



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2019037631

Datum 26 september 2019
Betreft Uitbreiding nadere voorwaarden GLP-1ra d.m.v. verlaging BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² naar 30 kg/m²

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.E. de Boer
T +31 (0)6 215 833 54

Onze referentie
2019037631

Geachte heer Bruins,

In uw brief van augustus 2019 (CIBG-19-08625) verzoekt u Zorginstituut Nederland om de nadere voorwaarden van de glucagon-like peptide 1 receptor agonisten (GLP-1ra) uit te breiden. De aanvraag voor uitbreiding komt vanuit de Rondetafel Diabeteszorg en betreft een verlaging van de BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² naar 30 kg/m². *Aanleiding voor de aanvraag zijn recente wijzigingen in de behandelrichtlijnen voor diabetes mellitus type 2 in de eerste en tweede lijn door respectievelijk het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV).* Aangezien uw verzoek een aanpassing van de bestaande vergoedingsvoorwaarde van GLP-1ra betreft, zullen wij deze in de vorm van een briefrapport beantwoorden, aangevuld met een budget impact analyse welke als separaat document is bijgevoegd.

Huidige situatie

GLP-1ra zijn geregistreerd voor de regulering van bloedglucose bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en/of basale insuline, indien deze samen met dieet en lichaamsbeweging geen adequate glykemische controle geven. Er zijn momenteel zes GLP-1ra geregistreerd in Nederland, namelijk dulaglutide (Trulicity®), exenatide (Byetta® en Bydureon®), liraglutide (Victoza®), lixisenatide (Lyxumia®) en semaglutide (Ozempic®). Deze GLP-1ra zijn op basis van eerdere beoordelingen van Zorginstituut Nederland geplaatst op bijlage 1A (cluster 0A10BXAP V) van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Voor vergoeding gelden momenteel de volgende bijlage 2 voorwaarden 58 en 85:

1. *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 sulfonyleureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt;*

2. *als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een BMI ≥ 30 kg/m² bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende zijn gereguleerd na ≥ 3 maanden behandeling met optimaal getitreerd basaal insuline in combinatie met metformine (al dan niet met een sulfonylureumderivaat) in een maximaal verdraagbare dosering.*

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
26 september 2019

Onze referentie
2019037631

Uitbreiding nadere voorwaarden

De aangevraagde uitbreiding betreft een verlaging van de BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² naar 30 kg/m² in de 1^e voorwaarde. Aanleiding hiervoor zijn recente wijzigingen omtrent GLP-1ra in de eerste- en tweedelijns behandelrichtlijnen voor diabetes mellitus type 2 *door respectievelijk het NHG en de NIV*. De herziene richtlijnen (2018) noemen dat GLP-1ra in geselecteerde gevallen een plaats in de behandeling hebben indien het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelname) en/of de patiënt een BMI ≥ 30 kg/m² heeft. In bijlage 1 wordt de behandelrichtlijn en de overwegingen voor uitbreiding van de nadere voorwaarden uitgebreid beschreven.

Conclusie therapeutische beoordeling

Op basis van de plaats van GLP-1ra in de herziene behandelrichtlijnen voor diabetes mellitus type 2 en daarbij ondersteunend wetenschappelijk bewijs voldoet verlaging van de BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² naar 30 kg/m² in de 1^e nadere voorwaarde, en daarmee uitbreiding van de nadere voorwaarden, aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Conclusie budget impact analyse

De verruiming van de bijlage 2 voorwaarden van de GLP-1ra zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €13,5 miljoen in het derde jaar na aanpassing van de bijlage 2 voorwaarden wanneer alleen de kosten van GLP-1ra worden meegenomen, en €8,2 miljoen wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van basale insuline. In deze schatting zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Vanuit het bredere zorgperspectief, waarbij de kosten van lancetten en naalden voor basale insuline zijn meegenomen, wordt de budget impact geraamd op €7,5 miljoen in het derde jaar na aanpassing van de bijlage 2 voorwaarden wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van basale insuline.

Advies van Zorginstituut Nederland

GLP-1ra zijn reeds opgenomen op bijlage 1A van het GVS (cluster 0A10BXAP V). Wij adviseren om de bijlage 2 voorwaarden voor GLP-1ra uit te breiden door de BMI-afkapwaarde in de 1^e voorwaarde te verlagen van 35 kg/m² naar 30 kg/m². Deze uitbreiding van de nadere voorwaarden gaat gepaard met meerkosten.

Nieuwe voorwaarden GLP-1ra

1. *uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een BMI ≥ 30 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt;*
2. *als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een BMI ≥ 30 kg/m² bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende zijn gereguleerd na ≥ 3 maanden behandeling met optimaal getitreerd basaal insuline in combinatie met metformine (al dan niet met een sulfonyleureumderivaat) in een maximaal verdraagbare dosering.*

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
26 september 2019

Onze referentie
2019037631

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage 1: Beoordeling uitbreiding van de nadere voorwaarden d.m.v. wijziging BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² naar 30 kg/m²

Bijlage 1

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Beoordeling uitbreiding nadere voorwaarden GLP-1ra d.m.v. verlaging BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² naar 30 kg/m²

Datum
26 september 2019

Onze referentie
2019037631

Diabetes mellitus type 2^[1]

Diabetes mellitus type 2 is een chronische aandoening gekenmerkt door een tekort aan insuline. Het gevolg is een te hoog bloedglucosegehalte. De ziekte ontstaat door onvoldoende insulineafgifte door β -cellen in de alvleesklier en insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel. Insulineresistentie gaat vaak gepaard met een verhoogde bloeddruk, overgewicht, verhoogde triglyceridenwaarden en verlaagde HDL-cholesterolwaarden. Mensen met diabetes mellitus type 2 hebben een verhoogd risico op microvasculaire complicaties, zoals schade aan ogen, nieren en zenuwen (diabetische voet), macrovasculaire complicaties (cardiovasculaire aandoeningen) en sterfte.

Behandelrichtlijn diabetes mellitus type 2^[1, 2]

In 2018 verschenen de (partieel) herziene behandelrichtlijnen voor diabetes mellitus type 2 in de eerste en tweede lijn door respectievelijk het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). De belangrijkste wijziging in de richtlijnen is aanpassing van het medicamenteuze stappenplan, waarin o.a. glucagon-like peptide 1 receptor agonisten (GLP-1ra) een plaats hebben gekregen.

Behandelopecties^[1, 2]

De behandeling van diabetes mellitus type 2 richt zich op het voorkomen en behandelen van micro- en macrovasculaire klachten en complicaties door regulering van de bloedglucosewaarden, de bloeddruk en lipidenwaarden, verzorging van voetproblemen en behandeling van mogelijke comorbiditeiten. Daarnaast worden leefstijladviezen met de patiënt besproken zoals niet roken, gezonde voeding, gewichtsbeheersing, voldoende bewegen en komt de patiënt periodiek voor controle.

Voor de regulering van de bloedglucosewaarden zijn verschillende geneesmiddelen beschikbaar, waaronder GLP-1ra. Het doel van de behandeling is het behalen van een streefwaarde van het hemoglobine A1c (HbA1c) in het bloed, met in acht name van de leeftijd, comorbiditeit, complicaties, haalbaarheid en motivatie van de patiënt. De behandeling wordt conform NHG standaard opgebouwd in 4 stappen. Begonnen wordt met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, namelijk metformine (stap 1) en als hiermee onvoldoende resultaat bereikt wordt, toevoeging van een sulfonyleureumderivaat (stap 2). De volgende stap is bij voorkeur toevoeging van insuliner therapie, eerst (middel)langwerkende (basale) insuline eenmaal daags (stap 3) en daarna toevoeging van kortwerkende (bolus) insuline (stap 4). In overleg tussen behandelaar en patiënt kan in stap 3 en 4 een GLP-1ra of dipeptidyl-peptidase-4-remmer (DPP-4r) als alternatief voor insuline overwogen worden.

De vergoedingsaanvraag richt zich op uitbreiding van de 1^e nadere voorwaarde, waarbij GLP-1ra dienen als alternatief voor basale insuline (stap 3). Volgens de herziene richtlijnen kunnen GLP-1ra als alternatief voor insuline worden overwogen bij patiënten met een HbA1c waarde <15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde indien het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers) en/of de patiënt een BMI ≥ 30 kg/m² heeft. Echter, de NHG noemt dat bij patiënten met een BMI van 30–35 kg/m² dipeptidyl-peptidase-4-remmers (DPP-4r) de voorkeur hebben boven GLP-1-agonisten. Dit heeft te maken met de gemakkelijkere

toedieningsvorm van DPP-4r (oraal t.o.v. subcutaan bij GLP-1ra) en de hoge kosten van GLP-1ra. Bij een BMI ≥ 35 kg/m² hebben GLP1-agonisten de voorkeur (boven DPP-4r) in verband met het gunstige effect op het gewicht.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

GLP-1ra moeten worden gebruikt in combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat. Zelfcontrole is, anders dan bij insuline gebruik, niet nodig. Contra-indicaties zijn doorgemaakte pancreatitis of maligniteiten in pancreas of schildklier, of een sterk verhoogd risico op deze aandoeningen. Daarnaast is voorzichtigheid geboden met voorschrijven van GLP-1ra bij patiënten met bekende gastroparese, leverinsufficiëntie, nierfalen (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) of hartfalen. Na zes maanden moet er een minimale HbA1c-daling van 5 mmol/mol bereikt zijn zonder gewichtstoename om de behandeling met GLP-1ra voort te mogen zetten. Indien dit niet wordt bereikt, dient de behandeling gestopt te worden en gestart te worden met eenmaal daags insuline.

Datum
26 september 2019

Onze referentie
2019037631

Gunstige en ongunstige effecten GLP-1ra

Nieuwe onderzoeken, waaronder een meta-analyse, tonen aan dat GLP-1ra na een behandeling van ongeveer 26 weken even effectief zijn in het verminderen van de HbA1c waarden als basaal insuline, dat ze lijden tot een gewichtsafname (gemiddeld 0,5-5,5 kg) en een lager risico geven op niet-ernstige symptomatische hypoglykemie dan basaal insuline.^[3, 4] Deze onderzoeken zijn grotendeels uitgevoerd bij diabetes mellitus type 2 patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m². Er zijn geen aanwijzingen dat de uitgangsbmi invloed heeft op de mate van reductie van de HbA1c waarden of van gewichtsreductie die met dit geneesmiddel kan worden bereikt. Dit werd al geconcludeerd bij de beoordeling van exenatide in 2009^[5] en wordt ondersteund door nieuwere onderzoeken naar liraglutide met BMI-afkapwaarden <30 , $30-35$ en >35 kg/m².^[6, 7] De gevonden vermindering van de HbA1c waarden door GLP-1ra wijst op een positief effect op cardiovasculaire complicaties. Dit wordt ondersteund door een meta-analyse die een vermindering op niet-fatale beroerte, niet-fataal hartinfarct, sterfte aan hart- en vaatziekten en daarnaast totale sterfte door een deel van de GLP-1ra (lixisenatide, liraglutide en semglutide) t.o.v. placebo op een termijn van 2,1 tot 3,8 jaar vond.^[8] De meest voorkomende ongunstige effecten, namelijk gastro-intestinale bijwerkingen en huidreacties, zijn besproken in eerdere beoordelingen van Zorginstituut Nederland en staan vermeld in de samenvatting van productkenmerken van de GLP-1ra. Het optreden van bijwerkingen op de lange termijn zoals galstenen, retinopathie, schildklier- en pancreascarcinoom is nog onbekend.

Overwegingen plaatsbepaling

GLP1ra hebben in geselecteerde gevallen een plaats in de behandeling van diabetes mellitus type 2, namelijk bij patiënten met een HbA1c waarde <15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde indien hypoglykemieën problemen opleveren in relatie tot werkzaamheden en/of het streven naar gewichtsverlaging bij een BMI ≥ 30 kg/m² een belangrijke overweging is. In het verleden, zoals bij het opstellen van de 1^e voorwaarde voor GLP-1ra in 2009, is een BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² gekozen. Er bestond toen weinig bewijs voor de positieve effecten van GLP-1ra op harde uitkomsten, namelijk micro- en macrovasculaire complicaties, terwijl dit voor insuline wel bekend was.^[5] Inmiddels is duidelijk dat GLP1-ra geen nadelige invloed hebben op hart en vaatziekten (zie hierboven).

Er bestaat nog geen goede bewijslast die een BMI-afkapwaarde aanwijst waarboven GLP-1ra een meerwaarde hebben t.o.v. eenmaal daags basale insuline. Echter, naast bovengenoemd nieuw bewijs van effectiviteit van GLP-1ra en de daaruit voortvloeiende plaats in de behandeling, zijn er enkele overwegingen die de verlaging van de BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² naar 30 kg/m² in de 1^e nadere voorwaarde ondersteunen. Zo adviseert de National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die bij het opstellen van de 1^e

voorwaarde in 2009 is geraadpleegd en toen een BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² noemde, inmiddels ook het gebruik van GLP-1ra bij patiënten met een BMI lager dan 35 kg/m².^[9] Daarnaast is het merendeel van de studies naar de effecten van GLP-1ra uitgevoerd bij patiënten met een BMI \geq 30 kg/m².^[3] De in 2016 opgestelde 2^e nadere voorwaarde voor GLP-1ra heeft om die reden reeds een BMI-afkapwaarde van 30 kg/m².^[10] Verder, zoals boven genoemd, zijn er geen aanwijzingen dat de uitgangs-BMI (<30, 30-35 en >35 kg/m²) van invloed is op de mate van HbA1c verlagings of gewichtsreductie door GLP-1ra.^[7, 6] Tot slot, mensen met een BMI vanaf 30 kg/m² hebben obesitas en ervaren en hoge BMI-gerelateerde sterfte- en ziektelast.^[11] De richtlijn adviseert deze mensen om af te vallen, omdat is aangetoond dat een gewichtsreductie van 5 procent leidt tot een betere insuline gevoeligheid in vet, lever, spierweefsel en op de β -cel functie^[12] en daarnaast mogelijke gezondheidswinst geeft door verbetering van het risicoprofiel voor hart- en vaatziekten.^[13] GLP-1ra passen in dit streven naar gewichtsverlaging, doordat ze gewicht reducerend werken, weliswaar relatief gering (gemiddeld gewichtsvoordeel 3,7 kg^[3]), maar volgens de werkgroep diabetes mellitus type 2 wel klinisch relevant.^[2]

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
26 september 2019

Onze referentie
2019037631

Conclusie

Op basis van de plaats van GLP-1ra in de herziene behandelrichtlijnen voor diabetes mellitus type 2 en daarbij ondersteunend wetenschappelijk bewijs voldoet verlaging van de BMI-afkapwaarde van 35 kg/m² naar 30 kg/m² in de 1^e nadere voorwaarde, en daarmee uitbreiding van de nadere voorwaarden, aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Referenties

1. NHG-werkgroep Diabetes mellitus type 2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening). 2018.
2. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Diabetes Mellitus Type 2 in de tweede lijn. 2018.
3. Singh S, Wright EE, Jr., Kwan AY, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 228-38.
4. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 355-66.
5. College voor zorgverzekeringen. GVS-advies exenatide (Byetta) bij diabetes mellitus type 2 - herbeoordeling. 2009.
6. Fadini GP, Simioni N, Frison V, et al. Independent glucose and weight-reducing effects of Liraglutide in a real-world population of type 2 diabetic outpatients. *Acta Diabetol* 2013; 50: 943-9.
7. Chitnis AS, Ganz ML, Benjamin N, et al. Clinical effectiveness of liraglutide across body mass index in patients with type 2 diabetes in the United States: a retrospective cohort study. *Adv Ther* 2014; 31: 986-99.
8. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 105-13.
9. NICE clinical guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. 2015.
10. Zorginstituut Nederland. GVS-advies uitbreiding bijlage 2 voorwaarden GLP-1-agonisten bij diabetes mellitus type 2. 2016.

11. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27.
12. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab* 2016; 23: 591-601.
13. Van Binsbergen JJ LF, Dapper ALM, Van Halteren MM, Glijstee R, Cleyndert GA, Mekenkamp-Oei SN, Van Avendonk MJP. NHG standaard obesitas. *Huisarts Wet* 2010;53(11):609-25.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
26 september 2019

Onze referentie
2019037631



Budget impact analyse van GLP-1
receptor agonisten voor de indicatie
volwassenen met diabetes mellitus
type 2 en een BMI ≥ 30 kg/m² die
onvoldoende glykemische controle
bereiken met metformine en/of een
sulfonylureumderivaat

Beoordeling verzoek FE vrijstelling in het kader van
aanpassing Bijlage 2 voorwaarden van het GVS

Datum 18 september 2019

Status definitief

Colofon

Zaaknummer	2019032913
Volgnummer	2019033038
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts (niet-praktiserend), secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. R.H. Ophuis, PhD
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder(s)	AstraZeneca B.V. Lilly Nederland B.V. Novo Nordisk B.V. Sanofi-aventis Netherlands B.V. <i>Gezamenlijk indiening via de Rondetafel Diabeteszorg</i>

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—10
3	Budget impact analyse—13
3.1	Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—13
3.2	Budget impact: breder perspectief—13
4	Conclusie—15
5	Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan wanneer de Bijlage 2 voorwaarden van de geneesmiddelengroep GLP-1 receptor agonisten voor de behandeling van diabetes type 2 verruimd worden. Uitgangspunten voor de budget impact analyse zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft geconcludeerd dat de betreffende geneesmiddelen voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk.

1.1 Geregistreeerde indicatie

De huidig geregistreeerde GLP-1 receptor agonisten voor de behandeling van diabetes type 2 zijn dulaglutide (Trulicity®), exenatide (Byetta® en Bydureon®), liraglutide (Victoza®), lixisenatide (Lyxumia®), en semaglutide (Ozempic®). Al deze geneesmiddelen zijn geregistreeerd voor diabetes mellitus type 2 bij volwassenen om glykemische controle te bereiken in combinatie met orale bloedglucoseverlagende middelen en/of basale insuline, indien deze samen met dieet en lichaamsbeweging geen adequate glykemische controle geven.¹⁻⁵ Deze GLP-1 receptor agonisten zijn geclusterd op Bijlage 1a van het Geneesmiddelen Vergoedingsstelsel (GVS).

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Eerdere vergoedingsaanvragen hebben geresulteerd in de vergoeding van GLP-1 receptor agonisten voor patiënten die diabetes type 2 die voldoen aan de volgende Bijlage 2 voorwaarden van het GVS (van toepassing op het hele cluster 0A10BXAP V):

- Uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een Body Mass Index (BMI) ≥ 35 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat (SU) in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt, tenzij de verzekerde al op 1 mei 2011 met dit middel in combinatie met insuline wordt behandeld.
- als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (isofane insuline/langwerkend insuline analoog) bij een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een BMI ≥ 30 kg/m² bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende zijn gereguleerd na ≥ 3 maanden behandeling met optimaal getitreerd basaal insuline in combinatie met metformine (al dan niet met een SU) in een maximaal verdraagbare dosering.

Tabel 1 beschrijft het medicamenteuze stappenplan volgens de Nederlandse behandelrichtlijn.⁶

Tabel 1: Medicamenteuze stappenplan volgens de behandelrichtlijn van diabetes type 2

Stap 1	Metformine
Stap 2	Toevoeging van een SU (bij voorkeur gliclazide)
Stap 3	Voeg (middel)langwerkende insuline eenmaal daags toe. Alternatief (op indicatie): DPP-4-remmer of GLP-1 receptor agonist ^A
Stap 4	Intensiveer insulinebehandeling (tweemaal daags mixinsuline of basaal bolusregime) Alternatief (op indicatie): DPP-4-remmer of GLP-1-receptor agonist ^A

^A Overweeg alleen behandeling met een DPP-4-remmer of GLP-1 receptor agonist als alternatief voor (intensiveren van) insuline bij een HbA1c <15 mmol/mol boven de streefwaarde indien spuiten en zelfcontrole moeilijk uitvoerbaar zijn óf als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is.

De registratiehouders van de momenteel vergoede GLP-1 receptor agonisten hebben gezamenlijk een verzoek ingediend om de huidige Bijlage 2 voorwaarden te verruimen op basis van wijzigingen in de behandelrichtlijn voor diabetes van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).⁶ Het voorstel van de nieuwe Bijlage 2 voorwaarden luidt als volgt:

- Voor een volwassen verzekerde met diabetes type 2 en een BMI van ≥ 30 kg/m², bij wie de bloedglucosevoorwaarden onvoldoende worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een SU in de maximaal verdraagbare doseringen.

De aangevraagde Bijlage 2 voorwaarden wijziging betreft een verlaging van de BMI grens, zodat patiënten bij behandelstap 3 ook al met een BMI vanaf 30 kg/m² een GLP-1 receptor agonist vergoed kunnen krijgen. Momenteel komen alleen patiënten met een BMI van ≥ 35 kg/m² na behandelstap 2 in aanmerking voor vergoeding van een GLP-1 receptor agonist.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Het aantal additionele patiënten dat in aanmerking zou komen voor behandeling met GLP-1 receptor agonisten bij uitbreiding van de Bijlage 2 voorwaarden is berekend op basis van:

- Het aantal patiënten met diabetes type 2 dat jaarlijks basale insuline initieert omdat zij onvoldoende glykemische controle bereiken met metformine en/of SU
- Het percentage patiënten met een BMI tussen de 30 en 35 kg/m²
- Een schatting van het aantal patiënten met een BMI tussen 30 en 35 kg/m² in behandelstap 3 (Tabel 1) die momenteel basaal insuline gebruiken (prevalente groep) die nog niet toe zijn aan behandelstap 4, maar wel zullen switchen naar een GLP-1 receptor agonist

In een eerdere studie uit 2015 (op basis van de PHARMO database) zijn volwassen patiënten met diabetes type 2 geïdentificeerd die voor het eerst basale insuline hebben ontvangen in voorafgaande jaren.⁷ Patiënten werden in dit geval geïnccludeerd indien zij voldeden aan de volgende voorwaarden:

- Ten minste één jaar geschiedenis in PHARMO
- Geen recept van basale insuline, GLP-1 receptor agonist of kortwerkende insuline tijdens de geschiedenis in PHARMO
- Een recept van een oraal antidiabeticum (OAD), namelijk biguaniden, SU, thiazolidinedionen, natriumglucose-cotransporter-2-remmers, of overige OAD in de baseline periode als proxy voor de diagnose diabetes type 2
- Ofwel basale insuline, ofwel een GLP-1 receptor agonist hebben ontvangen als eerste recept, niet in combinatie

Ten tijde van de studie bevatte de PHARMO database gegevens van ongeveer 20% van de Nederlandse inwoners.⁷ De aantallen uit de studie worden met 5 vermenigvuldigd om een inschatting van het landelijke aantal patiënten te krijgen. De studie was uitgevoerd over de jaren 2007 tot en met 2012 (Tabel 2). Naar verwachting starten er jaarlijks 13.320 (2.664*5) diabetes type 2 patiënten met basale insuline nadat zij niet uitkomen met een OAD (Tabel 2).

Tabel 2: Aantal diabetes type 2 patiënten wat gestart is met basale insuline per jaar op basis van PHARMO

Jaar	Aantal
2007	2.684
2008	2.982
2009	2.844
2010	2.771
2011	2.470
2012	2.235
Gemiddeld	2.664

Aangezien het aantal diabetespatiënten is toegenomen ten opzichte van 2012 is het mogelijk dat het aantal patiënten wat jaarlijks start met basale insuline ook is gestegen. Hoewel uit de PHARMO gegevens (Tabel 2) bleek dat het aantal patiënten wat jaarlijks basale insuline initieert redelijk stabiel was over de jaren is indexatie toegepast om te voorkomen dat de budget impact analyse resulteert in een onderschatting. Op basis van gegevens uit de GIP databank wordt aangenomen dat

het aantal gebruikers van diabetesgeneesmiddelen met 18,2% is gestegen ten opzichte van 2012.

Het percentage diabetespatiënten met een BMI tussen de 30 en 35 kg/m² is geschat op basis van twee cohorten van Nederlandse patiënten die initiëren met insuline.^{8, 9} In de twee cohorten was het percentage patiënten met een BMI tussen de 30 en 35 kg/m² respectievelijk 32,7% en 32,1%, wat neerkomt op een gemiddeld percentage van 32,4%.

In totaal wordt het jaarlijks aantal patiënten dat niet langer uitkomt met metformine en/of SU en een BMI heeft van ≥ 30 en < 35 kg/m² geschat op $13.320 * 32,4% * 118,2% = 5.102$ patiënten per jaar. Bij uitbreiding van de nadere voorwaarden zouden deze patiënten in aanmerking komen voor GLP-1 receptor agonisten in plaats van dat zij starten met basale insuline. In overeenstemming met een eerdere beoordeling van Zorginstituut Nederland wordt aangenomen dat 10% van de patiënten die GLP-1 receptor agonisten gebruiken na het eerste jaar stoppen (en overstappen op basale insuline door o.a. bijwerkingen).¹⁰

Marktpenetratie

Volgens de NHG is de eerste keuze voor een behandeling bij patiënten die falen op metformine en/of SU een (middel)langwerkende insuline. Het is daardoor moeilijk in te schatten welk deel van de patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² zal initiëren met GLP-1 nadat zij niet langer uitkomen met metformine en/of SU. Bovendien kunnen DPP-4 remmers ook ingezet worden bij deze patiënten. Volgens de NHG richtlijn hebben DPP-4 remmers de voorkeur bij patiënten met een BMI van 30-35 kg/m², onder andere vanwege gebruiksgemak en kosten.⁶ De verdeling tussen GLP-1 receptor agonisten en DPP-4 remmers bij deze patiënten is echter niet duidelijk. Er wordt daarom een oplopende marktpenetratie aangehouden van 30%, 60% en 100% in de eerste drie jaar na uitbreiding van de nadere voorwaarden. De verwachte oplopende marktpenetratie wordt ondersteund door een door Zorginstituut Nederland geraadpleegde expert. De marktpenetratie van 100% in het derde jaar is een conservatieve schatting, aangezien de NHG richtlijn de voorkeur geeft aan basale insuline in deze patiënt populatie. Omdat GLP-1 receptor agonisten meer gebruiksgemak hebben dan basale insuline (geen zelfcontrole nodig) wordt deze schatting echter wel aangehouden.

Prevalente patiënten

Voorgaande berekeningen zijn gebaseerd op de incidentie instroom van diabetespatiënten. Echter is het ook mogelijk dat een deel van de prevalentie patiënten met een BMI van ≥ 30 en < 35 kg/m², die momenteel basale insuline gebruiken omdat ze niet uitkomen met metformine en/of SU, over willen gaan op een GLP-1 receptor agonist omdat zij eerder niet in aanmerking kwamen voor deze behandeloptie. Omdat het lastig is om te bepalen hoeveel patiënten over zullen gaan op GLP-1 receptor agonisten heeft Zorginstituut Nederland dit aantal gebaseerd op een schatting van een geraadpleegde expert. Op basis van deze inschatting wordt aangenomen dat maximaal 1.500 patiënten van de prevalentie groep over zal gaan op een GLP-1 receptor agonist wanneer de Bijlage 2 voorwaarden worden verruimd. Het is bovendien aangenomen dat deze patiënten in het eerste jaar over zullen gaan.

Tabel 3 geeft een totaaloverzicht van het aantal patiënten dat behandeld zal worden met een GLP-1 agonist in de eerste drie jaar na aanpassing van de Bijlage 2 voorwaarden, waarbij rekening is gehouden met marktpenetratie en de overstap van prevalentie patiënten.

Tabel 3: Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor GLP-1 receptor agonisten en die GLP-1 receptor agonisten gaan gebruiken in de eerste drie jaar na aanpassing van de Bijlage 2 voorwaarden

	<i>Patiënten die in aanmerking komen</i>			<i>Patiënten die GLP-1 gaan gebruiken^A</i>		
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Start jaar 1	5.102	5.102	5.102	3.031 ^B	2.728 ^C	2.728
Start jaar 2		5.102	5.102		3.061 ^D	2.755
Start jaar 3			5.102			5.102
Totaal	5.102	10.204	15.306	3.031	5.789	10.585

^A Gecorrigeerd voor marktpenetratie (30% jaar 1, 60% jaar 2, 100% jaar 3) en stoppers (10% na eerste jaar).

^B $(5.102 \times 30\%) + 1.500$ prevalentie patiënten.

^C $3.031 \times 90\%$ (10% van de patiënten stopt met GLP-1 receptor agonist na 1^e jaar).

^D Marktpenetratie 60% * 5.102.

2.2 Substitutie

Bij patiënten die momenteel niet uitkomen met metformine en/of SU en een BMI hebben van ≥ 30 en < 35 kg/m² wordt op basis van de behandelrichtlijn en in overleg met de patiënt gekozen voor het toevoegen van basale insuline. Hierbij wordt metformine en bij voorkeur ook de SU gecontinueerd. Daarmee is basale insuline de te substitueren behandeling bij de verruiming van de Bijlage 2 voorwaarden.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Met behulp van de Z-index is de gemiddelde prijs van GLP-1 receptor agonisten (Tabel 4) en van basale insuline (Tabel 5) berekend.¹¹ De AIP (exclusief BTW) is gedeeld door het aantal dagelijkse doseringen (DDD) om de prijs per DDD te verkrijgen. Het aantal dagelijkse doseringen is gebaseerd op de Nederlandse DDD, zoals deze is vastgesteld door de WHO of door het Zorginstituut als er geen DDD beschikbaar was ten tijde van de vergoedingsaanvraag van het betreffende product. Er is uitgegaan van de gemiddelde kosten voor GLP-1 receptor agonisten en basale insuline. De jaarlijkse behandelkosten voor GLP-1 receptor agonisten bedragen €1.274 ($365 \times €3,49$) per patiënt en €497 voor basale insuline ($€365 \times 1,36$).

Zowel voor GLP-1 receptor agonisten als basale insuline zijn er kosten binnen het bredere gezondheidszorgbudget die direct gerelateerd zijn aan de behandeling. Voor de toediening van beide geneesmiddelen zijn naalden nodig. Bij exenatide, dulaglutide, en semaglutide zijn de naalden echter al bijgeleverd in de verpakking. Vanwege de lage kosten van deze naalden wordt er weinig verschil tussen beide behandelingen verwacht, en daarom wordt aangenomen dat deze kosten tegen elkaar weggestreept kunnen worden. Daarnaast is zelfcontrole nodig bij behandeling met basale insuline, hiervoor is een lancet (a €0,09 per stuk) en self-monitoring blood glucose (SMBG) strip (a €0,10 per stuk) nodig.¹⁰ Bij GLP-1 receptor agonisten is zelfcontrole niet nodig. Het is aangenomen dat zelfcontrole 1x daags plaatsvindt. Voor basale insuline worden deze kosten meegenomen. Dit komt neer op €0,19 per dag, wat resulteert in €69 euro per patiënt per jaar.

Tabel 4: Gemiddelde kosten van GLP-1 receptor agonisten per DDD

Geneesmiddel	AIP excl. btw	DDD (mg)	Aantal DDDs per verpakking	Prijs per DDD
Exenatide (Bydureon®)	€104,00 ^A	0,286	28	€3,72
Exenatide (Byetta®)	€96,20 ^B	0,015	20	€4,81
Lixisenatide (Lyxumia®)	€71,26 ^C	0,02	30	€2,38
Semaglutide (Ozempic®)	€104,03 ^D	0,07	28	€3,72
Dulaglutide (Trulicity®)	€90,45 ^E	0,21	28	€3,23
Liraglutide (Victoza®)	€92,45 ^F	1,2	30	€3,08
Gemiddelde per DDD				€3,49

^A bydureon injpdr mva pen 2mg +solv 0,65ml; ^B byetta 5 injvlst 0,25mg/ml wwsp 1,2ml OF byetta 10 injvlst 0,25mg/ml wwsp 2,4ml (beiden zelfde prijs); ^C lyxumia 20 injvlst 100mcg/ml pen 3ml; ^D ozempic 0,5 injvlst 1,34mg/ml pen 1,5ml + toebeh OF ozempic 0,25 injvlst 1,34mg/ml pen 1,5ml + toebeh OF ozempic 1 injvlst 1,34mg/ml pen 3ml + toebeh (allen zelfde prijs per verpakking voor 28 dagen gebruik); ^E trulicity 1,5 injvlst 1,5mg/0,5ml (3mg/ml) pen (vaste dosering per pen voor 28 dagen gebruik per verpakking); ^F victoza injvlst 6mg/ml wwsp 3ml.

Tabel 5: Gemiddelde kosten van basale insuline per DDD

Geneesmiddel	AIP excl. btw	DDD (IE)	Aantal DDDs per verpakking	Prijs per DDD
Insuline glargine 100 (Abasaglar®)	€45,01 ^A	40	37,5	€1,20
Insuline glargine 100 (Lantus®)	€45,01 ^B	40	37,5	€1,20
Insuline detemir (Levemir®)	€52,73 ^C	40	37,5	€1,41
Insuline glargine 300 (Toujeo®)	€41,07 ^D	40	33,75	€1,22
Insuline degludec 100 (Tresiba®)	€58,82 ^E	40	37,5	€1,57
Insuline degludec 200 (Tresiba®)	€70,58 ^F	40	45	€1,57
Gemiddelde per DDD				€1,36

^A abasaglar injvlst 100e/ml pen 3ml; ^B lantus solostar inj 100e/ml pen 3ml; ^C levemir flexpen inj 100e/ml pen 3ml; ^D toujeo solostar inj 300e/ml pen 1,5ml; ^E tresiba flextouch injvlst 100e/ml pen 3ml; ^F tresiba flextouch injvlst 200e/ml pen 3ml.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Naar schatting bereiken 13.320 diabetespatiënten jaarlijks onvoldoende glykemische controle met metformine en/of SU en daarom krijgen zij basale insuline toegevoegd aan hun behandeling.
- Het aantal patiënten dat jaarlijks basale insuline initieert omdat zij onvoldoende uitkomen met metformine en/of SU is evenredig gestegen met het aantal patiënten dat diabetesgeneesmiddelen gebruikt sinds 2012 (18,2% gestegen).
- 32,4% van de patiëntenpopulatie heeft een BMI ≥ 30 en < 35 kg/m².
- De incidentie patiënten met een BMI ≥ 30 en < 35 kg/m² zullen behandeld worden met een GLP-1 receptor agonist in plaats van basale insuline wanneer

zij onvoldoende uitkomen met metformine en/of SU. Deze aanname is conservatief, aangezien er ook DPP-4 remmers beschikbaar zijn. Volgens de NHG richtlijn hebben DPP-4 remmers de voorkeur bij patiënten met een BMI van 30-35 kg/m², onder andere vanwege gebruiksgemak en kosten.⁶

- Van de prevalentie patiënten met een BMI ≥ 30 en < 35 kg/m² zullen naar schatting maximaal 1.500 van de patiënten die basale insuline gebruiken overstappen op een GLP-1 receptor agonist in het 1^e jaar omdat zij onvoldoende uitkomen met metformine en/of SU.
- Er wordt gerekend met de gemiddelde kosten van de beschikbare GLP-1 receptor agonisten.
- Er wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 30%, 60% en 100% in de eerste drie jaar na aanpassing van de Bijlage 2 voorwaarden. Dit is mogelijk een overschatting gezien de eerste keuze van de NHG richtlijn voor basale insuline na onvoldoende resultaat met metformine en/of SU.

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 6 staat een overzicht van de totale additionele budget impact die gepaard gaat met de verruiming van de huidige Bijlage 2 voorwaarden. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 6: Raming van de totale meerkosten bij verruiming van de Bijlage 2 voorwaarden voor GLP-1 receptor agonisten: alleen geneesmiddelkosten

Jaar	Aantal patiënten	Kosten GLP-1 receptor agonisten/jaar	Kosten basale insuline/jaar (substitutie)	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	3.031	€3.861.494	€1.506.407	€2.355.087
2	5.789	€7.375.186	€2.877.133	€4.498.053
3	10.585	€13.485.290	€5.260.745	€8.224.545

3.2 Budget impact: breder perspectief

In Tabel 7 staat een overzicht van de totale additionele budget impact die gepaard gaat met de verruiming van de huidige Bijlage 2 voorwaarden. In deze tabel zijn de geneesmiddelkosten en de kosten ten laste van het bredere gezondheidsbudget meegenomen. De kosten ten laste van het bredere gezondheidsbudget bestaan uit hulpmiddelen voor het gebruik en de toediening van basale insuline (lancetten en test strips).

Tabel 7: Raming van de totale meerkosten bij verruiming van de Bijlage 2 voorwaarden voor GLP-1 receptor agonisten: breder perspectief

Jaar	Aantal patiënten	Kosten GLP-1 receptor agonisten/jaar	Kosten basale insuline/jaar (substitutie)	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	3.031	€3.861.494	€1.715.546	€2.145.948
2	5.789	€7.375.186	€3.276.574	€4.098.612
3	10.585	€13.485.290	€5.991.110	€7.474.180

4 Conclusie

De verruiming van de Bijlage 2 voorwaarden van de GLP-1 receptor agonisten zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €13,5 miljoen in het derde jaar na aanpassing van de Bijlage 2 voorwaarden wanneer alleen de kosten van GLP-1 receptor agonisten worden meegenomen, en €8,2 miljoen wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van basale insuline. In deze schatting zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen.

Vanuit het bredere zorgperspectief, waarbij de kosten van lancetten en naalden voor basale insuline zijn meegenomen, wordt de budget impact geraamd op €7,5 miljoen in het derde jaar na aanpassing van de Bijlage 2 voorwaarden wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van basale insuline.

Bij de berekeningen van de budget impact bestaat er onzekerheid over het aantal prevalentie patiënten met een BMI ≥ 30 en < 35 kg/m² die basale insuline gebruiken en overstappen op een GLP-1 receptor agonist omdat zij onvoldoende uitkomen met metformine en/of SU. Hoewel basale insuline de eerste keuze is voor een behandeling bij patiënten die falen op metformine en/of SU is het mogelijk dat toch veel patiënten overgaan op een GLP-1 receptor agonist in verband met het gebruiksgemak van GLP-1 receptor agonisten (ten opzichte van basale insuline). Een marktpenetratie van 100% is daarmee een conservatieve schatting, dit valt in de praktijk mogelijk lager uit. Ook zijn DPP-4 remmers beschikbaar voor deze patiënten, de verdeling tussen GLP-1 receptor agonisten en DPP-4 remmers is echter niet duidelijk. Volgens de NHG richtlijn hebben DPP-4 remmers wel de voorkeur bij patiënten met een BMI van 30-35 kg/m², onder andere vanwege gebruiksgemak en kosten.⁶

5 Referenties

- 1 EMA. Summary of Product Characteristics Trulicity®. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_nl.pdf
- 2 EMA. Summary of Product Characteristics Byetta®. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information_nl.pdf
- 3 EMA. Summary of Product Characteristics Victoza®. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_nl.pdf
- 4 EMA. Summary of Product Characteristics Lyxumia®. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_en.pdf
- 5 EMA. Summary of Product Characteristics Ozempic®. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_nl.pdf
- 6 Nederlands Huisartsen Genootschap. Diabetes mellitus type 2. 2018. Via: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/diabetes-mellitus-type-2>
- 7 PHARMO Institute. Real-life use and outcomes of basal insulin and GLP-1 in the Netherlands. 2015.
- 8 Mast, M.R., Walraven, I., & Hoekstra, T. et al. 2016. Effectiveness of insulin therapy in people with Type 2 diabetes in the Hoorn Diabetes Care System. *Diabetic medicine*. 33(6):794-802.
- 9 Sidorenkov, G., van Boven, J.F.M., & Hoekstra, T. et al. 2018. HbA1c response after insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus in real life practice: Identifying distinct subgroups. *Diabetes, obesity & metabolism*. 20(8):1957-64.
- 10 Zorginstituut Nederland. GVS-advies uitbreiding bijlage 2 voorwaarden GLP-1-agonisten bij diabetes mellitus type 2. 2016. Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/09/22/gvs-advies-uitbreiding-bijlage-2-voorwaarden-glp-1-agonisten-bij-diabetes-mellitus-type-2>
- 11 Z-index. Taxe maart 2019.