgende respectievelijk 27, 53 en 80% van deze nieuwe patiënten met exenatide behandeld gaan worden.

Tabel 6 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	0,1	0,1	0,2	0,3
2	0,3	0,4	0,4	0,9
3	0,4	0,8	0,9	1,7
4	0,6	1,2	1,0	2,2
5	0,9	1,7	1,3	2,5

4. Conclusies

Een behandeling met exenatide kost gemiddeld € 1220,69 per patiënt per jaar. Dat is bijna 2,5 maal meer dan behandeling met een middellang werkend insuline in de subgroep van obese patiënten met een BMI \geq 35 kg/m². Gebruik van exenatide gaat hiermee gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa bedragen de meerkosten van behandeling met exenatide gemiddeld per patiënt per jaar €706,00.

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 1189 nieuwe potentiële obese patiënten per jaar en maximaal 3612.

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 1,5 miljoen euro aan totale kosten ten laste van het farmaciebudget, waarvan 0,9 miljoen euro meerkosten. In de maximale variant bedragen de totale kosten aan exenatide 4,4 miljoen euro, waarvan 2,5 miljoen aan meerkosten.

De kosten van exenatide gebruik door patiënten die vanwege bijwerkingen met de behandeling stoppen zijn niet in deze kostenconsequentieraming meegenomen.

Mogelijk worden de meerkosten van exenatide overschat omdat in de praktijk in plaats van met NPH-insuline ook behandeld wordt met het duurere langwerkende insuline. Concluderend kan gesteld worden dat gebruik van exenatide met geringe meerkosten gepaard zal gaan.

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, Goudswaard 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.
4. Logtenberg SJJ, Kleefstra N, Ubink-Veltmaat LJ et al. Glucose regulatie bij type 2 diabetes mellitus bij ketenzorg anno 2005 (ZODIAC7). Ned Tijdschr Diabetologie 2007; 5:15-18.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 januari 2009