

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
7 augustus 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2948336

Datum
24 november 2009

Ons kenmerk
PAK/29124214

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/24: liraglutide (Victoza®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 augustus heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot liraglutide (Victoza®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/24 dat als bijlage is toegevoegd.

Liraglutide (Victoza®) is beschikbaar als oplossing voor injectie (concentratie 6 mg/ml) in een voorgevulde pen. De pen bevat 18 mg in 3 ml.

Liraglutide is bedoeld voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in combinatie met:

- Metformine of een sulfonylureumderivaat, bij patiënten bij wie onvoldoende glykemische controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van monotherapie met metformine of een sulfonylureumderivaat.
- Metformine en een sulfonylureumderivaat of metformine en een thiazolidinedion bij patiënten bij wie onvoldoende glykemische controle werd bereikt bij een duale behandeling.

In tegenstelling tot voor liraglutide is voor insuline de effectiviteit en veiligheid op lange termijn en de effectiviteit op met name het optreden van de microvasculaire complicaties aangetoond. Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft liraglutide daarom een therapeutische minderwaarde ten opzichte van insuline voor de subgroep die niet uitkomt met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. De voorkeur blijft uitgaan naar toevoeging van NPH-insuline voor de nacht. Liraglutide heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van exenatide. Een grotere werkzaamheid van liraglutide ten opzichte van exenatide is onvoldoende aangetoond.

Liraglutide kan samen met exenatide worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen. De standaarddosis van liraglutide wordt vastgesteld op 1,2 mg, die van exenatide op 15 microgram.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/24

liraglutide (Victoza®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van
9 november 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
Afdeling
Auteur***

29100417
Pakket
Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8982

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

2	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	liraglutide (Victoza®)
2	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
3	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5.	Standaarddosering
4	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Welzijn, Volksgezondheid en Sport d.d. 7 augustus 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Victoza®

1. Inleiding

In de brief van 7 augustus 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Victoza®.

2. Nieuwe chemische verbinding

Samenstelling

Geregistreerde indicatie

2.a. liraglutide (Victoza®)

Oplossing voor injectie 6 mg/ml in een voorgevulde pen: 18 mg in 3 ml

Diabetes mellitus type 2 in combinatie met:

- Metformine of een sulfonyleureumderivaat, bij patiënten bij wie onvoldoende glykemische controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van monotherapie met metformine of een sulfonyleureumderivaat.
- Metformine en een sulfonyleureumderivaat of metformine en een thiazolidinedion bij patiënten bij wie onvoldoende glykemische controle werd bereikt bij een duale behandeling.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant acht liraglutide niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en stelt voor liraglutide te plaatsen op bijlage 1B van de regeling zorgverzekering. De fabrikant geeft aan dat liraglutide een therapeutische meerwaarde heeft voor de subgroep van patiënten die faalt op de combinatie metformine en SU-derivaat in duale en triple therapie.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van onderlinge vervangbaarheid komt exenatide in aanmerking. Liraglutide is, evenals exenatide, een GLP-1 receptor agonist. Exenatide is momenteel geplaatst op bijlage 1B, waarbij voorwaarde zijn gesteld aan de vergoeding. In het CFH-rapport 07/31 van exenatide is geconcludeerd dat exenatide niet onderling vervangbaar is met insuline(analoga). Om deze reden komen insuline(analoga) niet in aanmerking voor toetsing van onderlinge vervangbaarheid met liraglutide. Voor onderbouwing wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van liraglutide.

Toepassing van de subcutane toediening van liraglutide komt, evenals insuline en exenatide, in aanmerking indien niet wordt

uitgekomen met een combinatie van metformine én een sulfonylureumderivaat.

Gelijksoortig indicatiegebied	<p><i>2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>Zowel liraglutide als exenatide zijn 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 werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van deze orale behandelingen. Liraglutide is daarnaast, in tegenstelling tot exenatide, tevens geregistreerd voor combinatietherapie metformine en een thiazolidinedion. Deze combinatie wordt alleen gegeven aan patiënten bij wie gebruik van thiazolidinedionen gepast is. Indien vervolgens de bloedglucosespiegel bij behandeling met metformine en een thiazolidinedion onvoldoende onder controle is kan liraglutide toegevoegd worden. In de praktijk heeft de patiëntengroep die voor deze combinatie in aanmerking kan komen een beperkte omvang.</p> <p><i>Conclusie:</i> Het indicatiegebied is gelijksoortig.</p>
Gelijke toedieningsweg	<p>Zowel liraglutide als exenatide worden door middel van een injectie toegediend, waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd.</p> <p><i>Conclusie:</i> De toedieningsweg is gelijk.</p>
Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	<p>Ervaring met liraglutide en exenatide ontbreekt bij kinderen < 18 jaar. Gebruik bij ouderen > 75 jaar wordt bij liraglutide en exenatide afgeraden, omdat de ervaring beperkt is..</p> <p><i>Conclusie:</i> De leeftijdscategorie is overeenkomstig.</p>
Klinische relevante verschillen in eigenschappen	<p><u>Werkzaamheid</u> In één direct vergelijkende studie wordt met liraglutide in combinatie met metformine en gimepiride een statistisch significante daling van het HbA1c gehalte en de nuchtere bloedglucosewaarden bereikt en significant meer patiënten bereikten de streefwaarde van HbA1c < 7% ten opzichte van exenatide in combinatie met metformine en/of een SU-derivaat. De klinische relevantie van het verschil in HbA1c is echter beperkt. De in de studie gebruikte dosering van 1,8 mg liraglutide is hoger dan de standaarddosering van 1,2 mg, wat een beperkt extra effect op de HbA1c daling kan hebben. De doseringen van metformine en de SU-derivaten zijn niet bekend en het betreft een open-label studie. Met liraglutide en exenatide treedt gewichts daling op.</p> <p><u>Effectiviteit</u> Voor liraglutide is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Ook voor exenatide is de effectiviteit op klinische relevante eindpunten niet aangetoond.</p>

Bijwerkingen De meest voorkomende bijwerkingen van liraglutide zijn aandoeningen van het gastro-intestinale systeem: misselijkheid en diarree. De incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen is vergelijkbaar voor liraglutide en exenatide in de vergelijkende studie, alleen hield in de studie de misselijkheid minder lang aan bij patiënten behandeld met liraglutide.

Ervaring De ervaring met liraglutide is beperkt. De ervaring met exenatide is voldoende.

Toepasbaarheid De toepasbaarheid van liraglutide en exenatide is komt grotendeels overeen.

Gebruiksgemak Ten opzichte van exenatide heeft liraglutide het voordeel dat het onafhankelijk van de maaltijd en 1x per dag geïnjecteerd kan worden.

Conclusie: Er bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen liraglutide en exenatide.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat liraglutide als onderling vervangbaar met exenatide kan worden beschouwd.

2.a.5. Standaarddosering

Er is nog geen DDD voor liraglutide vastgesteld. De fabrikant geeft aan dat een aanvraag voor een DDD van 1,2 mg zal worden ingediend. De gebruikelijke dosering volgens de registratietekst is 1,2 mg per dag.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Liraglutide kan samen met exenatide worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen met een standaarddosering van 1,2 mg. De standaarddosering van exenatide wordt vastgesteld op 15 µg.

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

Farmacotherapeutisch rapport liraglutide (Victoza®) bij de indicatie diabetes mellitus type 2

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel liraglutide (Victoza®) oplossing voor injectie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met NPH-insuline en exenatide. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Werkzaamheid In één direct vergelijkende studie wordt met liraglutide in combinatie met metformine en/of een SU-derivaat een statistisch significante daling van het HbA1c gehalte en de nuchtere bloedglucosewaarden bereikt en significant meer patiënten bereikten de streefwaarde van HbA1c < 7% ten opzichte van exenatide in combinatie met metformine en/of een SU-derivaat. De klinische relevantie van het verschil in HbA1c daling is echter beperkt, de dosering van liraglutide in de studie is hoger dan de gebruikelijke dosering, de doseringen van metformine en de SU-derivaten zijn niet bekend en het betreft een open-label studie. Liraglutide in combinatie met metformine en glimepiride verlaagt in één directe open-label studie significant het HbA1c gehalte ten opzichte van insuline glargine. Ook in deze studie is de gebruikte dosering van 1,8 mg liraglutide hoger dan de gebruikelijke dosering van 1,2 mg, wat een beperkt extra effect op de HbA1c daling kan hebben. Bovendien bestaat twijfel of de instelling met insuline optimaal was in het vergelijkende onderzoek met insuline. Met liraglutide en exenatide treedt in tegenstelling tot gebruik met insuline gewichtsdeling op.

Effectiviteit Voor liraglutide is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Ook voor exenatide is de effectiviteit op klinische relevante eindpunten niet aangetoond. Voor insuline is de effectiviteit op met name het optreden van de microvasculaire complicaties wel aangetoond.

Bijwerkingen De meest voorkomende bijwerkingen van liraglutide zijn aandoeningen van het gastro-intestinale systeem: misselijkheid en diarree. De incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen is vergelijkbaar voor liraglutide en exenatide in de vergelijkende studie, alleen hield in de studie de misselijkheid minder lang aan bij patiënten behandeld met liraglutide.

Ervaring De ervaring met liraglutide is beperkt. De ervaring met exenatide is voldoende en met insuline ruim.

Toepasbaarheid De toepasbaarheid van liraglutide en exenatide is minder breed dan die van (NPH-) insuline.

Gebruiksgemak Ten opzichte van exenatide heeft liraglutide het voordeel dat het onafhankelijk van de maaltijd en eenmaal per dag geïnjecteerd kan worden. Ten opzichte van insuline hebben liraglutide en exenatide het voordeel dat zelfcontrole voor het aanpassen van de dosering in het algemeen niet nodig is. Overigens is de controle bij toevoeging van een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline en bij het bereiken van de streefwaarden beperkt.

Eindconclusie therapeutische waarde

In tegenstelling tot voor liraglutide is voor insuline de effectiviteit en veiligheid op lange termijn en de effectiviteit op met name het optreden van de microvasculaire complicaties aangetoond. Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 heeft liraglutide daarom een therapeutische minderwaarde ten opzichte van insuline voor de subgroep die niet uitkomt met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering. De voorkeur blijft uitgaan naar toevoeging van NPH-insuline voor de nacht. Liraglutide heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van exenatide. Een grotere werkzaamheid van liraglutide ten opzichte van exenatide is onvoldoende aangetoond.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Liraglutide
Samenstelling	Oplossing voor injectie 6 mg/ml in een voorgevulde pen: 18 mg in 3 ml.

Geregistreeerde indicatie	Diabetes mellitus type 2 in combinatie met: - Metformine of een sulfonylureumderivaat, bij patiënten bij wie onvoldoende glykemische controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van monotherapie met metformine of een sulfonylureumderivaat. - Metformine en een sulfonylureumderivaat of metformine en een thiazolidinedion bij patiënten bij wie onvoldoende glykemische controle werd bereikt bij een duale behandeling.
Dosering	Vanwege het risico van gastro-intestinale bijwerkingen wordt insluipend gedoseerd. Begindosering s.c. 0,6 mg 1 x/dag. Na tenminste één week de dosering verhogen naar 1,2 mg 1 x /dag. Enkele patiënten kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering van 1,2 naar 1,8 mg 1 x/dag om de glykemische controle verder te verbeteren. Doseringen hoger dan 1,8 mg worden niet aanbevolen. Bij toevoeging van liraglutide aan een sulfonylureumderivaat (al of niet met metformine), moet een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen.
Werkingsmechanisme	Glucagonachtig peptide (GLP-1)-analoog met 97% sequentiehomologie met humaan GLP-1 dat zich bindt aan de GLP-1-receptor en deze activeert. Dit leidt tot een verhoging van cyclisch AMP. Bij hoge bloedglucosespiegels verhoogt liraglutide op een glucoseafhankelijke manier de secretie van insuline door β -cellen en verlaagt het de glucagonafgifte. Omgekeerd vermindert liraglutide tijdens hypoglykemie de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. Het mechanisme voor het verlagen van bloedglucoseconcentratie zorgt voor een lichte vertraging van de maaglediging en verminderd hongergevoel.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

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

Bij het ontstaan van *diabetes mellitus type 2* spelen zowel genetische als omgevingsfactoren, zoals overgewicht en lichamelijke inactiviteit een rol. In de pathogenese staan twee verschijnselen centraal: een toegenomen insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel en een zekere mate van disfunctie van de β -cellen van de eilandjes van Langerhans, waardoor de insulinesecretie onvoldoende is. Bij de ontwikkeling van insulineresistentie speelt het lichaamsgewicht een belangrijke rol. Bij adipeuze patiënten kan vaak door gewichtsvermindering de gestoorde glucosetolerantie worden hersteld, met name in de vroege fase van de ziekte. Insulineresistentie gaat vaak samen met hypertensie, overgewicht, hypertriglyceridemie en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel. Dit cluster van metabole afwijkingen wordt ook wel syndroom X of insulineresistentiesyndroom genoemd. Het veelvuldig voorkomen van meerdere risicofactoren voor

hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 verklaart mede waarom de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen en sterfte hoger ligt dan in de gemiddelde bevolking (2-4x hoger bij mannen en 4-6x hoger bij vrouwen met diabetes mellitus type 2).

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

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

Er bestaat een relatie tussen de mate van de hyperglykemie en het ontstaan van langetermijn complicaties, zoals microvasculaire (retinopathie, nefropathie) en macrovasculaire complicaties (coronaire hartziekte, CVA). Een optimale bloedglucoseregulatie met orale bloedglucoseverlagende middelen (metformine en sulfonyleureumderivaten) of insuline leidt tot met name een daling van het aantal microvasculaire complicaties. Voor een vermindering van de macrovasculaire complicaties is het behandelen van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en hypercholesterolemie, alsmede stoppen met roken van veel groter belang.⁴

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt met orale bloedglucoseverlagende middelen in principe pas gestart indien met voedingsadviezen, met name gericht op gewichtsreductie, en stimulering van de lichamelijke activiteit, na drie maanden de streefwaarden voor de bloedglucosespiegels niet worden bereikt.

De volgende orale (groepen) middelen zijn beschikbaar: de SU-derivaten, metformine, repaglinide, thiazolidinedionen, en dipeptidylpeptidase IV (DPP-4)-remmers (sitagliptine en vildagliptine). Gebruik van acarbose wordt niet aanbevolen vanwege de matige werkzaamheid en de bijwerkingen. Alleen voor de SU-derivaten en metformine is een vermindering van langetermijncomplicaties aangetoond. Het volgende stappenplan wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn.

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

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

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

Ad stap 2 Thiazolidinedionen komen als tweevoudige combinatietherapie in aanmerking in combinatie met een sulfonyleureumderivaat óf metformine, indien niet behandeld kan worden met een combinatie van sulfonyleureumderivaten en metformine. In combinatie met metformine vooral bij overgewicht, in combinatie met sulfonyleureumderivaten alleen bij intolerantie of

contraindicaties voor metformine. Sitagliptine en vildagliptine kunnen eveneens een alternatief zijn in combinatie met een sulfonylureumderivaat óf metformine indien niet behandeld kan worden met een combinatie van sulfonylureumderivaten en metformine.

Ad stap 3 Bij patiënten die niet uitkomen met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering gaat de voorkeur uit naar insuline. Alleen bij patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m² voor wie het afvallen ondanks begeleiding een probleem vormt, kan de toevoeging van exenatide worden overwogen, vanwege het voordeel van de gewichtsdeling (met max. 5 kg). Hierbij dient te worden gerealiseerd dat voor exenatide in tegenstelling tot insuline gegevens over de effectiviteit (vermindering complicaties) en veiligheid op lange termijn ontbreken.

Indien toevoeging van insuline op bezwaren stuit, zoals door aanhoudende problemen op de injectieplaats (t.g.v. huidaandoeningen/te weinig onderhuids vetweefsel/lokale reacties zoals infecties, contactallergie), lichamelijke beperkingen (handfunctie, zien), geestelijke beperkingen of prikfobie, kan toevoeging van thiazolidinedionen (drievoudige orale combinatietherapie) worden overwogen. Gerealiseerd dient te worden dat voor de thiazolidinedionen de langetermijnveiligheid (hartinfarct), met name voor rosiglitazon, ter discussie staat en de effectiviteit op klinisch relevante eindpunten in tegenstelling tot voor insuline niet is aangetoond. De combinatie van pioglitazon met insuline heeft niet de voorkeur, omdat de combinatie gepaard gaat met een toename van vochtretentie en hartfalen.

NPH-insuline heeft de voorkeur boven het gebruik van insuline glargine of insuline detemir. Het gebruik van deze langwerkende insuline analoga dient te worden beperkt tot patiënten die ondanks adequate instelling op NPH-insuline problemen ondervinden van nachtelijke hypoglykemieën [Farmacotherapeutisch Kompas, 2009].

Vergelijkende behandeling

Tweevoudige therapie

Tweevoudige orale therapie bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 is volgens het stappenplan de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat.² Indien de patiënt niet behandeld kan worden met metformine of een sulfonylureumderivaat vanwege intolerantie of contraindicaties komt op dit moment een thiazolidinedion (pioglitazon of rosiglitazon) of een DPP-4 remmer (sitagliptine of vildagliptine) in aanmerking. Liraglutide is geregistreerd voor tweevoudige therapie bij patiënten bij wie onvoldoende glykemische controle werd bereikt met metformine óf een sulfonylureumderivaat in monotherapie. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van liraglutide als tweevoudige therapie in combinatie met metformine komt vergelijking met een SU-derivaat (plus metformine) in aanmerking. Voor de combinatie met een sulfonylureumderivaat, komt de vergelijking met metformine (plus een SU-derivaat) in aanmerking. Indien metformine of een SU-derivaat niet kan worden toegepast vanwege contraindicaties of bijwerkingen kan vergelijking met de orale therapieën thiazolidinedionen en de DPP-4 remmers in aanmerking komen.

Liraglutide wordt subcutaan toegediend. In een eerder advies heeft de CFH het aannemelijk geacht dat exenatide, ook geregistreerd voor tweevoudige therapie in combinatie met metformine of een sulfonylureumderivaat, waarschijnlijk niet zal worden toegepast bij tweevoudige therapie vanwege de subcutane toediening. In de NHG standaard wordt vermeld dat 'behandeling met insuline is geïndiceerd als met educatie en een maximale haalbare of maximale toegestane dosis van twee verschillende orale bloedglucoseverlagende middelen de streefwaarden niet worden gehaald.' Toepassing van de subcutane toediening van liraglutide komt, evenals insuline en exenatide, in aanmerking indien niet wordt uitgekomen met een combinatie van metformine én een sulfonylureumderivaat.

Drievoudige therapie

In het stappenplan wordt, indien niet wordt uitgekomen met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, overgegaan op toevoeging van insuline. Bij patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m² voor wie het afvallen ondanks begeleiding een probleem vormt, kan de toevoeging van exenatide worden overwogen. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van liraglutide in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat komt vergelijking met middellangwerkend NPH-insuline en exenatide in aanmerking.

Liraglutide is ook geregistreerd in combinatie met metformine en een thiazolidinedion.

Thiazolidinedionen in combinatie met metformine worden alleen vergoed indien de patiënt een sulfonylureum-derivaat niet kan gebruiken vanwege contra-indicaties, bijwerkingen of onvoldoende effect. Indien vervolgens de bloedglucosespiegel bij behandeling met metformine en

een thiazolidinedion onvoldoende onder controle is kan liraglutide toegevoegd worden. In het stappenplan komt insuline in aanmerking indien de bloedglucosespiegel onvoldoende gereguleerd wordt met deze tweevoudige therapie. Ook voor deze combinatie komt de vergelijking met insuline in aanmerking.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 14 september 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: liraglutide, exenatide, GLP-1 analogue, incretin mimetics, GLP-1 receptor agonist. Dit heeft geen aanvullende literatuurverwijzingen opgeleverd.

4. Therapeutische waarde

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

Tabel 1. Fase III studies met liraglutide, de LEAD studies (tabel overgenomen uit Neumiller et al.⁵)

Studie	N	comedicatie	interventie	Duur (wk)	Δ HbA1c (%)	Δgewicht (kg)
monotherapie						
LEAD-3 (Garber et al) ⁶	746	Dieet/lich.activiteit, 50%max. dosering of OAD monotherapie	liraglutide 1,2 mg liraglutide 1,8 mg glimepiride 8 mg	52	-0,84 ^a -1,14 ^b -0,51	-2,1 ^b -2,5 ^b +1,1
Tweevoudige therapie						
LEAD-1 (Marre et al) ⁷	1041	glimepiride 2-4 mg	liraglutide 1,2 mg liraglutide 1,8 mg rosiglitazon 4 mg placebo	26	-1,08 ^{b,c} -1,13 ^{b,c} -0,44 ^c +0,23	+0,3 ^b -0,2 ^b +2,1 -0,1
LEAD-2 (Nauck et al) ⁸	1091	Metformine 1 gr 2x/dag	liraglutide 1,2 mg liraglutide 1,8 mg glimepiride 4 mg placebo	26	-1,0 ^{b,c} -1,0 ^{c,d} -1,0 ^c +0,1	-2,6 ^{b,d} -2,8 ^{b,e} +1,0 -1,5
Drievoudige therapie						
LEAD-4 (Zinman et al) ⁹	533	Metformine 1 gr 2x/dag plus rosiglitazon 8 mg	liraglutide 1,2 mg liraglutide 1,8 mg placebo	26	-1,48 ^c -1,48 ^c -0,54	-1,0 ^f -2,0 ^f +0,6
LEAD-5 (Russell-Jones et al) ¹⁰	581	Metformine 1 gr 2x/dag plus glimepiride 2-4 mg	liraglutide 1,8 mg insuline glargine placebo	26	-1,33 ^{a,c} -1,09 -0,24	-1,8 ^{b,c} +1,6 -0,4
LEAD-6 (Buse et al) ¹¹	464	Metformine, SU-derivaat of beide	liraglutide 1,8 mg exenatide 10 µg 2x/dag	26	-1,12 ^b -0,79	-3,2 -2,9
LEAD=Liraglutide Effects and Action in Diabetes; OAD = oral antidiabetic drug						
^a p=0.0015 versus comparator						
^b p<0.0001 versus comparator						
^c p≤0.0001 versus placebo						
^d niet inferieur vergeleken met actieve comparator						
^e p≤0.01 versus placebo						
^f p<0.05 versus placebo						

4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de mate van bloedglucoseregulatie.

TWEEVOUDIGE THERAPIE LIRAGLUTIDE

Aangezien liraglutide geïndiceerd is in combinatie met metformine óf een SU-derivaat indien onvoldoende glykemische controle wordt bereikt bij monotherapie van metformine of een SU-derivaat, worden de studies bij tweevoudige therapie kort besproken en weergegeven in tabel 1: In de studie Nauck et al (LEAD 2) is liraglutide (plus metformine) vergeleken met een SU-derivaat (plus metformine) en bereikten beide middelen eenzelfde daling in HbA1c van -1,0%. Indien onvoldoende glykemische controle met metformine in monotherapie wordt bereikt zal de voorkeur uitgaan naar toevoeging van een SU-derivaat omdat van deze behandeling de veiligheidsgegevens op lange termijn beschikbaar zijn alsmede de aangetoonde effectiviteit ten aanzien van microvasculaire complicaties.

Aangezien de fabrikant claimt dat liraglutide in duale therapie een meerwaarde heeft in HbA1c daling ten opzichte van behandeling met een thiazolidinedion of DPP-4 remmer wordt de studie waarin liraglutide vergeleken wordt met rosiglitazon (een thiazolidinedion) in tweevoudige therapie kort besproken en weergegeven in tabel 1:

In de studie Marre et al (LEAD 1) wordt een significant verschil in HbA1c daling gezien ten gunste van liraglutide (plus glimepiride) vergeleken met rosiglitazon (plus glimepiride). Echter, de dosering van 4 mg/dag rosiglitazon is vrij laag vergeleken met de standaard behandeling van 8 mg/dag (EPAR liraglutide)¹². Bovendien wordt ook in het assessment report vermeld dat de voorkeur uit gaat naar een add-on studie en is in deze studie het switch-over principe naar een standaard dosering metformine gehanteerd. Om deze redenen kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden over een eventuele meerwaarde in HbA1c daling.

Op grond van de studies met tweevoudige therapie kan geen meerwaarde aangetoond worden voor liraglutide in tweevoudige therapie. Om deze reden, en vanwege de subcutane toediening, heeft liraglutide niet de voorkeur bij tweevoudige therapie.

DRIEVOUDDIGE THERAPIE LIRAGLUTIDE

Vergelijking met insuline

Voor drievoudige therapie komt vergelijking met NPH-insuline en exenatide in aanmerking. Liraglutide is in de studie Russell-Jones et al.¹⁰ vergeleken met insuline glargine als drievoudige therapie. Eerder is geconcludeerd (CFH-rapport 03/13 insuline glargine¹³) dat de werkzaamheid van insuline glargine globaal vergelijkbaar is met die van NPH-insuline, wat betreft het verlagen van de nuchtere bloedglucosewaarde en het verlagen van de HbA1c-waarde. Op basis hiervan kan voor een oordeel over de invloed van liraglutide op de glykemische instelling gebruik worden gemaakt van het vergelijkende onderzoek met insuline glargine (LEAD 5).

Russell-Jones et al¹⁰: In de open, 26 weken durende, directe vergelijking tussen liraglutide en insuline glargine werden patiënten met diabetes mellitus type 2, die behandeld werden met monotherapie of combinatie therapie gedurende een run-in periode getitreerd tot een standaard combinatie van metformine (2 gram /dag) en glimepiride (4 mg/ dag). Patiënten werden gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg, placebo of insuline glargine (2:1:2). De gemiddelde dosering van insuline na 26 weken was 24 IU/dag.

Kenmerken onderzoek: 581 patiënten met diabetes mellitus type 2 (leeftijd 18-80 jaar), een HbA1c waarde tussen 7,5-10% (monotherapie) en 7-10% (combinatietherapie). De uitgangswaarde van het HbA1c gehalte was 8,3% in de liraglutidegroep en 8,2% in de insuline groep, de uitgangswaarde voor BMI waren 30,4 kg/m² (liraglutide) en 30,3 kg/m² (insuline groep) en de nuchtere bloedglucosewaarde was 9,1 mmol/l voor beide groepen. Het gemiddelde gewicht bij aanvang was 85,3 kg.

Primair eindpunt: Verandering in HbA1c waarde na 26 weken behandeling.

Secundaire effectiviteit eindpunten: Onder andere veranderingen in nuchtere bloedglucosewaarde en verandering in lichaamsgewicht.

Resultaten (tabel 1):

Na 26 weken behandeling daalde de HbA1c waarde in de liraglutide groep met 1,33% vergeleken met 1,09% in de insuline groep (p=0.0015). Bloedglucosewaarden daalden bij de patiënten behandeld met liraglutide met 1.55 mmol/l en bij de patiënten met insuline glargine met 1.79 mmol/l (niet significant).

Vergelijking met exenatide

Buse et al (LEAD 6)¹¹: Liraglutide is met exenatide direct vergeleken in een gerandomiseerd, open, 26 weken durend onderzoek, waarbij 1,8 mg liraglutide eenmaal daags subcutaan vergeleken is met exenatide 10 µg tweemaal daags subcutaan en toegevoegd aan de bestaande medicatie: maximale dosering metformine en/of een sulfonylureumderivaat (doseringen onbekend).

Kenmerken onderzoek: In dit onderzoek werden 464 patiënten geïncludeerd met diabetes mellitus type 2 (leeftijd: 18-80 jaar), een HbA1c waarde tussen 7-11% en een BMI van gemiddeld 32,9 kg/m². De patiënten die geïncludeerd werden waren onvoldoende gereguleerd met maximale doseringen van metformine en een sulfonyleureum derivaat, metformine alleen of SU-derivaat alleen. De uitgangswaarde van het HbA1c gehalte was 8,2% voor liraglutide en 8,1% voor de exenatide groep. Het gemiddelde gewicht bij aanvang was 93,1 kg.

Primair eindpunt: Verandering in HbA1c waarde na 26 weken behandeling ten opzichte van de uitgangswaarde.

Secundaire effectiviteit eindpunten:

Onder andere percentage patiënten dat de streefwaarde HbA1c < 7% behaalt, veranderingen in nuchtere bloedglucosewaarde en verandering in lichaamsgewicht.

Resultaten (tabel 1)

In de resultaten is geen onderscheid gemaakt tussen tweevoudige en drievoudige therapie, de HbA1c dalingen van de gehele groep zijn vergeleken. 62% van de patiënten in de liraglutide groep kregen drievoudige therapie en 64% van de exenatide groep. Na 26 weken daalde de HbA1c waarde in de gehele liraglutide groep met 1,12% vergeleken met 0,79% in de exenatide groep (p < 0,0001; tabel 1). Het aantal patiënten dat een HbA1c gehalte van < 7% bereikte was 54% in de liraglutide 1,8 mg groep versus 43% van de patiënten behandeld met exenatide 2x/dag 10 µg (p=0,0015). De nuchtere bloedglucosewaarde daalde significant in de patiënten behandeld met liraglutide 1,8 mg (-1,61 mmol/l) vergeleken met de exenatide groep (-0,60 mmol/l; p<0.0001).

Discussie:

De **dosering liraglutide** gebruikt in de vergelijkende studies met insuline en met exenatide is 1,8 mg en is de dosis die uit de fase 2 monotherapie studies naar voren komt.¹⁰ In de 1b tekst van liraglutide wordt vermeld dat slechts enkele patiënten baat hebben bij een verhoging van 1,2 mg naar 1,8 mg om de glykemische controle verder te verbeteren. In praktijk zal de meerderheid van de patiënten behandeld worden met de standaarddosering van 1,2 mg per dag. De 1,8 mg gebruikt in de studies is vrij hoog. In de monotherapie studies met liraglutide was een duidelijk verschil in HbA1c daling aangetoond tussen de doseringen 1,2 en 1,8 mg (LEAD-3, zie tabel 1). In de studies met tweevoudige en drievoudige behandelingen werd alleen beperkt effect gezien bij een toename van de dosis naar 1,8 mg.^{7,8,9}

De titratie van de **dosering van insuline** in de direct vergelijkende studie met liraglutide werd uitgevoerd door de patiënt (einddosering gemiddeld 24 IU/dag).¹⁰ In studies waarin de titratie van de insuline doseringen intensiever werden begeleid werden hogere doseringen van insuline bereikt samen met een betere HbA1c daling.¹⁵⁻¹⁷ In de studie van Heine et al¹⁴ waarbij exenatide vergeleken is met insuline glargine werd de dosering door de patiënt opgetitreerd tot gemiddeld 25 IU/dag en werd een vergelijkbare HbA1c daling door insuline glargine behaald. Ook in deze studie en in het CFH rapport van exenatide 07/31 is besproken dat de patiënten mogelijk niet behandeld zijn met de maximale dosering insuline. Er bestaat dus twijfel of de instelling met insuline optimaal is in de direct vergelijkende studie van liraglutide en insuline glargine.¹⁰

De **doseringen** van metformine en SU-derivaten in de vergelijkende studie van liraglutide met exenatide zijn niet vermeld, en daarmee ontbreekt de verdeling van de doseringen over de twee armen. Wel is aangegeven dat de gebruikte doseringen de maximale doses waren die door de patiënt werden getolereerd. Ook is niet vermeld welke SU-derivaten gebruikt zijn. De verdeling van de drie combinatie behandelingen (Met en/of SU) zijn wel beschreven en nagenoeg gelijk verdeeld. De direct vergelijkende studies van liraglutide met exenatide en met insuline glargine zijn **open-label** onderzoeken wat een effect kan hebben op de resultaten.

HbA1c dalingen: In de vergelijkende studie liraglutide en exenatide is de daling in HbA1c van de ITT populatie vergelijkbaar met die van de per-protocol analyse: -1,16% (liraglutide) en -0,89% (exenatide). De daling -0,89% van exenatide komt overeen met de daling in HbA1c van -0,89% van exenatide uit de gecombineerde resultaten van de placebogecontroleerde studies DeFronzo et al¹⁸, Buse et al 2004¹⁹ en Kendall et al²⁰. Echter, in de studies waarbij exenatide vergeleken werd met insuline glargine en bifasische insuline komen dalingen voor bij exenatide van -1,11% en -1,04% die weer vergelijkbaar zijn met de waarde van liraglutide van 1,16% in de directe vergelijking met exenatide (ITT populaties).^{14,21}

In de studie van Russell-Jones et al. kwamen HbA1c dalingen van -1,33% (liraglutide) en -1,09% (insuline glargine) voor, waarbij het verschil significant is (p=0,0015). De auteurs van het artikel geven echter zelf aan dat de klinische relevantie daarvan twijfelachtig is.

Gewicht

Zie tabel 1 voor de gewichtsveranderingen in de verschillende studies. In de vergelijkende studie met insuline glargine was gemiddelde gewichtsverlies in de liraglutide groep 1,8 kg na 26 weken. Bij de patiënten behandeld met insuline glargine nam het gewicht toe met gemiddeld 1,6 kg. Het verschil van -3,43 kg was statistisch significant ($p < 0.0001$). Het gewichtsverlies in de exenatide en liraglutide groepen was vergelijkbaar.

Conclusie:

In één direct vergelijkende studie wordt met liraglutide in combinatie met metformine en/of een SU-derivaat een significante daling van het HbA1c gehalte en de nuchtere bloedglucosewaarden bereikt en significant meer patiënten bereikten de streefwaarde van HbA1c $< 7\%$ ten opzichte van exenatide in combinatie met metformine en/of een SU-derivaat. De klinische relevantie van het verschil in HbA1c daling is echter beperkt, de dosering van liraglutide in de studie is hoger dan de gebruikelijke dosering, de doseringen van metformine en de SU-derivaten zijn niet bekend en het betreft een open-label studie.

Liraglutide in combinatie met metformine en gimepiride verlaagt in één directe open-label studie significant het HbA1c gehalte ten opzichte van insuline glargine. Ook in deze studie is de gebruikte dosering van 1,8 mg liraglutide hoger dan de gebruikelijke dosering van 1,2 mg, wat een beperkt extra effect op de HbA1c daling kan hebben. Bovendien bestaat twijfel of de instelling met insuline optimaal was in het vergelijkende onderzoek met insuline. Met liraglutide en exenatide treedt in tegenstelling tot gebruik met insuline gewichtsvermindering op.

4.b. Effectiviteit

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

Voor liraglutide is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit ten aanzien van micro- en macrovasculaire complicaties en de levensverwachting is aangetoond. Voor exenatide is de effectiviteit op klinische relevante eindpunten eveneens niet aangetoond. Voor insuline is de effectiviteit op met name het optreden van de microvasculaire complicaties wel aangetoond.

4.c. Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van liraglutide zijn aandoeningen van het gastro-intestinale systeem: misselijkheid en diarree. Deze bijwerkingen kwamen zeer vaak voor in klinisch onderzoek, terwijl braken, obstipatie, abdominale pijn en dyspepsie vaak voorkwamen. Bij het begin van de behandeling met liraglutide kunnen deze gastro-intestinale bijwerkingen frequenter voorkomen. Bij voortzetting van de behandeling nemen deze bijwerkingen gewoonlijk binnen enkele dagen of weken af. Hoofdpijn en rinofaryngitis kwamen ook vaak voor. Daarnaast kwam hypoglykemie vaak voor, en zeer vaak als liraglutide wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat. Ernstige hypoglykemie is voornamelijk waargenomen bij de combinatie met een sulfonylureumderivaat. Van de patiënten behandeld met liraglutide ontwikkelde gemiddeld 8,6% antilichamen.

Zie tabel 3 voor een vergelijking van de bijwerkingen met exenatide en insuline glargine.

Tabel 3. Bijwerkingen gemeld in de 1B tekst bij drievoudige therapie

Behandeling	zeer vaak ($\geq 1/10$)	vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
Liraglutide*	hypoglykemie, misselijkheid, diarree, braken	rinofaryngitis, bronchitis, anorexia, verminderde eetlust, hoofdpijn, dyspepsie, buikpijn, obstipatie, winderigheid, abdominale distensie, gastro-oesofageale refluxziekte, virale gastro-enteritis, vermoeidheid, pyrexie
Exenatide**	hypoglykemie, misselijkheid, braken, diarree	Verminderde eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, dyspepsie, buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte, abdominale distensie, hyperhidrose, schrikachtigheid, asthenie
Insuline glargine***	hypoglykemie	Lipohypertrofie, reacties op de injectieplaats

* bijwerkingen gemeld in fase-3-studies bij liraglutide +metformine +glimepiride of bij liraglutide +metformine + rosiglitazon

** bijwerkingen gemeld in fase-3-studies versus placebo, insuline glargine, bifasische insuline aspart en toegevoegd aan metformine, SU-derivaat of TZD's.

*** gemeld tijdens klinisch onderzoek

Gastro-intestinale bijwerkingen

In de studie van Russel-Jones et al. kwamen in de liraglutide groep misselijkheid (13,9%) en diarree (10,0%) significant vaker voor dan in de insuline glargine groep (1,3% voor beide, $p < 0.0001$).

Dyspepsie (6,5%) en braken (6,5%) kwamen ook significant vaker voor bij de patiënten met liraglutide dan bij behandeling met insuline glargine (resp. 1,7%, $p = 0.0042$ en 0,4% $p = 0,0005$).¹⁰

In de vergelijkende studie met exenatide was het aantal patiënten dat gastro-intestinale bijwerkingen gemeld had in de liraglutide groep (45,5%, $n = 107$) vergelijkbaar met de exenatide groep (42,7%, $n = 99$). De incidentie van misselijkheid was gelijk in beide groepen (liraglutide: 25,5% ($n = 60$); exenatide: 28,0% ($n = 65$), alleen hield de misselijkheid in de liraglutide groep minder lang aan: het aantal patiënten dat op week 26 misselijkheid meldde was in de liraglutide groep 5 van de 202 (3%) vergeleken met 16 van de 186 (9%) in de exenatide groep ($p < 0,0001$).¹¹

Hypoglykemie

In de studie van Russel-Jones et al. rapporteerden vijf patiënten (2,2%) een ernstige hypoglykemie, vijf in de liraglutide groep en geen één in de insuline groep. In de vergelijkende studie met exenatide ontwikkelden twee patiënten ernstige hypoglykemie, alleen in de exenatide groep. Al deze patiënten gebruikten ook een SU-derivaat. Het percentage patiënten dat milde hypoglykemie (bloedglucosewaarde $< 3,1$ mmol/l) ontwikkelde in de groep behandeld met liraglutide was vergelijkbaar met het percentage in de insuline glargine groep (27,4% en 28,9%). In de vergelijking met exenatide was de frequentie van milde hypoglykemieën lager bij de patiënten behandeld met liraglutide (1,9 per patiënt per jaar) dan in de exenatide groep (2,6 hypoglyemieën per patiënt per jaar; $p = 0.0131$).

Staken van de behandeling

In de studie van Russel-Jones et al. waren de patiënten die de behandeling staakten vanwege bijwerkingen 4,7% in de liraglutide groep en 2,1% in de insuline groep. In de studie Buse et al. stopten 33 van de 235 patiënten (14%) in de liraglutide groep met de studie vergeleken met 45 van de 232 patiënten (19%) in de exenatide groep (niet significant). De voornaamste reden voor staken van de behandeling was vanwege bijwerkingen.

Discussie: Zoals bij punt 4a besproken is de dosering van liraglutide 1,8 mg vrij hoog, terwijl de incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar is met de patiënten die exenatide gebruiken. Ernstige hypoglykemie kwam weinig voor en meestal in combinatie met een SU-derivaat. De milde hypoglykemieën konden door de patiënten zelf behandeld worden en zijn minder van belang voor de vergelijking tussen de behandelingen dan de ernstige hypoglykemieën.

Conclusie:

De meest voorkomende bijwerkingen van liraglutide zijn aandoeningen van het gastro-intestinale systeem: misselijkheid en diarree. De incidentie van de gastro-intestinale bijwerkingen is vergelijkbaar voor liraglutide en exenatide in de vergelijkende studie, alleen hield in de studie de misselijkheid minder lang aan bij patiënten behandeld met liraglutide.

4.d. Ervaring

In klinisch onderzoek zijn ruim 4600 patiënten behandeld met liraglutide. Liraglutide is wereldwijd nog niet verkrijgbaar. De ervaring met liraglutide is beperkt. Exenatide is in de Verenigde Staten sinds juni 2005 beschikbaar. De ervaring met exenatide is inmiddels voldoende. De ervaring met insulinen is ruim.

Conclusie:

De ervaring met liraglutide is beperkt. De ervaring met exenatide is voldoende en met insuline ruim.

4.e. Toepasbaarheid

Tabel 4. Toepasbaarheid liraglutide, exenatide en insuline NPH

	liraglutide	exenatide	Insuline NPH
--	--------------------	------------------	---------------------

Waarschuwingen en voorzorgen	<p><i>Ouderen/kinderen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - De ervaring bij kinderen < 18 jaar ontbreekt - Gebruik bij ouderen > 75 jaar wordt afgeraden, omdat de ervaring beperkt is <p><i>Lever-nierfunctiestoornis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gebruik bij leverfunctiestoornissen en matige nierinsufficiëntie wordt afgeraden, omdat de ervaring beperkt is. - Ervaring bij ernstige nierinsufficiëntie ontbreekt. <p><i>Overig</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gebruik van GLP-1-analogen is geassocieerd met het risico van pancreatitis - Vanwege beperkte ervaring wordt gebruik bij gastro-intestinale ziekte niet aanbevolen en is voorzichtigheid geboden bij hartfalen - Intraveneuze of intramusculaire injectie wordt niet aanbevolen - Het zelf meten van de bloedglucose kan nodig zijn om de dosering van het sulfonyleureumderivaat aan te passen 	<p><i>Ouderen/kinderen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - De ervaring bij een BMI ≤ 25 en bij ouderen > 75 jaar is beperkt - De veiligheid en effectiviteit is niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten < 18 jaar <p><i>Lever-nierfunctiestoornis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - De klinische ervaring bij matige nierinsufficiëntie is zeer beperkt - Gebruik bij terminale nierziekte of ernstige nierinsufficiëntie wordt niet aanbevolen - Bij optreden van gestoorde nierfunctie bij overgeven, diarree e.d. de behandeling staken - Bij lichte nierinsufficiëntie neemt in combinatie met een sulfonyleureumderivaat het risico van hypoglykemie verder toe <p><i>Overig</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gebruik van GLP-1-analogen is geassocieerd met het risico van pancreatitis - Het gebruik wordt niet aanbevolen bij ernstige gastro-intestinale ziekte - Bij terminale nierziekte neemt de frequentie en ernst van ongewenste gastro-intestinale effecten toe - Intraveneuze of intramusculaire injectie wordt niet aanbevolen - Het zelf meten van de bloedglucose kan nodig zijn om de dosering van het sulfonyleureumderivaat aan te passen. 	<p><i>Ouderen/kinderen</i></p> <p>Geen beperkingen</p> <p><i>Lever-nierfunctiestoornis</i></p> <p>-Geen beperkingen</p> <p><i>Overig</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - insulinen met langere werkingsduur vergroten het risico van niet-herkende nachtelijke hypoglykemie - Bij een snelle daling van het bloedglucosegehalte kan wijziging in het osmotisch evenwicht tussen lens en oculaire vloeistof leiden tot veranderingen in refractie- en accommodatievermogen - Om lipodystrofie op de injectieplaats te voorkomen dient een juiste injectietechniek te worden toegepast - bij ziekte van bijnieren, hypofyse of schildklier kan de insulinebehoefte verminderd zijn - Bij inadequate dosering kan hyperglykemie optreden (vooral bij DM type 1) - Bij toename van fysieke activiteit of verandering van dieet of bij overzetten op een ander insuline kan aanpassing van de dosering nodig zijn - Mag nooit i.v. worden toegediend
Zwangerschap en lactatie	<p>Zwangerschap: gebruik ontraden</p> <p>Lactatie: gebruik ontraden</p>	<p>Zwangerschap: gebruik ontraden</p> <p>Lactatie: gebruik ontraden</p>	<p>Kunnen zonder gevaar voor de vrucht worden gebruikt</p>
Contra-indicaties	<ul style="list-style-type: none"> - diabetes mellitus type 1 - diabetische ketoacidose 	<ul style="list-style-type: none"> - diabetes mellitus type 1 - diabetische ketoacidose 	<p>geen</p>
Interacties	<ul style="list-style-type: none"> - Bij gelijktijdig gebruik met cumarinederivaten wordt frequentere controle van de INR aanbevolen, vooral bij instellen van de therapie met liraglutide en bij doseringsveranderingen. - Vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens wordt de combinatie met insuline niet aanbevolen. 	<ul style="list-style-type: none"> - Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van middelen met smalle therapeutische breedte of met middelen die zorgvuldige klinische controle vereisen (antibiotica, anticonceptiva, protonpompremmers, statinen, cumarine-derivaten), omdat exenatide de mate en snelheid van de resorptie van oraal toegediende geneesmiddelen kan verminderen - Niet onderzocht is gelijktijdig gebruik met insuline - Er is een beperkte ervaring met combinatie met TZD's 	<p>De insulinebehoefte kan veranderen door andere geneesmiddelen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Verlaging van de insulinebehoefte door:</i> androgene en anabole steroïden, ACE-remmers, alcohol, MAO-remmers, octreotide en hoge doses (> 2 g) salicylaten. - <i>Verhoging van de insulinebehoefte door:</i> orale anticonceptiva, corticosteroiden, thiazidediuretica, sympathicomimetica, schildklierhormonen, danazol, proteaseremmers en atypische antipsychotica - β-Blokkers kunnen de adrenerge symptomen van hypoglykemie maskeren

In de tabel is de toepasbaarheid van insuline NPH besproken. De toepasbaarheid van Insuline glargine wordt niet aanbevolen bij diabetische keto-acidose. Bovendien ontbreken gegevens over een veilige toepassing bij zwangerschap en lactatie. Voor insuline glargine geldt dat bij gestoorde leverfunctie en matige tot ernstige nierinsufficiëntie de effectiviteit en veiligheid niet is vastgesteld.

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

4.f. Gebruiksgemak

Liraglutide wordt eenmaal per dag subcutaan toegediend op een willekeurig tijdstip, onafhankelijk van de maaltijden. Bij voorkeur dient liraglutide elke dag rond het zelfde tijdstip te worden geïnjecteerd. De dosering van liraglutide hoeft, evenals exenatide, niet dagelijks aangepast te worden op basis van zelfcontrole van bloedglucosewaarden. Het zelf meten van de bloedglucose kan overigens wel nodig zijn om de dosering van het sulfonyleureumderivaat aan te passen, om het risico van hypoglykemie te verlagen.

Om de verdraagbaarheid te vergroten wordt de behandeling gestart met 0,6 mg liraglutide, na tenminste 1 week dient de dosering te worden verhoogd naar 1,2 mg. Voor de enkele patiënten die baat hebben bij 1,8 mg wordt na tenminste 1 week de dosering verhoogd naar 1,8 mg. Exenatide wordt tweemaal per dag subcutaan toegediend, binnen 60 minuten voorafgaand aan de ochtend- en avondmaaltijd. De behandeling wordt gestart met 5 microg 2x/dag gedurende minstens 1 maand. Vervolgens wordt zonodig verhoogd tot de gebruikelijke dosering van 10 microg 2x/dag.

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

In principe wordt in het huidige behandelingschema bij falen van maximaal haalbare of maximaal toegestane dosis van twee verschillende soorten orale bloedglucoseverlagende middelen gestart met toevoeging van een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline. De instelling hierop is gebaseerd op de nuchtere glucoseconcentratie; dagcurves zijn niet nodig. Dit schema leidt tot een relatief geringe gewichtstoename en weinig hypoglykemieën. Na het bereiken van de streefwaarden kan met minder frequente (zelf)controles worden volstaan.²

Conclusie:

Ten opzichte van exenatide heeft liraglutide het voordeel dat het onafhankelijk van de maaltijd en eenmaal per dag geïnjecteerd kan worden. Ten opzichte van insuline hebben liraglutide en exenatide het voordeel dat zelfcontrole voor het aanpassen van de dosering in het algemeen niet nodig is. Overigens is de controle bij toevoeging van een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline en bij het bereiken van de streefwaarden beperkt.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkooprij (excl. BTW)

Geneesmiddel		Dosering	Kosten (€) per maand
liraglutide	2 voorgevulde pennen met elk 15 doseringen á 1,2 mg	1,2 mg/dag	95.71 euro
exenatide	1 voorgevulde pen (60 doseringen á 10 µg)	10 µg tweemaal per dag (=standaarddosis)	96.20 euro
Insuline glargine (Lantus)	Patroon 300 IE = 3 ml W.w.sp. 300 IE = 3 ml	40 IE (=DDD)	44.32 euro (patroon) 45.46 euro (w.w.sp.)
Insuline, isofaan (Humuline NPH)	Patroon 300 IE = 3 ml W.w.sp. 300 IE = 3 ml	40 IE (=DDD)	24.06 euro (patroon) 27.56 euro (w.w.sp.)

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van liraglutide

6.a. Claim van de fabrikant

“Liraglutide heeft een therapeutische meerwaarde voor patiënten met diabetes mellitus type 2 die falen op de combinatie metformine en SU-derivaat:

- In duale therapie: als combinatietherapie met metformine of een SU-derivaat voor patiënten bij wie met de combinatie van metformine en een SU-derivaat geen adequate glykemische controle kon worden bereikt of bij wie een SU-derivaat dan wel metformine niet gebruikt kan worden vanwege een contra-indicatie of een klinisch relevante bijwerking.
- In triple therapie: als toevoeging aan een combinatietherapie met 2 orale middelen voor een subgroep van patiënten bij wie met de combinatie van 2 orale middelen geen adequate glykemische controle kon worden bereikt.”

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

Duale therapie: Op grond van de studies met tweevoudige therapie kan geen meerwaarde aangetoond worden voor liraglutide in tweevoudige therapie. Indien onvoldoende glykemische controle met metformine in monotherapie wordt bereikt zal de voorkeur uitgaan naar toevoeging van een SU-derivaat omdat van deze behandeling de veiligheidsgegevens op lange termijn beschikbaar zijn alsmede de aangetoonde effectiviteit ten aanzien van microvasculaire complicaties. Bovendien zal de voorkeur uitgaan naar orale therapie boven een subcutane injectie. Uit de studie Marre et al. kunnen, mede door de lage dosering rosiglitazon, geen duidelijke conclusies getrokken worden over een eventuele meerwaarde in HbA1c daling voor liraglutide. Toepassing van de subcutane toediening van liraglutide komt, evenals insuline en exenatide, in aanmerking indien niet wordt uitgekomen met een combinatie van metformine én een sulfonylureumderivaat.

Triple therapie vergelijking met insuline: Het mogelijke voordeel van de gewichtsdeling die optreedt bij gebruik van liraglutide, alsmede het in het algemeen niet nodig zijn van zelfcontrole weegt niet op tegen het nadeel dat gegevens over effectiviteit en veiligheid van liraglutide op de langere termijn ontbreken. Dit is een beperking gezien het chronische karakter van de aandoening. Bij patiënten die niet uitkomen met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering gaat de voorkeur uit naar toevoeging van insuline.

Triple therapie vergelijking met exenatide: De klinische relevantie van het verschil in HbA1c daling in de direct vergelijkende studie van liraglutide met exenatide is beperkt. De dosering van liraglutide is hoger dan de gebruikelijke dosering, wat een beperkt effect kan hebben op de verlaging in HbA1c. Bovendien is de studie een open-label studie. Een grotere werkzaamheid van liraglutide ten opzichte van exenatide is onvoldoende aangetoond.

In het artikel van Neumiller et al. waarin de LEAD studies met liraglutide besproken worden wordt geconcludeerd dat liraglutide een voordeel heeft ten opzichte van exenatide door de eenmaaldaagse dosering, maar dat de invloed op het HbA1c en lichaamsgewicht hetzelfde is.⁵ Doggrell concludeert dat in de LEAD-6 studie liraglutide effectiever is dan exenatide, maar dat dit alleen geldt voor de formuleringen en doseringen gebruikt in de studie.²² In het review artikel Hansen et al. waarin de GLP-1 receptor agonisten besproken worden wordt geconcludeerd dat de enige directe vergelijking tussen liraglutide en exenatide een open-label studie is en dat duidelijk meer directe vergelijkingen nodig zijn om conclusies te kunnen trekken.²³ Dit ondersteunt de visie van de CFH dat er onvoldoende bewijs is voor het bepalen van een meerwaarde. Liraglutide heeft een gelijkwaarde ten opzichte van exenatide.

7. CFH-advies

Bij patiënten die niet uitkomen met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering gaat de voorkeur uit naar toevoeging van insuline. Alleen bij patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m² voor wie het afvallen ondanks begeleiding een probleem vormt, kan de toevoeging van exenatide of liraglutide worden overwogen, vanwege het voordeel van de gewichtsdeling. Hierbij dient te worden gerealiseerd dat voor liraglutide en exenatide, in tegenstelling tot insuline, gegevens over de effectiviteit (vermindering complicaties) en veiligheid op langere termijn, ontbreken. Liraglutide kan eenmaal per dag toegediend worden op een willekeurig tijdstip, onafhankelijk van de maaltijden.

8. Literatuur

- ¹ RIVM, 2005, www.rivm.nl
- ² Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. Huisarts Wet 2006;49(3):137-52.
- ³ NDF Richtlijn Medicamenteuze (glucoseverlagende) behandeling diabetes mellitus type 2. Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Amersfoort 2004.
- ⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
- ⁵ Neumiller JJ, Campbell RK: Liraglutide: A once-daily incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother. 2009 Sep;43(9):1433-44.
- ⁶ Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriquez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet 373:473-481, 2009 (LEAD-3)
- ⁷ Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le T, Colagiuri S: Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU) Diabetic Medicine, 26, 268-278 (2009) (LEAD-1)
- ⁸ Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Daring M, Matthews DR: Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes_-2 study. Diabetes Care 32: 84-90, 2009 (LEAD-2)
- ⁹ Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L: efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care 2009 Jul; 32(7):1224-30. (LEAD-4)
- ¹⁰ Russel-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simo R: Liraglutide versus insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes: A randomized controlled trial (LEAD-5 met+SU) Diabetologia accepted 30 June 2009 (LEAD-5)
- ¹¹ Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Motanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L: A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6) Lancet. 2009 Jul 4;374(9683):39-47. (LEAD-6)
- ¹² EPAR Liraglutide 2009
- ¹³ CFH-rapport 03/13 insuline glargine
- ¹⁴ Heine RJ, Van Gall 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 143:559-569, 2005
- ¹⁵ Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M, for the HOE901/3002 study group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 1130-1136.
- ¹⁶ Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. 28- week comparison of insulin glargine (HOE901) and NPH insulin. Diabetes Care 2001; 24:631-636.
- ¹⁷ Fritsche A, Schweitzer MA, Haring H-U et al. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2003, geaccepteerd voor publikatie.
- ¹⁸ DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(5): 1092-100.
- ¹⁹ Buse JB, Henry RR, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27 (11): 2628-35.
- ²⁰ Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005;28(5):1083-91.
- ²¹ Nauck MA, Duran S, Kim D et al. A comparison of twice daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologica 2007;50:259-67
- ²² Doggrel SA. Is liraglutide or exenatide better in type 2 diabetes? Expert Opin Pharmacother. 2009 Sep 10
- ²³ Hansen KB, Knop FK, Holst JJ, Vilsboll T: Treatment of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists, Int J Clin Pract. 2009 Aug; 63(8) 1154-60

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 9 november 2009.

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