

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
t.a.v. Directie GMT
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020018412

Datum 29 mei 2020
Betreft GVS beoordeling semaglutide oraal (Rybelsus®)

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. P. Pasman
ppasman@zinl.nl

Onze referentie
2020018412

Geachte heer van Rijn,

In uw brief van 9 maart 2020 (CIBG-20-0120) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toets uit te voeren via de parallelle procedure CBG-ZIN over de vergoedingsaanvraag van het middel semaglutide oraal (Rybelsus®) voor opname in het GVS. In de pilot Parallelle Procedure CBG-ZIN is het vergoedingstraject gestart terwijl het registratietraject nog niet was afgerond. Geneesmiddelen die deze parallelle procedures doorlopen, in plaats van de huidige sequentiële procedures, komen hierdoor sneller beschikbaar voor de patiënt. De EMA registratie van semaglutide oraal (Rybelsus®) is op 27 mei 2020 gepubliceerd op de EMA website. Dit is normaal gesproken het moment dat een vergoedingsdossier kan worden ingediend. Vanwege de parallelle procedure kan het Zorginstituut nu meteen na registratie een uitspraak doen over de vergoeding.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budgetimpactanalyse als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Semaglutide behoort tot de farmacotherapeutische groep van de GLP-1 (glucagonachtige peptide-1)-receptoragonisten. Het is reeds beschikbaar als injectievloeistof (Ozempic®). Deze beoordeling betreft de eerste orale formulering van een GLP-1 receptoragonist (Rybelsus®). Het is beschikbaar als 3 mg, 7 mg, en 14 mg tabletten.

Semaglutide (Rybelsus®) is geïndiceerd voor *'de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 om glykemische controle te verbeteren als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging*

- *als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties*
- *in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes'.*

De startdosis semaglutide is 3 mg eenmaal daags. Na één maand moet de dosering worden verhoogd naar een onderhoudsdosering van 7 mg eenmaal daags en vervolgens na ten minste één maand kan de dosering worden verhoogd naar de maximale aanbevolen eenmaal daagse dosering van 14 mg.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
29 mei 2020

Onze referentie
2020018412

Toets onderlinge vervangbaarheid

Rybelsus® (semaglutide oraal) is niet onderling vervangbaar met Ozempic® (semaglutide subcutaan) en de overige in het GVS opgenomen subcutane GLP-1-receptoragonisten vanwege een verschil in toedieningsweg. Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is semaglutide (Rybelsus®) ook niet onderling vervangbaar met de andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen en geregistreerd voor toepassing bij diabetes mellitus type 2.

Op grond van bovenstaande kan semaglutide (Rybelsus®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of Rybelsus® in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

In het farmacotherapeutisch rapport is semaglutide (Rybelsus®) vergeleken met subcutaan semaglutide of een andere subcutaan GLP-1 receptoragonist. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat oraal semaglutide een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van subcutaan semaglutide of een andere subcutaan GLP-1 receptoragonist. Dit geldt voor een afgebakende (beperkte) populatie binnen de geregistreerde indicatie namelijk de vergoedingsvoorwaarden zoals hieronder geformuleerd. Dit komt overeen met de vergoedingsvoorwaarden van de subcutane GLP-1 receptoragonisten.

Budgetimpactanalyse

Rekening houdend met aannames rondom het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor oraal semaglutide (Rybelsus®) en de marktpenetratie zal opname van Rybelsus® op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €24,9 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket wanneer alleen de kosten van Rybelsus® worden meegenomen. Wanneer er echter rekening wordt gehouden met substitutie van GLP-1 receptoragonisten per subcutane injectie zal opname gepaard gaan met kostenbesparingen ten gunste van het farmaciebudget. Deze besparingen worden geraamd op €35,9 duizend in het derde jaar na opname in het basispakket.

Hierbij is er onzekerheid over het aantal patiënten dat zal starten met Rybelsus®. Daarnaast zal de voorkeur voor Rybelsus® boven andere GLP-1 receptoragonisten per subcutane injectie verschillen per individuele patiënt, waardoor het lastig is om een goede inschatting te maken van het aantal patiënten dat de voorkeur geeft aan de orale toediening van Rybelsus®. De budgetimpactanalyse geeft een ruime schatting van het aantal nieuwe patiënten dat zal starten met Rybelsus®. In de praktijk kan het aantal patiënten hiervan afwijken. Daarnaast is er ook onzekerheid over het percentage patiënten dat zal overstappen van de huidige diabetesmedicatie naar Rybelsus®.

Er is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Advies

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid komt semaglutide oraal (Rybelsus®) niet in aanmerking voor opname op bijlage 1A. Het Zorginstituut adviseert semaglutide (Rybelsus®) op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en hieraan de onderstaande voorwaarden te stellen. Dit komt overeen met de vergoedingsvoorwaarden van de subcutane GLP-receptoragonisten.

Opname op bijlage 1B gaat gepaard met besparingen van €35,9 duizend.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
29 mei 2020

Onze referentie
2020018412

Voorwaarden oraal semaglutide

1. uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt, of
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.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

GVS-rapport
Semaglutide in orale toedieningsvorm
(Rybelsus®)

Datum 28 mei 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019054459
Volgnummer	2020006849
Contactpersoon	mevr. P. Pasman, Projectleider CBG-ZIN JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Endocrien, Spijsvertering & Stofwisseling

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Semaglutide (Rybelsus®)—5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2	Gelijke toedieningsweg—7
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B—11
3.1	Beoordeling therapeutische waarde—11
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit—12
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming—12
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B—12
4	Conclusie plaatsing in GVS—13
5	Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 9 maart 2020 verzoekt de minister voor Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren via de parallelle procedure CBG-ZIN over het geneesmiddel semaglutide in orale toedieningsvorm (Rybelsus®).

1.1 Semaglutide (Rybelsus®)

Samenstelling

Tabletten met 3 mg, 7 mg, of 14 mg semaglutide.

Geregistreerde indicatie ^[1]

Semaglutide (Rybelsus®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 om glykemische controle te verbeteren als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Dosering ^[1]

De startdosis semaglutide is 3 mg eenmaal daags gedurende één maand. Na één maand moet de dosering worden verhoogd naar een onderhoudsdosering van 7 mg eenmaal daags. Na ten minste één maand met een dosering van 7 mg eenmaal daags, kan de dosering worden verhoogd naar een onderhoudsdosering van 14 mg eenmaal daags om de glykemische controle verder te verbeteren.

De maximale aanbevolen eenmaaldaagse dosis semaglutide is 14 mg. Inname van twee 7 mg tabletten om het effect van een dosis van 14 mg te bereiken is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

Wisselen tussen orale en subcutane (s.c.) toediening

Het effect van wisselen tussen oraal en s.c. semaglutide kan niet makkelijk worden voorspeld vanwege de hoge farmacokinetische variabiliteit van oraal semaglutide. Blootstelling na oraal semaglutide 14 mg eenmaal daags is vergelijkbaar met s.c. semaglutide 0,5 mg eenmaal per week. Een orale dosis equivalent aan 1,0 mg s.c. semaglutide is nog niet vastgesteld. Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De fabrikant claimt een gelijke waarde ten opzichte van de overige GLP-1-receptoragonisten (GLP-1ra), inclusief semaglutide in subcutane toedieningsvorm, die reeds zijn opgenomen in het GVS.

De fabrikant vraagt voor oraal semaglutide (Rybelsus®) vergoeding aan voor de indicaties conform de vergoedingsvoorwaarden op bijlage 2 die beschreven zijn voor de subcutane GLP-1ra:

- volwassenen 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.
- als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij volwassenen 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.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van semaglutide (Rybelsus®) is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Semaglutide (Rybelsus®) is een GLP-1ra en is verwerkt in een orale toedieningsvorm. Het betreft de eerste orale formulering met een GLP-1ra. Semaglutide in subcutane (s.c.) toedieningsvorm (Ozempic®) is reeds in het GVS opgenomen en is als onderling vervangbaar geacht met de overige in GLP-1ra in subcutane toedieningsvorm, te weten exenatide, liraglutide, lixisenatide, en dulaglutide.² Deze middelen zijn opgenomen in cluster OA10BXAP op bijlage 1A van het GVS.

Clustering vindt in principe plaats op stofnaam. Vanwege een verschil in toedieningsweg tussen Rybelsus® (semaglutide oraal) en Ozempic® (semaglutide subcutaan) zijn deze echter niet onderling vervangbaar. Op grond van dit verschil in toedieningsweg is semaglutide oraal ook niet onderling vervangbaar met de overige in het GVS opgenomen subcutane GLP-1ra.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van semaglutide (Rybelsus®) komen de orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen in aanmerking die zijn geregistreerd voor toepassing bij T2DM;

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties
- in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (inclusief insuline).

Het gaat hierbij om de volgende middelen die zijn opgenomen in het GVS op bijlage 1A; pioglitazon (cluster OA10BGAO), de DPP-4 remmers (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) (cluster OA10BHAO) en de SGLT-2 remmers (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine) (cluster OA10BXAO).

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Semaglutide (Rybelsus®) is net als pioglitazon, de DPP-4 remmers en de SGLT-2 remmers geregistreerd voor toepassing bij T2DM, in tweevoudige combinatietherapie met metformine (als alternatief voor een sulfonyleureumderivaat). Dit vormt de belangrijkste indicatie. Daarnaast zijn pioglitazon, de DPP-4 remmers en de SGLT-2 remmers, evenals semaglutide (Rybelsus®), geregistreerd voor combinatie met insuline en voor gebruik als monotherapie indien er een contra-indicatie of intolerantie voor metformine bestaat.

Conclusie:

Het indicatiegebied van semaglutide (Rybelsus®) en de orale bloedglucose verlagende middelen pioglitazon, de DPP-4 remmers en de SGLT-2 remmers is gelijksoortig.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Semaglutide (Rybelsus®) wordt oraal toegediend, evenals de andere orale bloedglucose verlagende middelen pioglitazon, de DPP-4 remmers en de SGLT-2 remmers.

Conclusie:

De toedieningsweg van semaglutide (Rybelsus®) is gelijk aan die van pioglitazon, de DPP-4 remmers en de SGLT-2 remmers.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Semaglutide (Rybelsus®) is bestemd voor behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2. Ook pioglitazon, de DPP-4 remmers en de SGLT-2 remmers zijn bestemd voor gebruik door volwassenen.

Conclusie:

Semaglutide (Rybelsus®) is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als pioglitazon, de DPP-4 remmers en de SGLT-2 remmers.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

Gunstige effecten

In direct vergelijkende fase-3 gerandomiseerde parallelgroep studies resulteerde toevoeging van semaglutide (Rybelsus®) aan metformine of aan metformine met een sulfonyleureumderivaat in een significant grotere daling van het HbA1c ten opzichte van sitagliptine (DPP-4 remmer; PIONEER-3)⁴ en empagliflozine (SGLT-2 remmer; PIONEER-2).⁵ Deze verschillen zijn beperkt: in maximale dosering is de absolute afname 1.3% (semaglutide) vs. 0.8-0.9% (sitagliptine, empagliflozine). Eerder is geoordeeld dat pioglitazon, dapagliflozine (SGLT-2 remmer), en sitagliptine (DPP-4 remmer) als toevoeging aan metformine het HbA1c in dezelfde mate verlagen.³ Derhalve wordt hier geconcludeerd dat er sprake is van vergelijkbaar verschil in HbA1c daling tussen semaglutide (Rybelsus®) en pioglitazon.

Voor zowel semaglutide (Rybelsus®) als voor de SGLT2-remmers (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine), de DPP-4 remmers, en pioglitazon, is, als toevoeging aan de standaardbehandeling en ten opzichte van placebo, non-inferioriteit aangetoond op de primaire macro vasculaire uitkomstmaat. Daarnaast is er voor de SGLT2-remmers tevens superioriteit aangetoond.⁶ Alle studies hebben betrekking op een T2DM populatie met een hoog cardiovasculair risico.

Bij toevoeging van semaglutide (Rybelsus®) aan metformine of aan metformine met een sulfonyleureumderivaat treedt gewichtsverlies op in eenzelfde mate als bij toevoeging van SGLT-2 remmers (-4,7 kg vs -3,8 kg),⁵ in tegenstelling tot gewichtstoename bij toevoeging van pioglitazon en geen/zeer beperkt gewichtsverlies bij sitagliptine (-0.6 kg).^{3,4}

Ongunstige effecten

Eerder is geoordeeld dat, op grond van verschillen in ongunstige effecten, er klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan tussen SGLT-2 remmers (dapagliflozine), DPP-4 remmers en pioglitazon.³

SGLT-2 remmers kennen genitale infecties en urineweginfecties als belangrijkste bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen bij behandeling met DPP-4 remmers (sitagliptine) zijn luchtweginfecties en nasofaryngitis.

De belangrijkste bijwerkingen bij behandeling met pioglitazon zijn gewichtstoename, vochtretentie, risico op hartfalen, en een toegenomen kans op fracturen.

Als gevolg van een ander werkingsmechanisme heeft semaglutide (Rybelsus®) een andersoortig bijwerkingenprofiel dan pioglitazon, DPP-4 remmers, en SGLT-2 remmers.

Het bijwerkingenprofiel van semaglutide (Rybelsus®) wordt primair gekenmerkt door gastro-intestinale events waaronder misselijkheid, diarree en braken, welke zeer vaak voorkomen ($\geq 1/10$).

Uit het klinische studieprogramma blijkt dat de proportie dat staakt met de behandeling ten gevolge van ongunstige effecten hoger ligt in de semaglutide (Rybelsus®) groepen dan in de comparator groepen (waaronder ook sitagliptine en empagliflozine). De hogere incidentie van staken tijdens behandeling met semaglutide (Rybelsus®) wordt gedreven door gastro-intestinale bijwerkingen en is dosis-afhankelijk.

Dit verschil in bijwerkingenprofiel kan bepalend zijn voor de keuze van de arts.

Conclusie: Er zijn klinisch relevante verschillen in eigenschappen met betrekking tot de bijwerkingenprofielen tussen semaglutide (Rybelsus®), pioglitazon, de DPP-4 remmers, en SGLT-2 remmers.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Semaglutide (Rybelsus®) is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS.

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan semaglutide (Rybelsus®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of semaglutide (Rybelsus®) in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft voldoende vertrouwen in het bewijs voor een vergelijkbaar effect op de glykemische regulatie en gewicht van oraal semaglutide ten opzichte van subcutaan semaglutide of een ander subcutaan GLP-1ra (liraglutide) als toevoeging aan metformine ± SU-derivaat of als toevoeging aan basaal insuline en metformine.

Het effect van oraal semaglutide op diabetes gerelateerde micro- en macro vasculaire complicaties is, evenals voor de overige subcutane GLP-1ra, niet onderzocht in de algemene T2DM populatie. Binnen een T2DM populatie met een hoog cardiovasculair risicoprofiel, en als toevoeging aan de reguliere behandeling en vergeleken met placebo, blijkt dat oraal semaglutide een neutraal tot mogelijk gunstig effect heeft op diabetes gerelateerde complicaties zoals ook werd gezien voor de subcutane GLP-1ra.

Er is sprake van een overeenkomend veiligheidsprofiel tussen oraal en subcutaan semaglutide. De vaakst voorkomende ongunstige effecten zijn gastro-intestinale klachten waaronder misselijkheid en diarree, passend in het veiligheidsprofiel van de gehele GLP-1ra klasse. De ongunstige effecten resulteren in een vergelijkbare incidentie van staken met de behandeling. De incidentie van (ernstige) symptomatische hypoglykemie is laag en vergelijkbaar en is afhankelijk van de achtergrondbehandeling (hoger in combinatie met een SU-derivaat of insuline).

Oraal semaglutide wordt eenmaal daags toegediend volgens een strikt innameschema om de biologische beschikbaarheid niet nadelig te beïnvloeden; op een lege maag ten minste 30 minuten voor de eerste maaltijd of inname van overige orale geneesmiddelen, met behulp van maximaal 120 milliliter water (ongeveer een half glas). De overige GLP-1ra worden subcutaan toegediend in frequenties van tweemaal dagelijks (Byetta®), eenmaal dagelijks (Lyxumia® en Victoza®), tot eenmaal wekelijks (Bydureon®, Ozempic® en Trulicity®).

Conclusie:

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van T2DM, oraal semaglutide een gelijke waarde heeft ten opzichte van subcutaan semaglutide of een ander subcutaan GLP1-analoog, voor een afgebakende (beperkte) populatie binnen de geregistreerde indicatie, namelijk;

- Voor een volwassen verzekerde met T2DM en een body mass index (BMI) van $\geq 30/m^2$, bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat (SU-derivaat) in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt, of
- als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij volwassenen met T2DM en een BMI $\geq 30 kg/m^2$ 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.

Dit is overeenkomstig met de vergoedingsvoorwaarden van de subcutane GLP-1ra.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een vrijstelling verleend voor een farmaco-economische beoordeling.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Rekening houdend met aannames rondom het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor Rybelsus® en de marktpenetratie zal opname van oraal semaglutide (Rybelsus®) op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €24,9 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket wanneer alleen de kosten van Rybelsus® worden meegenomen. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van GLP-1ra per subcutane injectie zal opname gepaard gaan met kostenbesparingen ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op €35,9 duizend in het derde jaar na opname in het basispakket.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Semaglutide in orale toedieningsvorm (Rybelsus®) kan op bijlage 1B worden geplaatst. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met besparingen van €35,9 duizend.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Semaglutide (Rybelsus®) is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en komt niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A.

Bij de behandeling van T2DM heeft oraal semaglutide een gelijke waarde ten opzichte van subcutaan semaglutide of een ander subcutaan GLP1-analoog, voor een afgebakende (beperkte) populatie binnen de geregistreerde indicatie. Semaglutide in orale toedieningsvorm (Rybelsus®) kan op bijlage 1B worden geplaatst, met inachtneming van dezelfde vergoedingsvoorwaarden zoals die gelden voor GLP-1ra in subcutane toedieningsvorm:

- Voor een volwassen verzekerde met T2DM en een body mass index (BMI) van ≥ 30 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat (SU-derivaat) in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt, of
- als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij volwassenen met T2DM 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.

Opname op bijlage 1B gaat gepaard met besparingen van €35,9 duizend in het derde jaar na opname in het basispakket.

5 Literatuur

- 1 EMA. SmPC semaglutide (Rybelsus®). 2020
- 2 ZIN. GVS beoordeling semaglutide (Ozempic®). 2018
- 3 CVZ. GVS beoordeling dapagliflozine (Forxiga®). 2013
- 4 Rosenstock et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycosylated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea. The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321: 1466-80.
- 5 Rodbard et al. Oral Semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019; 42: 2272-81.
- 6 Zelniker et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019; 393: 31-39.

Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonylureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal getitreerd basaal insuline in combinatie met metformine en/of sulfonylureumderivaat

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 28 mei 2020

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019054459
Volgnummer	2020008656
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 11

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 20

3.3 Gunstige effecten interventie 22

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 28

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 29

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 31

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33

5.1 Oud advies 33

5.2 Nieuw advies 33

Bijlage 1: Zoekstrategie 35

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 43

Bijlage 5: Baseline tabel 45

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 47

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 49

Bijlage 8: GRADE evidence profiel 53

Bijlage 9 Baselinekarakteristieken studies diabetes gerelateerde complicaties 59

Literatuur 61

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van oraal Semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van T2DM.

Semaglutide (Rybelsus®) is daarbij vergeleken met subcutaan (s.c.) semaglutide of een ander s.c. GLP-1 receptor agonist (GLP-1ra) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Semaglutide (Rybelsus®) behoort tot de groep glucagon-like peptide 1 receptor agonisten (GLP-1ra). Rybelsus® betreft de eerste orale formulering met een GLP-1ra.

Eerdere vergoedingsaanvragen voor s.c. GLP-1ra (waaronder ook s.c. semaglutide, Ozempic®) hebben geresulteerd in de vergoeding voor een beperktere T2DM populatie ten opzichte van de geregistreerde indicaties (bijlage 2 voorwaarden, van toepassing op het hele s.c. GLP-1ra cluster 0A10BXAP V):

- Voor een volwassen verzekerde met T2DM en een body mass index (BMI) van ≥ 30 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat (SU-derivaat) in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt, of
- als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij volwassenen met T2DM 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.

De fabrikant claimt een gelijke waarde van oraal semaglutide (Rybelsus®) ten opzichte van de s.c. GLP1-ra waaronder semaglutide (Ozempic®) voor bovengenoemde afgebakende (beperktere) T2DM populaties.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat oraal semaglutide een gelijke waarde heeft ten opzichte van subcutaan semaglutide of een ander subcutaan GLP-1ra, voor bovengenoemde afgebakende T2DM populaties. Dit is overeenkomstig met de vergoedingsvoorwaarden van de subcutane GLP-1ra.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van semaglutide (Rybelsus®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 23 maart 2020.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 (T2DM) en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende reageren op (1) metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat), of op (2) optimaal getitreerd basaal insuline met metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat) beide t.o.v. subcutaan (s.c.) semaglutide of een ander s.c. GLP-1 receptor agonist (GLP-1ra).

Stofnaam

Semaglutide (Rybelsus®)

Geregistreerde indicatie:

Semaglutide behoort tot de groep van glucagon-like peptide 1 receptor agonisten (GLP-1ra). Semaglutide (Rybelsus®) is de eerste GLP-1ra die is verwerkt in een orale toedieningsvorm. De overige GLP-1ra worden toegediend door middel van subcutane (s.c.) injectie.

Semaglutide (Rybelsus®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 om glykemische controle te verbeteren als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties
 - in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.^[1]

Eerdere vergoedingsaanvragen voor s.c. GLP-1ra (waaronder ook s.c. semaglutide, Ozempic®) hebben geresulteerd in de vergoeding voor een beperktere T2DM populatie ten opzichte van de geregistreerde indicaties (bijlage 2 voorwaarden, van toepassing op het hele s.c. GLP-1ra cluster OA10BXAP V):

- Voor een volwassen verzekerde met T2DM en een body mass index (BMI) van ≥ 30 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat (SU-derivaat) in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt, of
- als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij volwassenen met T2DM 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.

Claim van de fabrikant:

De fabrikant claimt een gelijke waarde van oraal semaglutide (Rybelsus®) ten opzichte van s.c. semaglutide (Ozempic®) of een ander s.c. GLP-1ra voor beide bijlage 2 voorwaarden.

De vergoedingsaanvraag voor oraal semaglutide (Rybelsus®) heeft derhalve

betrekking op een afgebakende (beperkte) populatie binnen de geregistreerde indicatie, gelijk aan die van de s.c. GLP-1ra.

Doseringsadvies ^[1]:

De startdosis semaglutide is 3 mg eenmaal daags gedurende één maand. Na één maand moet de dosering worden verhoogd naar een onderhoudsdosering van 7 mg eenmaal daags. Na ten minste één maand met een dosering van 7 mg eenmaal daags, kan de dosering worden verhoogd naar een onderhoudsdosering van 14 mg eenmaal daags om de glykemische controle verder te verbeteren. De maximale aanbevolen eenmaaldaagse dosis semaglutide is 14 mg. Inname van twee 7 mg tabletten om het effect van een dosis van 14 mg te bereiken is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Rybelsus is een tablet voor eenmaal daags oraal gebruik.

- Dit geneesmiddel moet, ongeacht het tijdstip van de dag, op een lege maag worden ingenomen.
- Het moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een slok water (maximaal een half glas water, overeenkomend met 120 ml). Tabletten mogen niet worden gebroken, geplet of gekauwd, aangezien niet bekend is of dit de absorptie van semaglutide beïnvloedt.
- Patiënten moeten na inname ten minste 30 minuten wachten voordat ze iets eten, drinken of andere orale geneesmiddelen gebruiken. Minder dan 30 minuten wachten vermindert de absorptie van semaglutide

Samenstelling ^[1]:

Elk tablet bevat 3, 7, of 14 mg semaglutide

Werkingsmechanisme ^[1]:

Semaglutide is een GLP-1-analoog met 94% sequentiehomologie van humaan GLP-1. Semaglutide fungeert als GLP-1-receptoragonist die zich selectief aan de GLP-1-receptor bindt en deze activeert. Deze receptor is ook het target voor van nature aanwezige GLP-1.

GLP-1 is een fysiologisch hormoon met meervoudige werking in de glucose- en eetlustregulatie, en in het cardiovasculaire systeem. De effecten op glucose en eetlust worden specifiek gemedieerd via GLP-1-receptoren in de pancreas en de hersenen.

Semaglutide verlaagt de bloedglucose op een glucoseafhankelijke manier door stimulatie van de insulinesecretie en verlaging van glucagonsecretie als de bloedglucoseconcentratie hoog is. Het mechanisme achter de bloedglucoseconcentratieverlaging omvat ook een lichte vertraging van de maaglediging in de vroege postprandiale fase. Tijdens hypoglykemie vermindert semaglutide de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. Het werkingsmechanisme van semaglutide is onafhankelijk van de toedieningsweg.

Semaglutide vermindert het lichaamsgewicht en de lichaamsvetmassa door verlaagde energie-inname, gepaard gaand met verminderde eetlust. Bovendien vermindert semaglutide ook de voorkeur voor vetrijk voedsel.

GLP-1-receptoren komen tot uitdrukking in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. Semaglutide heeft in klinische studies een gunstig effect op plasmalipiden, verlaagt de systolische bloeddruk en vermindert ontsteking. Uit onderzoek bij dieren bleek dat semaglutide de ontwikkeling van atherosclerose vertraagt door progressie van aortaplaque te voorkomen en ontsteking in de plaque te verminderen.

Bijzonderheden:

De fabrikant claimt een gelijke waarde t.o.v. s.c. semaglutide of een ander s.c. GLP-1ra. Echter vanwege een verschil in toedieningsweg tussen semaglutide (Rybelsus®) en de reeds in het GVS opgenomen GLP-1ra's (oraal vs. subcutaan), is een verzoek gedaan voor opname op bijlage 1B van het GVS.

Dit is het eerste geneesmiddel dat wordt beoordeeld in het kader van de pilot 'Parallele Procedures CBG-ZIN'. Dit samenwerkingsverband tussen het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en het Zorginstituut heeft tot doel om, met een meer parallelle procedure voor registratie- en vergoedingstrajecten, de tijd vanaf registratie tot en met vergoeding te verkorten.

Op 30 januari 2020 heeft de CHMP een positieve opinie afgegeven voor oraal semaglutide (Rybelsus®).^[2] Op 3 april 2020 heeft de Europese Commissie marktregistratie verleend. Op 27 mei 2020 is de EPAR gepubliceerd op de EMA website.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening ^[3]

Diabetes mellitus type 2 is een aandoening die wordt gekenmerkt door een te hoog bloedglucosegehalte. In de pathogenese staan twee verschijnselen centraal: onvoldoende insulinesecretie door β -celdisfunctie en insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel. Bij de ontwikkeling van insulineresistentie speelt het lichaamsgewicht een belangrijke rol. Verder spelen hormonen die door de dunne darm worden geproduceerd op moment dat het voedsel passeert (incretinen) een rol van betekenis. De belangrijkste zijn 'glucagon-like peptide-1' (GLP-1) en 'glucagon dependent insulintropic peptide' (GIP). De incretinen bevorderen de insulinesecretie en remmen de glucagonafgifte op glucoseafhankelijke wijze. Bij diabetes mellitus type 2 bestaat er een verminderde secretie van GLP-1 en een resistentie voor GIP.

1.2.2 Symptomen en ernst ^[3]

De symptomen van aanhoudend verhoogde bloedglucosewaarden kunnen zijn; dorst, polyurie, vermagering, pruritus vulvae op hogere leeftijd, recidiverende urineweginfecties en balanitis, mononeuropathie, neurogene pijn, sensibiliteitsstoornissen. Verhoogde bloedglucosewaarden kunnen op lange termijn (jaren) leiden tot microvasculaire complicaties (zoals nefropathie, retinopathie, neuropathie, diabetische voet) en macrovasculaire complicaties (zoals angina pectornis, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, perifeer vaatlijden). Ten gevolge van, met name, de macrovasculaire complicaties bestaat er tevens een verhoogd risico op sterfte.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Uit de meest recente data van de GIP databank blijkt dat er in 2018, 823.060 patiënten behandeld werden met diabetesmiddelen.^[4] Van de gediagnosticeerde diabetespatiënten heeft 91% type 2 en 9% type 1.^[5] Dit komt neer op 748.985 patiënten met T2DM.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

In 2018 is er een herziene versie van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2

verschenen.^[6] Het doel van de behandeling is het verminderen van hyperglykemische klachten en het voorkomen, vertragen of verminderen van (klachten van) micro- en macrovasculaire complicaties. Om dit te bereiken richt de behandeling zich zowel op regulering van de bloedglucosewaarden en periodieke controle van nieren, ogen en voeten, als op maatregelen om de cardiovasculaire risicofactoren gunstig te beïnvloeden (zoals bloeddruk- en lipidenverlaging).

Metformine, SU-derivaten en insuline zijn de belangrijkste middelen bij de behandeling van T2DM.

Tabel 1 laat het medicamenteuze stappenplan van de NHG-Standaard zien dat wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn.^[6] Tabel 2 laat de keuzemogelijkheden voor stap 3 en 4 zien zoals opgenomen in de NHG-standaard.^[6]

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

Stap 1	Starten met metformine
Stap 2	Toevoeging van een SU-derivaat (bij voorkeur gliclazide). Bij recidiverende hypoglykemieën staak het SU-derivaat en ga over naar de volgende stap.
Stap 3	Voeg (middel)langwerkende insuline eenmaal daags toe (bij voorkeur NHP-insuline). Alternatief (op indicatie): DPP-4-remmer of GLP-1 agonist ^A
Stap 4	Intensiveer insulinebehandeling (tweemaal daags mixinsuline of basaal bolusregime) Alternatief (op indicatie): DPP-4-remmer of GLP-1 agonist ^A

^A Overweeg alleen behandeling met een DPP-4-remmer of GLP-1 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.

Tabel 2: Keuzemogelijkheden voor stap 3 en 4 van het medicamenteuze stappenplan volgens de behandelrichtlijn van type 2 diabetes mellitus

BMI < 30 kg/m ²	DPP-4 remmer
BMI 30-35 kg/m ^{2A}	1. DPP-4 remmer 2. GLP-1 receptor agonist
BMI \geq 35 kg/m ^{2B}	1. GLP-1 receptor agonist 2. DPP-4 remmer

^A DPP-4-remmers hebben de voorkeur op basis van toedieningsvorm, vergoedingsvoorwaarden en kosten.

^B GLP-1-receptoragonisten hebben de voorkeur in verband met het gunstige effect op het gewicht.

GLP-1ra worden in de NHG richtlijn gepositioneerd als behandelalternatief voor (intensivering van-) insuline in behandelstap 3 en 4 indien dit niet kan worden toegepast (zie tabel 1 en 2).

De huidige NHG-standaard (2018) vermeldt nog dat DPP-4 remmers (DPP-4r), als alternatief voor (intensivering van-) insuline, de voorkeur hebben bij T2DM patiënten met een BMI tussen 30-35 kg/m² (zie Tabel 2), onder andere vanwege vergoedingsvoorwaarden (destijds niet vergoed bij BMI 30-35 kg/m²) en de orale toedieningsvorm. Inmiddels zijn de vergoedingsvoorwaarden voor GLP-1-agonisten per subcutane injectie echter uitgebreid naar BMI \geq 30 kg/m².

De NHG heeft in haar reactie op de consultatie naar de plaatsbepaling van DPP-4r bij de T2DM populatie met een BMI 30-35 kg/m² aangegeven dat DPP-4r, als alternatief voor (intensivering van-) insuline, met name worden ingezet bij oudere patiënten om nog aanvullend enige HbA1c daling te bereiken, bijv. bij klachten van hyperglykemie. Tevens gaven zij aan dat oraal semaglutide (Rybelsus®) niet als alternatief wordt beschouwd voor deze populatie vanwege de strikte inname

instructies (ondanks de orale toedieningsvorm). In de NIV richtlijn (2018) worden GLP-1-ra vanaf een BMI ≥ 30 kg/m² aanbevolen als alternatief voor (intensivering van-) insuline. ^[7]

In beide richtlijnen wordt geen voorkeur voor één van de GLP-1ra uitgesproken.

Vergelijkende behandeling

Gezien bovenstaande wordt oraal semaglutide (Rybelsus®) beschouwd als alternatief voor de s.c. GLP-1ra vanaf een BMI ≥ 30 kg/m². Aangezien oraal semaglutide (Rybelsus®) een GLP-1ra is en het dezelfde werkzame stof betreft als subcutaan semaglutide (Ozempic®), ligt het voor de hand om oraal semaglutide (Rybelsus®) te vergelijken met subcutaan semaglutide (Ozempic®). Echter, omdat liraglutide het meest toegepaste s.c. GLP-1ra is en de s.c. GLP-1ra als onderling vervangbaar zijn geacht, kan tevens worden volstaan met vergelijking met een ander s.c. GLP-1ra (primair liraglutide) als de kwaliteit van het bewijs daartoe aanleiding geeft.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

- (1) Wat is de waarde van toevoeging van oraal Semaglutide (Rybelsus®) bij behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende reageren op metformine (met of zonder sulfonyleureumderivaat), in vergelijking tot toevoeging van s.c. semaglutide (Ozempic®) of een ander s.c. GLP-1ra?
- (2) Wat is de waarde van toevoeging van oraal Semaglutide (Rybelsus®) bij behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende reageren op optimaal getitreerd basaal insuline en metformine (met of zonder sulfonyleureumderivaat), in vergelijking tot toevoeging van s.c. semaglutide (Ozempic®) of een ander s.c. GLP-1ra?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	(1) Volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m ² die onvoldoende reageren op metformine met of zonder sulfonyleureumderivaat in optimale (maximaal getolereerde) doseringen (2) Volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m ² die onvoldoende reageren op optimaal getitreerd basaal insuline en metformine (met of zonder sulfonyleureumderivaat)
Interventie	Toevoeging van oraal semaglutide (Rybelsus®) in aanbevolen onderhoudsdosering (7 of 14 mg/dag)
Controle-interventie	Toevoeging van s.c. semaglutide (Ozempic®) of een ander s.c. GLP-1ra (liraglutide wordt het meest toegepast) in aanbevolen onderhoudsdosering. Voorkeur gaat uit naar een s.c. GLP-1ra dat is onderzocht in een direct vergelijkende studie met oraal semaglutide (Rybelsus®), gezien de onderlinge uitwisselbaarheid van deze s.c. GLP-1ra.
Cruciale uitkomsten	-Glykemische controle (afname HbA1c) -Diabetes gerelateerde complicaties -Bevestigde symptomatische hypoglykemie -Graad 3-5 interventie-gerelateerde ongunstige effecten (of ongeacht ernst, indien graad 3-5 ongunstige effecten bijna niet optreden) -Staken ten gevolge van ongunstige effecten.
Relevante follow-up duur	De duur van de follow-up moet minstens 26 weken zijn om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over het effect op het HbA1c. Voor het bepalen van

	het effect op diabetes-gerelateerde complicaties is een follow-up duur van minstens enkele jaren nodig.
Studiedesign	Dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met parallelgroepen.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Glykemische controle (afname HbA1c) (cruciale uitkomstmaat)

Instelling van de glykemische controle (afname HbA1c) naar een geïndividualiseerde streefwaarde is een behandeldoel. [6,7]

De streefwaarde is afhankelijk van de intensiteit van de diabetesbehandeling, de leeftijd en de diabetesduur. Bij een leeftijd jonger dan 70 jaar is de streefwaarde \leq 53 mmol/mol (\leq 7%). Vanaf behandelstap 2, en bij een leeftijd \geq 70 jaar met een ziekte duur $<$ 10 jaar of \geq 10 jaar is de streefwaarde respectievelijk 54-58 mmol/mol of 54-64 mmol/mol. Voor de individuele patiënt kan hiervan worden afgeweken. [6] Instelling naar een geïndividualiseerde streefwaarde is met name geassocieerd met een verlaagd risico op micro-vasculaire complicaties, en in mindere mate met macrovasculaire complicaties. Een direct gevolg van verlaging van het HbA1c is het voorkomen van hyperglykemie en daarmee samenhangende symptomen.

Klinische relevantiegrens: Een afname van het HbA1c van 5 mmol/mol (0,5%). [6,7]

Diabetes-gerelateerde complicaties (cruciale uitkomstmaat)

Het hoofddoel van behandeling is het reduceren van micro- en macrovasculaire morbiditeit [hart- en vaatziekten, retinopathie, nefropathie, voetcomplicaties, erectiele disfunctie] en mortaliteit. [6,7]

Bevestigde symptomatische hypoglykemie (cruciale uitkomstmaat)

Een hypoglykemie die resulteert in symptomen en die is gedocumenteerd met een bloedglucosemeting (lage bloedsuikerwaarde, drempelwaarden tussen 3,0 tot 3,9 mmol/l worden gehanteerd) of waarbij sprake is van een noodzaak voor hulp door anderen. Bij noodzaak voor hulp door anderen wordt gesproken van een ernstige hypoglykemische episode. [6,7]

Ernstige ongunstige effecten (cruciale uitkomstmaat)

Incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten (interventie gerelateerd). Indien deze bijna niet optreden wordt de incidentie (ongeacht ernst) van alle interventie-gerelateerde ongunstige effecten geanalyseerd.

Staken ten gevolge van ongunstige effecten (cruciale uitkomstmaat)

De NIV beschrijft in de totstandkoming van de richtlijn Diabetes in de tweede lijn (2018) daarnaast de volgende uitkomstmaten als belangrijk (maar niet cruciaal) voor de besluitvorming: cardiovasculair risico (bloeddruk; lipiden), niet-ernstige bijwerkingen (milde AE's ; drop-outs als gevolg van AE's), hypoglykemie (totaal van symptomatisch en niet-symptomatisch, ernstig en niet-ernstig; niet-symptomatische hypoglykemie), verandering in lichaamsgewicht (verschil in gewichtsafname van 5% van het gemiddelde gewicht op baseline [4-5 kg bij een gemiddeld gewicht tussen 80 – 100 kg]), patiënttevredenheid, verandering in kwaliteit van leven, ziekenhuisopname. [7]

Alleen indien besluitvorming niet op cruciale uitkomstmaten kan worden gebaseerd,

worden belangrijke uitkomstmaten meegenomen en uitgewerkt in dit beoordelingsrapport.

Uitzondering hierop vormt het effect op gewicht (belangrijke maar geen cruciale uitkomstmaat), aangezien deze uitkomstmaat in vorige beoordelingen door ZIN mede heeft meegewogen bij het toekennen van een meerwaarde van GLP-1ra t.o.v. (intensiveren van-) insuline voor een subgroep van de geregistreerde indicaties binnen de T2DM populatie.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in februari 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over semaglutide (oraal dan wel subcutaan) of een ander GLP-1ra bij T2DM. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd onderzoek
2. Engelstalig

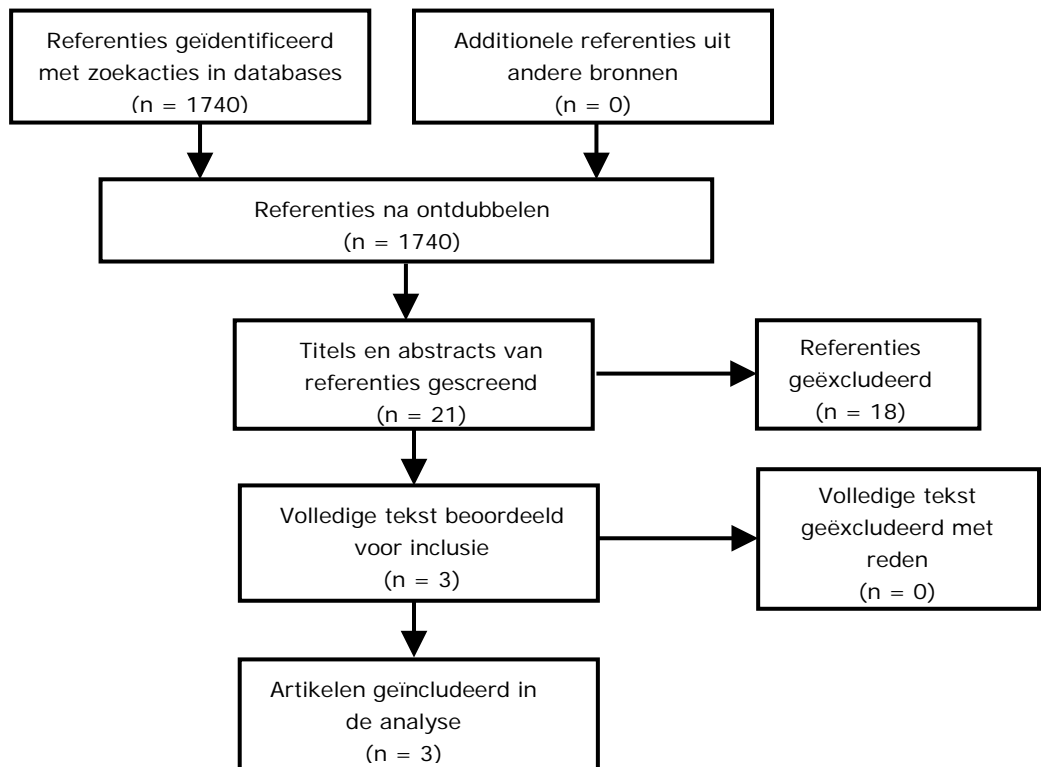
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Niet-systematische reviews
3. Indirect vergelijkende studie (indien direct vergelijkende studie van goede kwaliteit beschikbaar)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 1740 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn 3 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

-Een publicatie van Pratley et al 2019 (PIONEER-4 studie).⁸ Een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy parallelgroep fase III studie waarin toevoeging van oraal semaglutide (14 mg/dag) wordt vergeleken met s.c. liraglutide (1.8 mg/dag) en placebo bij patiënten met T2DM die onvoldoende glykemische regulatie bereiken met metformine \pm SGLT2-remmer.

-Een publicatie van Zinman et al 2019 (PIONEER-8 studie).⁹ Een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep fase III studie waarin toevoeging van oraal semaglutide (3, 7, 14 mg) wordt vergeleken met placebo bij patiënten met T2DM die onvoldoende glykemische regulatie bereiken met insuline \pm metformine.

-Een publicatie van Rodbard et al 2018 (SUSTAIN-5 studie).¹⁰ Een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep fase III studie waarin toevoeging van s.c. semaglutide (0,5 en 1,0 mg/week) wordt vergeleken met placebo bij patiënten met T2DM die onvoldoende glykemische regulatie bereiken met basaal insuline \pm metformine.

De volgende 2 publicaties voldoen niet aan de inclusiecriteria. Deze studies zijn slechts meegenomen als ondersteunend bewijs;

-Een publicatie van Nuhoho et al 2019.¹¹ Een netwerk meta-analyse waarin de toevoeging van oraal semaglutide aan 1-2 orale antidiabetica indirect is vergeleken

met toevoeging van s.c. GLP1-ra, waaronder s.c. semaglutide.

-Een publicatie van Kristensen et al 2019.¹² Een meta-analyse waarin de effecten op diabetes gerelateerde lange termijn uitkomsten (major cardiovascular events; MACE) worden onderzocht bij een subgroep van patiënten met T2DM (met een verhoogd cardiovasculair risico) door toevoeging van GLP-1ra (waaronder ook oraal semaglutide 14 mg/dag) aan de reguliere behandeling en vergeleken met placebo.

Daarnaast zijn de EPARs/SmPCs geraadpleegd.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

3.2.1 *Volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende reageren op metformine met of zonder sulfonylureumderivaat in optimale (maximaal getolereerde) doseringen*

Directe vergelijking oraal semaglutide ten opzichte van s.c. liraglutide

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy fase III studie is oraal semaglutide (14 mg/dag) direct vergeleken met s.c. liraglutide (1.8 mg/dag) en placebo als toevoeging aan metformine (≥ 1500 mg of maximaal getolereerde dosering) met of zonder een SGLT2-remmer (PIONEER-4 studie). T2DM patiënten hadden een HbA1c van gemiddeld 8.0% en een BMI van gemiddeld 33 kg/m². Primaire uitkomstmaat was verandering in de glykemische controle (HbA1c) na 26 weken (superioriteit t.o.v. placebo, en tevens non-inferioriteit [marge 0,4%] en superioriteit t.o.v. s.c. liraglutide). Dit eindpunt werd tevens na 52 weken geanalyseerd. Secundaire uitkomstmaat was verandering in het gewicht (26 en 52 weken). Met betrekking tot ongunstige effecten werden tot 57 weken gemeten; interventie-gerelateerde symptomatische (ernstige) hypoglykemie, interventie-gerelateerde (ernstige) ongunstige effecten en staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten. ^[8]

Aangezien er een direct vergelijkende studie is gerapporteerd tussen oraal semaglutide en de meest gebruikte s.c. GLP-1ra liraglutide worden de resultaten van de indirecte vergelijking tussen oraal semaglutide en s.c. semaglutide, als toevoeging aan 1 – 2 orale antidiabetica (netwerk meta-analyse) beperkt descriptief besproken. ^[11]

3.2.2 *Volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende reageren op optimaal getitreerd basaal insuline en metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat)*

Indirecte vergelijking oraal semaglutide ten opzichte van s.c. semaglutide

Oraal semaglutide is niet onderzocht in een direct vergelijkende studie met s.c. semaglutide of een ander s.c. GLP-1ra als toevoeging aan basaal insuline en metformine. Derhalve is een indirecte vergelijking gedaan op basis van de studies waarin oraal semaglutide of subcutaan semaglutide werden toegevoegd aan insuline en metformine en zijn vergeleken met placebo. ^[9,10]

In een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie (PIONEER-8) is oraal semaglutide (3, 7, 14 mg/dag) vergeleken met placebo als toevoeging aan insuline

\pm metformine (\geq 1500 mg of maximaal getolereerde dosering). ^[9] T2DM patiënten hadden een HbA1c van gemiddeld 8.2% op baseline en een BMI van gemiddeld 31 kg/m². Randomisatie werd gestratificeerd naar achtergrondbehandeling (metformine of geen metformine, basaal, basaal-bolus, of mixinsuline). Primaire uitkomstmaat was verandering in de glykemische controle (HbA1c) na 26 weken. Dit eindpunt werd tevens na 52 weken geanalyseerd. Secundaire uitkomstmaat was verandering in het gewicht (26 en 52 weken). Met betrekking tot ongunstige effecten werden tot 52 weken gemeten; interventie-gerelateerde symptomatische (ernstige) hypoglykemie (analyse opgesplitst voor achtergrondbehandeling met basaal-insuline, basaal-bolus insuline, mixinsuline), interventie-gerelateerde (ernstige) ongunstige effecten en staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten.

In de gerandomiseerde, dubbelblinde fase III SUSTAIN-5 studie is subcutaan semaglutide (0,5 en 1,0 mg/week) vergeleken met placebo als toevoeging aan basaal insuline \pm metformine (\geq 1500 mg of maximaal getolereerde dosering). ^[10] T2DM patiënten hadden een HbA1c van gemiddeld 8.3% op baseline en een BMI van gemiddeld 32 kg/m². Randomisatie werd gestratificeerd naar gebruik van metformine of geen metformine en HbA1c op baseline (\leq 8.0%, of $>$ 8.0%). De uitkomstmaten zijn gelijk aan die in de PIONEER-8 studie maar zijn gemeten over een periode van 30 weken.

In beide studies werd de dosering insuline zo nodig aangepast volgens een titratieschema (doel FPG concentratie 4.0-5.5mmol/l).

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

In het gehele PIONEER programma zijn twee analyse methoden toegepast, die elk een andere vraag beantwoorden:

1. "treatment-policy" estimand; wat is het behandelingseffect van oraal semaglutide ten opzichte van de comparator, onafhankelijk van staken van de interventie of van het gebruik van rescue medicatie? Verzamelde data ná het optreden van deze events (die het op zichzelf staande effect van de interventie mogelijk vertekenen) wordt meegenomen in de analyse.
2. "trial product" estimand; wat is het behandelingseffect van oraal semaglutide ten opzichte van de comparator als wordt aangenomen dat patiënten de interventie blijven gebruiken en niet starten met rescue medicatie? Data ná het optreden van deze events wordt niet meegenomen in de analyse, maar er wordt uitgegaan van de data voorafgaande aan het event en data na dit event wordt geïmputeerd. Deze estimand geeft het op zichzelf staande effect van de interventie weer.

De treatment policy estimand geeft een betere benadering van het effect van oraal semaglutide in de praktijk weer (intention-to-treat), waar staken van de behandeling en switchen naar een ander bloedglucoseverlagend middel (in de studies niet naar een ander GLP-1ra) aan de orde kan zijn.

In alle PIONEER studies was de treatment-policy estimand de primaire estimand en de EMA vond dit vanuit klinisch oogpunt de meest relevante estimand. In dit rapport wordt derhalve primair de treatment policy estimand gerapporteerd. Tevens is er bij een indirecte vergelijking gelet op overeenkomstigheid van het type estimand dat is gerapporteerd.

3.3

Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7 en bijlage 8). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Glykemische controle (HbA1c daling)

In combinatie met metformine \pm SU-derivaat

In de direct vergelijkende PIONEER-4 studie werd een vergelijkbare daling van het HbA1c gevonden tussen oraal semaglutide en s.c. liraglutide in de hoogste onderhoudsdoseringen (verschil -0,1% [-0,3; 0,0]). Ook bij een follow-up van 52 weken werd geen klinisch relevant verschil in HbA1c-daling tussen oraal semaglutide en s.c. liraglutide gevonden (-0,3% [-0,5; -0,1]). De proportie patiënten die een HbA1c target < 7% haalde was tevens vergelijkbaar (wk 26: 67% voor oraal semaglutide, 62% voor s.c. liraglutide, bij een gemiddelde HbA1c op baseline van 8,0% in beide behandelgroepen). De "trial product" estimand geeft vergelijkbare resultaten en resulteert in dezelfde conclusies (niet getoond).

De studie kent een laag risico op bias. Uit een analyse die is gedaan door de EMA blijkt dat het behandel-effect van oraal semaglutide op het HbA1c consistent is bij verschillende achtergrondbehandelingen met diabetes medicatie (waaronder metformine, metformine + SU, metformine + SGLT2-remmer) en bij een verschillende HbA1c op baseline. Derhalve is niet afgewaardeerd voor indirect bewijs (toevoeging aan metformine \pm SGLT2-remmer in PIONEER-4; inclusie vanaf HbA1c 7,0%). Oraal semaglutide is in deze studie alleen in de hoogste onderhoudsdosering onderzocht (14mg/dag). Omdat er echter een directe vergelijking is gemaakt met liraglutide in tevens de hoogste onderhoudsdosering, is ook hiervoor niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.

Gradeconclusie: Het effect van oraal semaglutide op het HbA1c, als toevoeging aan metformine \pm SU-derivaat, is in de hoogste onderhoudsdosering vergelijkbaar met de hoogste onderhoudsdosering van s.c. liraglutide (bewijs van hoge kwaliteit) (zie bijlage 7).

In combinatie met basaal insuline en metformine

Uit de indirecte vergelijking blijkt een vergelijkbare placebo-gecontroleerde daling van het HbA1c tussen oraal semaglutide en s.c. semaglutide in de hoogste onderhoudsdoseringen (-1,4% en -1,75%). De effecten in de placebogroepen waren vergelijkbaar (-0,1% vs 0,0%).

De studies kennen een laag risico op bias. Vanwege de indirecte vergelijking is met 1 niveau afgewaardeerd voor indirect bewijs.

Gradeconclusie: Het effect van oraal semaglutide op het HbA1c, als toevoeging aan basaal insuline en metformine, is waarschijnlijk vergelijkbaar met s.c. semaglutide

(bewijs van middelmatige kwaliteit) (zie bijlage 8).

Verandering in gewicht (kg)

In combinatie met metformine ± SU-derivaat

In de direct vergelijkende PIONEER-4 studie werd een klinisch niet relevant verschil in daling van het lichaamsgewicht gevonden tussen oraal semaglutide en s.c. liraglutide in de hoogste onderhoudsdoseringen (-1,2 kg [-1,9; -0,6]). Eenzelfde verschil werd gezien bij een follow-up van 52 weken (-1,3 kg [-2,1; -0,5]). De "trial product" estimand geeft vergelijkbare resultaten en resulteert in dezelfde conclusies (niet getoond).

Gradeconclusie: Het effect van oraal semaglutide op het gewicht, als toevoeging aan metformine ± SU-derivaat, is vergelijkbaar met s.c. liraglutide (bewijs van middelmatige kwaliteit) (zie bijlage 7).

In combinatie met basaal insuline en metformine

Uit de indirecte vergelijking blijkt een vergelijkbare placebo-gecontroleerde daling van het lichaamsgewicht tussen oraal semaglutide en s.c. semaglutide in de hoogste onderhoudsdoseringen (-3,7 kg en -5,0 kg). De effecten in de placebogroepen waren vergelijkbaar (-0,4 kg vs -1,4 kg).

De studies kennen een laag risico op bias. Vanwege de indirecte vergelijking is de kwaliteit van het bewijs met 1 niveau afgewaardeerd voor indirect bewijs.

Gradeconclusie: Het effect van oraal semaglutide op het lichaamsgewicht, als toevoeging aan basaal insuline en metformine, is waarschijnlijk vergelijkbaar met s.c. semaglutide (bewijs van middelmatige kwaliteit) (zie bijlage 8).

Diabetes gerelateerde complicaties (micro-macrovasculaire events)

Het effect van oraal semaglutide op diabetes gerelateerde micro- en macrovasculaire complicaties is, evenals voor de subcutane GLP-1ra, niet onderzocht in de algemene T2DM populatie maar in een subgroep met een hoog cardiovasculair risicoprofiel (± 80% had een doorgemaakt cardiovasculair event) en als toevoeging aan de reguliere behandeling. De resultaten worden beschreven in de sectie 'overige overwegingen'.

Gradeconclusie: niet van toepassing

3.3.1

Overige overwegingen

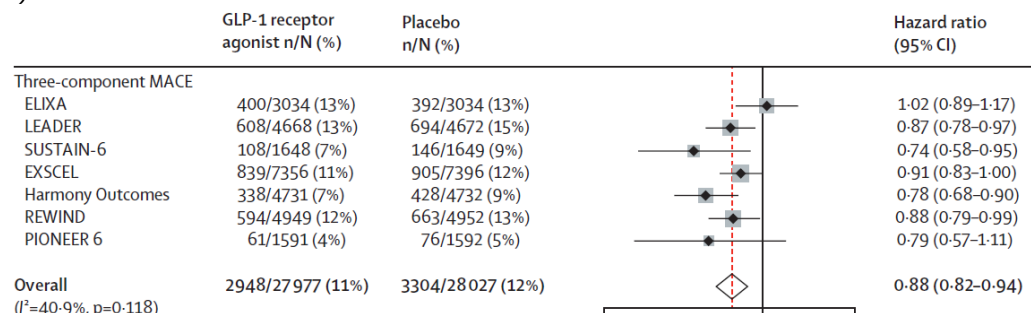
De resultaten uit de PIONEER-4 studie worden ondersteund door resultaten uit de netwerk meta-analyse. De indirecte vergelijking tussen oraal semaglutide (14 mg/dag) en s.c. liraglutide (1,8 mg/dag), als toevoeging aan 1-2 orale antidiabetica, resulteert tevens in een vergelijkbare daling van het HbA1c na 26 weken (-0,15%; [-0,35; 0,06]). De indirecte vergelijking tussen de hoogste onderhoudsdoseringen van oraal semaglutide (14 mg/dag) en s.c. semaglutide (1 mg/week) resulteert ook in een vergelijkbare daling van het HbA1c na 26±4 weken (0,25% [-0,03; 0,46]). Ook voor het effect op gewicht worden de resultaten uit de PIONEER-4 studie ondersteund door de indirecte vergelijkingen met de hoogste onderhoudsdosering van liraglutide (-1,10 kg [-1,86; -0,38]) en s.c. semaglutide (0,63 kg [-0,28; 1,52]) in de netwerk meta-analyse.^[11]

In een T2DM populatie met een hoog cardiovasculair risicoprofiel was oraal

semaglutide (14mg/dag) als toevoeging aan de reguliere behandeling non-inferieur (HR <1.8) ten opzichte van placebo voor het optreden van MACE (een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit cardiovasculaire sterfte, beroerte, myocard infarct) (PIONEER-6). De hazard ratio betreft 0.79 (95% BI: 0.57 – 1.11). 83% van de studiepopulatie had voor inclusie een cardiovasculair event doorgemaakt. [12]

Toevoeging van subcutaan semaglutide aan de reguliere behandeling en in vergelijking met placebo resulteert in de SUSTAIN-6 studie in een vergelijkbare puntschatter maar in een preciezer effect op MACE dan oraal semaglutide in de PIONEER-6 studie (HR 0.74; 95% BI: 0.58 – 0.95). [12] De mediane follow-up periode in de PIONEER 6 studie is echter korter in vergelijking tot de SUSTAIN 6 studie (1.3 jaar versus 2.1 jaar) met minder events in de interventie en de controle groepen. De studiepopulaties zijn voor veel karakteristieken overeenkomstig (zie bijlage 9), en er werd een vergelijkbare placebo-gecontroleerde HbA1c daling gerapporteerd (oraal semaglutide 14mg/dag: -0,7%; subcutaan semaglutide 1,0 mg/week; -1,0%) met een vergelijkbaar effect in de placebogroepen (-0,3% vs. -0,4%). [13,14]

Onderstaand figuur, afkomstig uit een meta-analyse met alle gepubliceerde RCTs naar de effecten van GLP-1ra op de primaire uitkomstmaat MACE, toont het effect van oraal semaglutide in perspectief met de effecten binnen de gehele GLP-1ra klasse. Het effect van oraal semaglutide is daarbij consistent is met de neutrale tot gunstige effecten die werden gezien voor de overige (subcutane) GLP-1ra (zie figuur 1).



Figuur 1. Effecten van oraal semaglutide (PIONEER 6) en de overige s.c. GLP-1ra (semaglutide; SUSTAIN 6, liraglutide; LEADER) op het optreden van MACE (een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit cardiovasculaire sterfte, beroerte, myocard infarct) (overgenomen uit Kristensen et al. 2019) [12]

3.3.2

Conclusie gunstige effecten

Het Zorginstituut heeft voldoende vertrouwen in het bewijs voor een vergelijkbaar effect op de glykemische regulatie en gewicht van oraal semaglutide ten opzichte van subcutaan semaglutide of een ander s.c. GLP-1ra (liraglutide) als toevoeging aan metformine ± SU-derivaat of als toevoeging aan basaal insuline en metformine. Het effect van oraal semaglutide op diabetes gerelateerde complicaties is, evenals voor de overige subcutane GLP-1ra, niet onderzocht in de algemene T2DM populatie. Binnen een T2DM populatie met een hoog cardiovasculair risicoprofiel, en als toevoeging aan de reguliere behandeling en vergeleken met placebo, blijkt dat oraal semaglutide een neutraal tot mogelijk gunstig effect heeft op diabetes gerelateerde complicaties zoals ook werd gezien voor de subcutane GLP-1ra.

3.4

Ongunstige effecten

In de SmPC wordt vermeld dat het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de gepoolde gegevens van 5,707 patiënten behandeld met oraal semaglutide in de klinische

fase-III studies.^[1]

De vaakst voorkomende bijwerkingen (\geq 10%) waren gastro-intestinale klachten, waaronder misselijkheid en diarree.^[1] Graad 3-5 bijwerkingen zijn niet vermeld. De EPAR van oraal semaglutide vermeldt dat dit veiligheidsprofiel overeenkomt met dat van subcutaan semaglutide.^[15]

Tabel 2: Ongunstige effecten van oraal semaglutide vergeleken met s.c. semaglutide bij patiënten met T2DM

	oraal semaglutide ^[1]	subcutaan semaglutide ^[16]
meest frequent (\geq 10%)	Hypoglykemie indien gebruikt met insuline of sulfonyleureum-derivaat ^a	Hypoglykemie indien gebruikt met insuline of sulfonyleureum-derivaat ^a
	Misselijkheid, diarree	Misselijkheid, diarree

^a Hypoglykemie gedefinieerd als een bloedglucose $<$ 3.1 mmol/L

Bevestigde symptomatische (incl. ernstige) hypoglykemie

In combinatie met metformine \pm SU-derivaat

In de direct vergelijkende PIONEER-4 studie werd een lage incidentie symptomatische hypoglykemie waargenomen van respectievelijk 1% (2 events) in de orale semaglutide groep en 2% (7 events) in de s.c. liraglutide groep, beiden toegediend in de hoogste onderhoudsdosering. In de placebogroep was deze incidentie eveneens laag (2%; 3 events). Het hieruit voortkomende relatieve risico over een periode van 57 weken bedraagt 0.28 (95% BI: 0.06 – 1.36). Het betrouwbaarheidsinterval is breed door het lage aantal events. Derhalve is met 2 niveaus afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Er is echter sprake van een klein absoluut risicoverschil (18 minder per 1000 behandelde patiënten [23 minder tot 9 meer]).

De achtergrondbehandeling heeft invloed op de incidentie van symptomatische hypoglykemie. Zoals tabel 2 reeds aangeeft treedt dit vaker op indien er een sulfonyleureumderivaat wordt gebruikt. In de PIONEER-4 studie is oraal semaglutide niet toegevoegd aan metformine \pm SU-derivaat, maar aan metformine \pm SGLT2-remmer. Het is de achtergrondbehandeling met een SU-derivaat *an sich* die resulteert in een hogere incidentie van hypoglykemie (GLP-1ra, waaronder semaglutide, hebben een glucose-afhankelijk werkingsmechanisme dat onafhankelijk is van de toedieningsweg).^[15] De incidentie van ernstige hypoglykemie, zoals vermeld in de SmPCs en gebaseerd op de totale klinische studieprogramma's, is laag en vergelijkbaar tussen oraal semaglutide, s.c. semaglutide en liraglutide bij een combinatie met een SU-derivaat (oraal semaglutide; $<$ 0.001 voorvallen/patiëntjaar, s.c. semaglutide 0,03 voorvallen/patiëntjaar, s.c. liraglutide 0,02 voorvallen/patiëntjaar). Er is daarom niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.

Gradeconclusie:

Vanwege een laag aantal events levert deze studie een lage kwaliteit van bewijs voor een vergelijkbaar effect van oraal semaglutide en liraglutide op symptomatische (ernstige) hypoglykemie, als toevoeging aan metformine \pm SU-derivaat (zie bijlage 7).

Echter, wanneer de totale klinische studieprogramma's worden meegewogen blijkt uit gegevens in de SmPC's dat de incidentie van (ernstige) hypoglykemie

vergelijkbaar is tussen oraal en subcutaan semaglutide en liraglutide wanneer dit wordt toegevoegd aan een SU-derivaat.

In combinatie met basaal insuline en metformine

Uit de indirecte vergelijking tussen de PIONEER-8 studie en de SUSTAIN-5 studie, resulteert toevoeging van de hoogste onderhoudsdosering van zowel oraal als subcutaan semaglutide aan insuline \pm metformine in een niet significant verschillende incidentie van bevestigde symptomatische (incl. ernstige) hypoglykemie ten opzichte van placebo (oraal semaglutide RR 0.7 [95% BI: 0.3 – 1.4], s.c. semaglutide RR 2.0 [95% BI: 0.9 – 4.9]). Het aantal events van symptomatische hypoglykemie is laag in beide studies. Er bestaat daardoor ook een vrij grote mate van onnauwkeurigheid in de schattingen van beide middelen in vergelijking met placebo. Derhalve is de kwaliteit van het bewijs met 1 niveau afgewaardeerd vanwege onnauwkeurigheid. Vanwege de indirecte vergelijking is met nog 1 niveau afgewaardeerd. De studies kennen een laag risico op bias.

De incidentie van ernstige hypoglykemie, zoals vermeld in de SmPCs en gebaseerd op de totale klinische studieprogramma's, is laag en vergelijkbaar tussen oraal semaglutide en s.c. semaglutide wanneer gebruikt in combinatie met insuline (oraal semaglutide; 0.013 voorvallen/patiëntjaar, s.c. semaglutide 0,02 voorvallen/patiëntjaar). Daarnaast vermelden de SmPCs voor zowel oraal als subcutaan semaglutide dat hypoglykemie zeer frequent voorkomt bij een combinatie met insuline of een SU-derivaat (beide gevallen \geq 10%).

Gradeconclusie: Vanwege een laag aantal events en een indirecte vergelijking leveren deze studies een lage kwaliteit van bewijs voor een vergelijkbaar effect van oraal semaglutide en subcutaan semaglutide op symptomatische (ernstige) hypoglykemie, als toevoeging aan basaal insuline \pm metformine (zie bijlage 8). Echter, wanneer de totale klinische studieprogramma's worden meegewogen blijkt uit gegevens in de SmPC's dat de incidentie van (ernstige) hypoglykemie vergelijkbaar is tussen oraal en subcutaan semaglutide wanneer dit wordt toegevoegd aan insuline.

Interventie-gerelateerde (ernstige) ongunstige effecten (cruciale uitkomstmaat)

Graad 3-5 ongunstige effecten zijn niet gerapporteerd. Derhalve is het optreden van alle interventie-gerelateerde ongunstige effecten geanalyseerd.

In combinatie met metformine \pm SU-derivaat

In de direct vergelijkende PIONEER-4 studie resulteerde toevoeging van oraal semaglutide (14mg/dag) of s.c. liraglutide (1,8 mg/dag) aan metformine \pm SGLT2-remmer in een vergelijkbare incidentie van ongunstige effecten (80% voor oraal semaglutide, 74% voor s.c. liraglutide; RR 1.08; 95% BI: 0.99 – 1.18). Er is niet afgewaardeerd voor indirect bewijs (achtergrondbehandeling metformine \pm SGLT2-remmer ipv SU-derivaat) omdat een analyse van de EMA toont dat de incidentie ongunstige effecten tijdens gebruik van oraal semaglutide tevens rond de 80% ligt bij een achtergrondbehandeling met metformine \pm SU-derivaat.

Gradeconclusie: Het effect van oraal semaglutide op interventie-gerelateerde ongunstige effecten (ongeacht ernst), als toevoeging aan metformine \pm SU-derivaat, is vergelijkbaar met s.c. liraglutide (bewijs van hoge kwaliteit) (zie bijlage 7).

In combinatie met basaal insuline en metformine

Uit de indirecte vergelijking tussen de PIONEER-8 studie en de SUSTAIN-5 studie, resulteert toevoeging van oraal of subcutaan semaglutide aan insuline \pm metformine in een vergelijkbare incidentie van interventie-gerelateerde ongunstige effecten (ongeacht ernst) ten opzichte van placebo (oraal semaglutide RR 1.10 [95% BI: 0.99 – 1.23], s.c. semaglutide RR 1.11 [95% BI: 0.91 – 1.34]). De kwaliteit van het bewijs is vanwege de indirecte vergelijking met 1 niveau afgewaardeerd. De studies kennen een laag risico op bias.

Gradeconclusie: Het effect van oraal semaglutide op interventie-gerelateerde ongunstige effecten (ongeacht ernst), als toevoeging aan basaal insuline en metformine, is waarschijnlijk vergelijkbaar met s.c. semaglutide (bewijs van middelmatige kwaliteit) (zie bijlage 8).

Staken ten gevolge van ongunstige effecten

In combinatie met metformine \pm SU-derivaat

In de direct vergelijkende PIONEER-4 studie werd een vergelijkbare incidentie van stakers ten gevolge van ongunstige effecten gezien (11% voor oraal semaglutide, 9% voor s.c. liraglutide; beiden in de hoogste onderhoudsdosering). Het hieruit voortkomende relatieve risico bedraagt 1.18 (95% BI: 0.72 – 1.94). Het betrouwbaarheidsinterval is breed door het lage aantal events. Derhalve is met 2 niveaus afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Er is echter sprake van een klein absoluut risicoverschil (16 meer per 1000 behandelde patiënten [26 minder tot 86 meer]). Een analyse van de EMA toont dat de incidentie stakers ten gevolge van ongunstige effecten niet wordt beïnvloed door de achtergrondbehandeling (8-11%). Er is daarom niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.

De meest voorkomende reden voor staken van de behandeling waren gastro-intestinale events (voornamelijk misselijkheid, braken, diarree en buikpijn). De EPAR vermeldt dat dit patroon consistent is met dat van subcutaan semaglutide en de gehele GLP-1ra klasse. De SmPC van subcutaan semaglutide (1 mg/week) vermeldt een incidentie van staken van respectievelijk 8,7% wat overeenkomt met de gegevens van oraal semaglutide.

Gradeconclusie: Vanwege een laag aantal events levert deze studie een lage kwaliteit van bewijs voor een vergelijkbaar effect van oraal semaglutide en liraglutide op incidentie van staken ten gevolge van ongunstige effecten als toevoeging aan metformine \pm SU-derivaat (zie bijlage 7).

Echter, wanneer de totale klinische studieprogramma's worden meegewogen blijkt dat de incidentie van staken ten gevolge van ongunstige effecten vergelijkbaar is tussen oraal en subcutaan semaglutide en dat dit onafhankelijk is van achtergrondbehandeling met diabetes medicatie. De meest voorkomende reden voor staken van de behandeling zijn gastro-intestinale events, wat eveneens overeenkomstig is tussen oraal en subcutaan semaglutide of een ander subcutaan GLP-1ra.

In combinatie met basaal insuline en metformine

Uit de indirecte vergelijking tussen de PIONEER-8 studie en de SUSTAIN-5 studie, resulteert toevoeging van zowel oraal als subcutaan semaglutide aan insuline \pm metformine in een significant hogere incidentie van staken met de behandeling t.g.v. ongunstige effecten ten opzichte van placebo (oraal semaglutide RR 4.9 [95% BI: 1.9 – 12.5], s.c. semaglutide RR 8.1 [95% BI: 1.0 – 64]). Het aantal stakers is

echter laag. Er bestaat daardoor ook een vrij grote mate van onnauwkeurigheid in de schattingen van beide middelen in vergelijking met placebo met betrekking tot staken met de behandeling. Derhalve is met 1 niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Daarnaast is vanwege de indirecte vergelijking met nog 1 niveau afgewaardeerd. De studies kennen een laag risico op bias.

Een analyse van de EMA toont dat de incidentie stakers ten gevolge van ongunstige effecten echter niet wordt beïnvloed door de achtergrondbehandeling (8-11%). De SmPC van subcutaan semaglutide (1 mg/week) vermeldt een incidentie van staken van respectievelijk 8,7%, welke overeenkomt met de gegevens van oraal semaglutide.

Gradeconclusie: Vanwege een laag aantal events en een indirecte vergelijking leveren deze studies een lage kwaliteit van bewijs voor een vergelijkbaar effect van oraal semaglutide en subcutaan semaglutide op incidentie van staken ten gevolge van ongunstige effecten als toevoeging aan basaal insuline \pm metformine (zie bijlage 8).

Echter, wanneer de totale klinische studieprogramma's worden meegewogen blijkt dat de incidentie van staken ten gevolge van ongunstige effecten vergelijkbaar is tussen oraal en subcutaan semaglutide en dat dit onafhankelijk is van achtergrondbehandeling met diabetes medicatie.

3.4.1 *Conclusie ongunstige effecten*

Er is sprake van een overeenkomend veiligheidsprofiel tussen oraal en subcutaan semaglutide of liraglutide. De vaakst voorkomende ongunstige effecten zijn gastro-intestinale klachten waaronder misselijkheid en diarree. Deze resulteren in een vergelijkbare incidentie van staken met de behandeling. De incidentie van (ernstige) symptomatische hypoglykemie is laag en vergelijkbaar tussen oraal en subcutaan semaglutide of liraglutide en afhankelijk van de achtergrondbehandeling (hoger in combinatie met een SU-derivaat of insuline).

3.5 **Ervaring**

De ervaring met oraal semaglutide is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met oraal semaglutide vergeleken met subcutaan semaglutide

	<i>oraal semaglutide</i>	<i>s.c. semaglutideg</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	x
<i>voldoende: \geq 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

De ervaring met oraal semaglutide is nog beperkt (registratie april 2020), net als de ervaring met subcutaan semaglutide (Ozempic®, geregistreerd in 2018). Binnen de subcutane GLP-1 ra is de meeste ervaring opgedaan met liraglutide (Victoza®) die meer dan 10 jaar op de markt is (ruime ervaring).

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties
n.v.t.

Specifieke groepen [1, 16]

Alle GLP-1ra mogen niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, bij patiënten met type 1 diabetes mellitus, of voor de behandeling van diabetische ketoacidose. Dezelfde restricties gelden voor oraal semaglutide.

Interacties [1,16]

Er zijn geen verschillen in interacties met specifieke geneesmiddelen gerapporteerd. Echter, in een studie waarin de farmacokinetiek van oraal semaglutide werd onderzocht en waarin oraal semaglutide tegelijkertijd werd toegediend met vijf andere tabletten bleek de AUC van semaglutide te zijn verlaagd met 34% (C_{max} verlaagd met 32%). Derhalve moet er minstens 30 minuten zitten tussen het inname-moment van oraal semaglutide en het inname-moment van andere orale geneesmiddelen.

Waarschuwingen en voorzorgen
n.v.t.

Overig
n.v.t.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van oraal semaglutide is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van oraal semaglutide vergeleken met s.c. semaglutide

	<i>oraal semaglutide</i>	<i>Subcutaan semaglutide</i>
Toedieningswijze	Oraal	subcutaan
Toedieningsfrequentie	1 maal daags	1 maal per week

Oraal semaglutide wordt eenmaal daags toegediend op een lege maag ten minste 30 minuten voor de eerste maaltijd, met behulp van maximaal 120 milliliter water (ongeveer een half glas). De overige GLP-1ra worden subcutaan toegediend in frequenties van tweemaal dagelijks (Byetta®), eenmaal dagelijks (Lyxumia® en Victoza®), tot eenmaal wekelijks (Bydureon®, Ozempic® en Trulicity®).

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Het Zorginstituut heeft voldoende vertrouwen in het bewijs voor een vergelijkbaar effect op de glykemische regulatie en gewicht van oraal semaglutide ten opzichte van subcutaan semaglutide of een ander subcutaan GLP-1ra (liraglutide) als toevoeging aan metformine \pm SU-derivaat of als toevoeging aan basaal insuline en metformine.

Het effect van oraal semaglutide op diabetes gerelateerde micro- en macro vasculaire complicaties is, evenals voor de overige subcutane GLP-1ra, niet onderzocht in de algemene T2DM populatie. Binnen een T2DM populatie met een hoog cardiovasculair risicoprofiel, en als toevoeging aan de reguliere behandeling en vergeleken met placebo, blijkt dat oraal semaglutide een neutraal tot mogelijk gunstig effect heeft op diabetes gerelateerde complicaties zoals ook werd gezien voor de subcutane GLP-1ra.

Er is sprake van een overeenkomend veiligheidsprofiel tussen oraal en subcutaan semaglutide. De vaakst voorkomende ongunstige effecten zijn gastro-intestinale klachten waaronder misselijkheid en diarree, passend in het veiligheidsprofiel van de gehele GLP-1ra klasse. De ongunstige effecten resulteren in een vergelijkbare incidentie van staken met de behandeling. De incidentie van (ernstige) symptomatische hypoglykemie is laag en vergelijkbaar en is afhankelijk van de achtergrondbehandeling (hoger in combinatie met een SU-derivaat of insuline).

Oraal semaglutide wordt eenmaal daags toegediend volgens een strikt innameschema om de biologische beschikbaarheid niet nadelig te beïnvloeden; op een lege maag ten minste 30 minuten voor de eerste maaltijd of inname van overige orale geneesmiddelen, met behulp van maximaal 120 milliliter water (ongeveer een half glas). De overige GLP-1ra worden subcutaan toegediend in frequenties van tweemaal dagelijks (Byetta®), eenmaal dagelijks (Lyxumia® en Victoza®), tot eenmaal wekelijks (Bydureon®, Ozempic® en Trulicity®).

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van T2DM, oraal semaglutide een gelijke waarde heeft ten opzichte van subcutaan semaglutide of een ander subcutaan GLP1-analoog, voor een afgebakende (beperkttere) populatie binnen de geregistreerde indicatie, namelijk;

- Voor een volwassen verzekerde met T2DM en een body mass index (BMI) van ≥ 30 /m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat (SU-derivaat) in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt, of
- als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij volwassenen met T2DM 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.

Dit is overeenkomstig met de vergoedingsvoorwaarden van de subcutane GLP-1ra.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 komen orale bloedglucoseverlagende middelen in aanmerking indien geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt met voorlichting, aanpassing van de voeding, en stimulering van lichaamsbeweging. Metformine is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat hiermee, kan een kortwerkend sulfonyleureumderivaat (voorkeur gliclazide) worden toegevoegd. De volgende stap conform de NHG-Standaard is (toevoeging van) insulinetherapie, of als alternatief een DPP4-remmer of GLP1-agonist. De overige bloedglucoseverlagende middelen komen in aanmerking indien met bovenstaande voorkeursmiddelen niet wordt uitgekomen.

Er zijn aanwijzingen dat GLP1-agonisten een neutraal tot positief effect hebben op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

Aan de vergoeding van semaglutide zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

5.2 Nieuw advies

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 komen orale bloedglucoseverlagende middelen in aanmerking indien geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt met voorlichting, aanpassing van de voeding, en stimulering van lichaamsbeweging. Metformine is eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat hiermee, kan een kortwerkend sulfonyleureumderivaat (voorkeur gliclazide) worden toegevoegd. De volgende stap conform de NHG-Standaard is (toevoeging van) insulinetherapie, of als alternatief een DPP4-remmer of GLP1-agonist. De overige bloedglucoseverlagende middelen komen in aanmerking indien met bovenstaande voorkeursmiddelen niet wordt uitgekomen.

De keuze voor een specifieke GLP-1 receptor agonist en de toedieningsvorm wordt voornamelijk individueel bepaald. Semaglutide is beschikbaar in twee toedieningsvormen, namelijk eenmaal dagelijks semaglutide in tabletvorm en eenmaal wekelijks semaglutide per subcutane injectie. Voor semaglutide oraal geldt een strikt innameschema om de biologische beschikbaarheid niet nadelig te beïnvloeden.

Er zijn aanwijzingen dat GLP1-agonisten een neutraal tot positief effect hebben op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

Aan de vergoeding van semaglutide zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library tot en met 18 februari 2020 met de volgende zoektermen:

Pubmed

"Semaglutide" OR "Rybelsus" OR "liraglutide"

Filters: humans, english

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Pratley 2019 PIONEER-4 ^[8]	RCT. 52 wks Dubbelblind, dubbel-dummy, parallel-groep	-oraal semaglutide (n=285), -subcutaan liraglutide (n=284), -placebo (n=142).	≥18 jaar HbA1c of 7.0–9.5% (53–80.3 mmol/mol) Op stabiele dosering metformine (≥1500 mg of maximum getolereerde dosering) met of zonder een SGLT-2 remmer	-Oraal semaglutide 14 mg/dag -S.c. liraglutide 1.8 mg/dag -Placebo	-Glykemische controle (afname HbA1c); primair 26 wkn, 52 wkn (absoluut, proportie <7%) -Bevestigde symptomatische (incl ernstige) hypoglykemie; ernstig als hulp van anderen nodig is of bevestigd symptomatisch indien bloedglucose <3,1 mmol/mol bedroeg. -(Ernstige) interventie-gerelateerde ongunstige effecten -Staken ten gevolge van ongunstige effecten. -Gewicht Analyse methode: treatment policy estimand, trial product estimand

<p>Zinman 2019 (PIONEER-8) ^[9]</p>	<p>RCT, 52 wks. Dubbel-blind, placebo- gecontroleerd, parallel-groep</p>	<p>Oraal semaglutide (n=547; waarvan n=181 14mg/dag; n=182 7mg/dag; n=184 3 mg/dag)</p> <p>Placebo (n=184)</p>	<p>≥18 jaar HbA1c of 7.0–9.5% (53–80.3 mmol/mol)</p> <p>Op stabiele dosering basaal, basaalbolus, of mixinsuline in minimale dosering van 10units/dag voor meer dan 90 dagen voor screening, en als gebruikt; stabiele dosering metformine (≥1500 mg of maximum getolereerde dosering)</p>	<p>Oraal semaglutide 3, 7, 14 mg/dag; innameschema 's ochtends op een nuchtere maag met maximaal 120 ml water; vervolgens 30 minuten wachten voor maaltijd of andere medicatie.</p> <p>Placebo</p> <p>Toevoeging aan insuline schema; insuline dosering met 20% naar beneden bij start met semaglutide. Week 8- 26; dosering insuline kon naar beneden bijgesteld tov dosering op baseline. Week 26-52; insuline dosering aangepast volgens titratieschema (doel FPG concentratie 4.0-5.5mmol/l en HbA1c<7.0%)</p>	<p>-Glykemische controle (afname HbA1c); primair 26 wkn, 52 wkn (absoluut, proportie <7%) -Bevestigde symptomatische (incl ernstige) hypoglykemie, ernstig als hulp van anderen nodig is of bevestigd symptomatisch indien bloedglucose <3,1 mmol/mol bedroeg. -Interventie-gerelateerde ongunstige effecten -Staken ten gevolge van ongunstige effecten. -Gewicht</p> <p>Analyse methode: treatment policy estimand, trial product estimand</p>
---	--	--	--	---	--

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met ≥3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

<p>Rodbard 2018 (SUSTAIN-5) ^[10]</p>	<p>RCT, 30-wks, dubbelblind, placebo- gecontroleerd, parallel-groep</p>	<p>Subcutaan semaglutide 0,5mg/week (n=132), 1,0 mg/week (n=131), placebo (n=133)</p>	<p>≥18 jaar HbA1c of 7.0–10.0% (53–85.8 mmol/mol)</p> <p>Op stabiele dosering basaal insuline in minimale dosering van 20units/dag voor meer dan 90 dagen voor screening, en als gebruikt; stabiele dosering metformine</p>	<p>Subcutaan semaglutide 0,5mg/week (n=132), 1,0 mg/week (n=131), placebo (n=133)</p> <p>Toevoeging aan insuline schema; insuline dosering met 20% naar beneden bij start met semaglutide bij HbA1c<8%. Zo mogelijk dosering insuline stabiel houden gedurende de trial; maar aanpassing dosering volgens titratieschema (doel FPG concentratie 4.0- 5.5mmol/l)</p>	<p>-Glykemische controle (afname HbA1c); primair 30 wkn, (absoluut, proportie <7%) -Bevestigde symptomatische (incl ernstige) hypoglykemie, ernstig als hulp van anderen nodig is of bevestigd symptomatisch indien bloedglucose <3,1 mmol/mol bedroeg. -Interventie-gerelateerde ongunstige effecten -Staken ten gevolge van ongunstige effecten. -Gewicht</p> <p>Analyse methode: trial product estimand</p>
---	---	---	---	--	--

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Husain 2019	Voldoet niet aan PICO (niet binnen algemene T2DM populatie; alleen in patienten met hoog cardiovasculair risico profiel; tevens reeds meegenomen in meta-analyse van Kristensen 2019)
Nuhoho 2019	Indirect vergelijkende studie (NMA) in aanwezigheid van kwalitatief goede direct vergelijkende studie; wel meegenomen als ondersteunend bewijs
Capehorn 2019	Voldoet niet aan PICO (vergelijking s.c. semaglutide met lage dosering liraglutide en niet met placebo waardoor indirecte vergelijking met oraal semaglutide niet mogelijk is)
Kristensen 2019	Voldoet niet aan PICO (niet binnen algemene T2DM populatie; alleen in patienten met hoog cardiovasculair risico profiel; wel meegenomen als ondersteunend bewijs)
Giugliano 2019	Voldoet niet aan PICO (niet binnen algemene T2DM populatie; alleen in patienten met hoog cardiovasculair risico profiel; tevens overeenkomstig [minder recent] dan meta-analyse van Kristensen 2019)
Pieber 2017	Voldoet niet aan inclusiecriteria (open-label dose-response studie) en vergelijking met sitagliptine (voldoet ook niet aan PICO)
Abrei 2019	Voldoet niet aan PICO (toevoeging aan hoge dosering basaalbolus insuline)
ROsenstock 2019	Voldoet niet aan PICO (vergelijking met sitagliptine)
Verma 2019	Voldoet niet aan PICO (niet binnen algemene T2DM populatie; alleen in patienten met hoog cardiovasculair risico profiel; tevens reeds meegenomen in meta-analyse van Kristensen 2019)
Li 2018	Voldoet niet aan PICO
Lingvay 2018	Voldoet niet aan PICO (toevoeging aan dieet/beweging met/zonder metformine)
Wilkowski 2018	Voldoet niet aan PICO / tevens minder recent dan NMA van NUhoho 2019
Bethel 2018	Voldoet niet aan PICO / tevens minder recent dan meta-analyse van Kristensen 2019

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Davies 2017	Voldoet niet aan PICO (fase 2 dose-finding trial)
Davies 2018	Voldoet niet aan PICO (en tevens post-hoc analyse)
Mann 2017	Voldoet niet aan PICO
Dicenbrini 2017	Voldoet niet aan PICO (tevens recentere meta-analyse beschikbaar; Kristensen 2019)
Monami 2017	Voldoet niet aan PICO (tevens recentere meta-analyse beschikbaar; Kristensen 2019)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonylureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2020 / 2018 / 2009	Samenvatting van de productkenmerken Semaglutide (Rybelsus®) / Ozempic® / liraglutide (Victoza®)
EMA / CBG	2020	European Public Assessment Report (EPAR) Semaglutide (Rybelsus®)
NHG	2018	NHG standaard diabetes mellitus type 2
NIV	2018	Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Bijlage 5: Baseline tabel

Directe vergelijking oraal semaglutide met subcutaan semaglutide of een ander s.c. GLP-1ra, als toevoeging aan metformine +/- SU-derivaat

Variabele	Oraal semaglutide (14 mg/dag)	S.c. liraglutide (1,8 mg/dag) (n=284)	Placebo (n=142)
Leeftijd, gemiddeld (SD)	56 (10)	56 (10)	57 (10)
Geslacht (man, %)	52%	52%	52%
HbA1c, % (gemiddelde, SD)	8.0 (0.7)	8.0 (0.7)	7.9 (0.7)
Lichaamsgewicht, kg (gemiddelde, SD)	93 kg (21)	95 kg (22)	93 (20)
BMI, kg/m ² (gemiddelde, SD)	33 (5.9)	33 (6.7)	33 (6.1)
Diabetes duur, jaren (gemiddelde, SD)	7.8 (5.7)	7.3 (5.3)	7.8 (5.5)
SGLT2-remmer op baseline, n (%)	26%	26%	25%

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Indirecte vergelijking oraal semaglutide met subcutaan semaglutide of een ander s.c. GLP-1ra, als toevoeging aan basaal insuline +/- metformine

Variabele	Zinman et al. 2019 (PIONEER-8)				Rodbard et al. 2018 (SUSTAIN-5)		
	Oraal semaglutide 3 mg/dag (n=184)	Oraal semaglutide 7 mg/dag (n=182)	Oraal semaglutide 14 mg/dag (n=181)	Placebo (n=184)	S.c. semaglutide 0,5 mg/week (n=132)	S.c. semaglutide 1,0 mg/week (n=131)	Placebo (n=133)
Leeftijd, gemiddeld (SD)	61 (9)	60 (10)	61 (10)	61 (10)	59	59	59
Geslacht (man, %)	55	57	47	57	56	59	53
HbA1c, % (gemiddelde, SD)	8.2 (0.7)	8.2 (0.7)	8.2 (0.7)	8.2 (0.7)	8.4	8.3	8.4
Lichaamsgewicht, kg (gemiddelde, SD)	86 (22)	87 (24)	85 (21)	86 (22)	93	93	90
BMI, kg/m ² (gemiddelde, SD)	31 (6.8)	31 (7.0)	31 (6.3)	31 (6.5)	33	32	32
Diabetes duur, jaren (gemiddelde, SD)	15 (7.9)	16 (8.6)	14 (8.0)	15 (7.9)	13	14	13
Totaal dosering insuline (IE) (gem,SD)	61 (54)	63 (77)	53 (43)	55 (48)	40	50	43
Basaal insuline (%)	41	42	41	43	100	100	100
Basaal-bolus insuline (%)	39	40	39	39	-	-	-
Mix insuline (%)	19	15	19	17	-	-	-
Metformine	67	67	67	67	83	84	83

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Pratley 2019 (PIONEER-4)	Zinman 2019 (PIONEER-8)	Rodbard 2018 (SUSTAIN-5)
Random sequence generation (selection bias).	Laag	Laag	Laag
Allocation concealment (selection bias).	Laag	Laag	Laag
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Laag	Laag	Laag
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Laag	Laag	Laag
Incomplete outcome data (attrition bias)	Laag	Laag	Laag
Selective reporting (reporting bias)	Laag	Laag	Laag

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking oraal semaglutide versus subcutaan semaglutide of een ander s.c. GLP1-analoog, als toevoeging aan metformine ± SU-derivaat, bij T2DM: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	oraal semaglutide (14mg/dag)	s.c. liraglutide (1,8mg/dag)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Glykemische controle (HbA1c daling, %) (follow up: 26 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig _{a, b}	niet ernstig	niet gevonden	285	284	-	mean 0.1 % lager (0.3 lager tot 0)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	------------------------------	--------------	---------------	-----	-----	---	--	--------------	----------

Gewicht (verandering in kg) (follow up: 26 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet ernstig	niet gevonden	285	284	-	mean 1.2 kg lager (1.9 lager tot 0.6 lager)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----	-----	---	--	------------------	------------

Diabetes gerelateerde complicaties (micro-macrovasculaire events) - niet gemeten

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Incidentie patiënten dat staakt als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 57 weken)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonylureumderivaat, ofwel met ≥3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	oraal semaglutide (14mg/dag)	s.c. liraglutide (1,8mg/dag)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	31/285 (10.9%)	26/284 (9.2%)	RR 1.18 (0.72 tot 1.94)	16 meer per 1.000 (from 26 minder tot 86 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Symptomatische (inclusief ernstige) hypoglykemie (follow up: 57 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^e	zeer ernstig ^f	niet gevonden	2/285 (0.7%)	7/284 (2.5%)	RR 0.28 (0.06 tot 1.36)	18 minder per 1.000 (from 23 minder tot 9 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---------------	--------------	--------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

Incidentie patiënten met interventie-gerelateerde ongunstige effecten (onafhankelijk van ernst) (follow up: 57 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	229/285 (80.4%)	211/284 (74.3%)	RR 1.08 (0.99 tot 1.18)	59 meer per 1.000 (van 7 minder tot 134 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	--------------	----------

□ **BI**: Betrouwbaarheidsinterval ; **RR**: Risk ratio

Verklaringen:

- a. Glykemische controle is een surrogaat uitkomstmaat voor diabetes gerelateerde (microvasculaire) complicaties, maar hiervoor waarderen we niet af omdat we aannemen dat de overeenkomende effecten van beide middelen op de glykemische controle niet leiden tot verschillen in harde uitkomstmaten.
- b. Uit een analyse die is gedaan door de EMA blijkt dat het behandel-effect van oraal semaglutide op het HbA1c consistent is bij verschillende achtergrondbehandelingen met diabetes medicatie (metformine, metformine + SU, metformine + SGLT-2remmer) en bij een verschillende HbA1c op baseline. Derhalve is niet afgewaardeerd voor indirect bewijs (toevoeging aan metformine \pm SGLT2-remmer in PIONEER-4; inclusie vanaf HbA1c 7,0%).
- c. Het is niet bekend of het effect op het gewicht afhankelijk is van de achtergrondbehandeling (toevoeging aan metformine \pm SGLT2-remmer in PIONEER-4 i.p.v. aan metformine \pm SU-derivaat), en of het effect van oraal semaglutide daarbij wezenlijk anders is ten opzichte van het effect van liraglutide. Derhalve is afgewaardeerd met 1 niveau voor indirectheid.
- d. Het betrouwbaarheidsinterval van het relatieve risico is breed door het lage aantal events. en doorkruist beide default grenzen voor klinische relevantie. Er is derhalve met twee niveau's afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Er is echter sprake van een klein absoluut risicoverschil (16 meer per 1000 behandelde patiënten [26 minder tot 86 meer]).
- e. Toevoeging aan metformine \pm SGLT2-remmer ipv aan metformine \pm SU-derivaat. Het is bekend dat het risico op hypoglykemie afhankelijk is van de achtergrondbehandeling an sich en derhalve hoger is bij een combinatie met een GLP-1ra en SU-derivaat (GLP-1ra hebben een glucose-afhankelijk werkingsmechanisme dat onafhankelijk is van de toedieningsroute). Er wordt echter niet afgewaardeerd voor indirect bewijs omdat deze beperking geldt voor beide behandelarmen en tevens vermelden de SmpC's van oraal semaglutide alsook s.c. semaglutide en liraglutide gelijksoortige lage incidenties voor optreden van ernstige hypoglykemie bij een combinatie met een SU-derivaat (oraal semaglutide; <0.001 voorvallen/patiëntjaar, s.c. semaglutide 0,03 voorvallen/patiëntjaar, s.c. liraglutide 0,02 voorvallen/patiëntjaar)
- f. Het betrouwbaarheidsinterval van het relatieve risico is breed door het lage aantal events en doorkruist beide default grenzen voor klinische relevantie. Er is derhalve met twee niveau's afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Er is echter sprake van een klein absoluut risicoverschil (18 minder per 1000 behandelde patiënten [23 minder tot 9 meer]).

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Bijlage 8: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking oraal semaglutide versus subcutaan semaglutide, als toevoeging aan metformine en basaal insuline, bij T2DM: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Effect				Certainty	Importantie
							Absoluut (95% BI)		Relatief (95% BI)			
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	oraal semaglutide (14 mg/dag) vs placebo	s.c. semaglutide (1,0 mg/dag) vs placebo	oraal semaglutide (14 mg/dag) vs placebo	s.c. semaglutide (1,0 mg/dag) vs placebo		

Glycemische controle (daling HbA1c, %) (follow up: 26 tot 30 weken)

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^a _b	niet ernstig	niet gevonden	-1.4 vs. 0.0	-1.8 vs. -0.1	-	-	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
							1.4 % lager (1.6 tot 1.2 lager)	1.75 % lager (2.0 tot 1.5 lager)				

Gewicht (verandering in kg) (follow up: 26 tot 30 weken)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met ≥3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Certainty assessment							Effect				Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Absoluut (95% BI)		Relatief (95% BI)			
							oraal semaglutide (14 mg/dag) vs placebo	s.c. semaglutide (1,0 mg/dag) vs placebo	oraal semaglutide (14 mg/dag) vs placebo	s.c. semaglutide (1,0 mg/dag) vs placebo		
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	-4.1 Vs -0.4 3.7 kg lager (4.4 lager tot 3.0 lager)	-6.4 Vs -1.4 5.0 kg lager (6.1 lager tot 4.0 lager)	-	-	⊕⊕⊕○ REDELIJK	BELANGRIJK

Diabetes gerelateerde complicaties (micro-macrovasculaire events) - niet gemeten - niet gemeten

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Incidentie patiënten dat staakt als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 30 tot 52 weken weken)

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^a	Ernstig ^c	niet gevonden	24/181 (13.3%) vs 5/184 (2.7%) 105 meer per 1.000 (van 24 meer tot 313 meer)	8/131 (6.1%) vs 1/133 (0.8%) 54 meer per 1.000 (van 1 meer tot 474 meer)	RR 4.9 (1.9 – 12.5)	RR 8.1 (1.0 – 64)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	---	---	-------------------------------	-----------------------------	--------------	----------

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met ≥3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Certainty assessment							Effect				Certainty	Importantie
							Absoluut (95% BI)		Relatief (95% BI)			
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	oraal semaglutide (14 mg/dag) vs placebo	s.c. semaglutide (1,0 mg/dag) vs placebo	oraal semaglutide (14 mg/dag) vs placebo	s.c. semaglutide (1,0 mg/dag) vs placebo		

Symptomatische (inclusief ernstige) hypoglykemie (follow up: 30 – 52 weken)

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^{a,d}	Ernstig ^e	niet gevonden	10/76 (13.2%) vs 16/80 (20.0%) 68 minder per 1.000 (van 136 minder tot 72 meer)	14/131 (10.7%) vs 7/133 (5.3%) 54 meer per 1.000 (van 8 minder tot 203 meer)	RR 0.7 (0.3 – 1.4)	RR 2.0 (0.9 – 4.9)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	------------------------	----------------------	---------------	--	---	------------------------------	------------------------------	--------------	----------

Incidentie patiënten met interventie-gerelateerde ongunstige effecten (onafhankelijk van ernst) (follow up: 30 tot 52 weken)

Certainty assessment							Effect				Certainty	Importantie
							Absoluut (95% BI)		Relatief (95% BI)			
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	oraal semaglutide (14 mg/dag) vs placebo	s.c. semaglutide (1,0 mg/dag) vs placebo	oraal semaglutide (14 mg/dag) vs placebo	s.c. semaglutide (1,0 mg/dag) vs placebo		
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	151/181 (83.4%) vs 139/184 (75.5%) 76 meer per 1.000 (van 8 minder tot 174 meer)	84/131 (64.1%) Vs 77/133 (57.9%) 64 meer per 1.000 (van 52 minder tot 197 meer)	RR 1.10 (0.99 – 1.23)	RR 1.11 (0.91 – 1.34)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval ; **RR:** Relatief risico

Verklaringen:

- Er is afgewaardeerd met 1 niveau vanwege de indirecte vergelijking.
- In zowel de PIONEER-8 als de SUSTAIN-5 studie gebruikten niet alle patienten metformine. Uit een analyse die is gedaan door de EMA blijkt echter dat het behandel-effect van oraal semaglutide op het HbA1c consistent is bij verschillende achtergrondbehandelingen met diabetes medicatie (metformine, metformine + SU, insuline ± OAD). Tevens zaten in de PIONEER-8 studie niet alle patienten op basaal insuline, maar ook op basaalbolus insuline. De totale dagdoseringen insuline zijn echter overeenkomstig tussen de studies. Tot slot werd in de PIONEER-8 de insuline dosering pas na 26 weken getitreerd volgens een titratieschema (over week 26-52), in de SUSTAIN-5 studie vond titratie plaats tussen 0-30 weken. Het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in HbA1c daling betrof in de PIONEER-8 studie -1.3 [-1.5; -1.0] wanneer de titratieperiode wordt meegenomen in de analyse [52 weken] dit is overeenkomstig met het effect tot week 26. Vanwege deze redenen is niet met nog een stap afgewaardeerd voor indirectheid.
- Er zijn weinig events van staken met de behandeling t.g.v. ongunstige effecten. Er bestaat daardoor ook een vrij grote mate van onnauwkeurigheid in de schattingen van beide middelen in vergelijking met placebo met betrekking tot staken van de behandeling. Daarom is met 1 niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

- d. Omdat de incidentie symptomatische (ernstige) hypoglykemie wordt beïnvloedt door de achtergrondbehandeling met insuline (dosering), is binnen de PIONEER-8 studie met oraal semaglutide de incidentie symptomatische (ernstige) hypoglykemie geanalyseerd die werd geobserveerd binnen de groepen op een achtergrondbehandeling met basaal insuline (en niet basaal-bolus/mixinsuline). Daarom is er niet met nog een stap afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- e. Er zijn weinig events van symptomatische hypoglykemie. Er bestaat daardoor ook een vrij grote mate van onnauwkeurigheid in de schattingen van beide middelen in vergelijking met placebo met betrekking tot symptomatische hypoglykemie.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Bijlage 9 Baselinekarakteristieken studies diabetes gerelateerde complicaties

	ELIXA (n=6068) ⁷	LEADER (n=9340) ^{8,14}	SUSTAIN-6 (n=3297) ⁹	EXSCEL (n=14752) ¹¹	Harmony Outcomes (n=9463) ¹⁰	REWIND (n=9901) ^{12,13}	PIONEER 6 (n=3183) ¹⁴
Drug	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide	Semaglutide (oral)
Structural basis	Exendin-4	Human GLP-1	Human GLP-1	Exendin-4	Human GLP-1	Human GLP-1	Human GLP-1
Administration route	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Oral
Dose	20 µg per day	1.8 mg per day	0.5 or 1 mg per week	2 mg per week	30 or 50 mg per week	1.5 mg per week	14 mg per day
Age (years)	60 (10)	64 (7)	65 (7)	62 (9)	64 (7)	66 (7)	66 (7)
Sex							
Men	4207 (69%)	6003 (64%)	2002 (61%)	9149 (62%)	6569 (69%)	5312 (54%)	2176 (68%)
Women	1861 (31%)	3337 (36%)	1295 (39%)	5603 (38%)	2894 (31%)	4589 (46%)	1007 (32%)
Ethnic origin							
White	4576 (75%)	7238 (77%)	2736 (83%)	11175 (76%)	6583 (70%)	7498 (76%)	2300 (72%)
Other	1492 (25%)	2102 (23%)	561 (17%)	3577 (24%)	2880 (30%)	2403 (24%)	883 (28%)
BMI (kg/m ²)	30.1 (5.6)	32.5 (6.3)	32.8 (6.2)	32.7 (6.4)	32.3 (5.9)	32.3 (5.7)	32.3 (6.5)
Diabetes duration (years)	9.2 (8.2)	12.8 (8.0)	13.9 (8.1)	13.1 (8.3)	14.2 (8.8)	10.6 (7.2)	14.9 (8.5)
HbA _{1c} (%)	7.7 (1.3)	8.7 (1.6)	8.7 (1.5)	8.1 (1.0)	8.7 (1.5)	7.3 (1.1)	8.2 (1.6)
Established cardiovascular disease	6068 (100%)	7598 (81%)	2735 (83%)	10782 (73%)	9463 (100%)	3114 (31%)	2695 (85%)
History of heart failure	1358 (22%)	1667 (18%)	777 (24%)	2389 (16%)	1922 (20%)	853 (9%)	388 (12%)
Systolic blood pressure (mm Hg)	129 (17)	136 (18)	136 (17)	135 (17)	135 (17)	137 (17)	136 (18)
eGFR (mL/min per 1.73 m ²)*	78 (21)	80 (NR)	80 (61-92)	77 (61-92)	79 (25)	75 (24)	74 (21)
Glucose-lowering drugs used							
Insulin	2374 (39%)	4169 (45%)	1913 (58%)	6838 (46%)	5597 (59%)	2363 (24%)	1930 (61%)
Biguanides	4021 (66%)	7144 (76%)	2414 (73%)	11295 (77%)	6969 (74%)	8037 (81%)	2463 (77%)
Sulfonyleurea	2004 (33%)	4733 (51%)	1410 (43%)	5401 (37%)	2725 (29%)	4552 (46%)	1027 (32%)
Thiazolidinedione	95 (2%)	575 (6%)	76 (2%)	579 (4%)	194 (2%)	168 (2%)	118 (4%)
DPP-4 inhibitor	NA	6 (<1%)	5 (<1%)	2203 (15%)	1437 (15%)	88 (1%)	2 (<1%)
SGLT2 inhibitor	NA	NA	5 (<1%)	77 (1%)	575 (6%)	12 (<1%)	305 (10%)

Numerical data are mean (SD) or n (%), unless otherwise specified. GLP-1=glucagon-like peptide-1. eGFR=estimated glomerular filtration rate. NR=not reported. DPP-4=dipeptidyl peptidase-4. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2. *eGFR data are median (IQR) for SUSTAIN-6 and EXSCEL.

Table: Baseline characteristics and use of glucose-lowering drugs across included trials

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal get | 28 mei 2020

Literatuur

- [1] European Medicines Agency (EMA). SmPC semaglutide (Rybelsus®), 2020
- [2] European Medicines Agency (EMA). Rybelsus. Summary of opinion (initial authorisation). 30 January 2020.
- [3] Farmacotherapeutisch Kompas. Indicatie tekst Diabetes Mellitus type 2. 2020
- [4] Zorginstituut Nederland. GIPdatabank. 2018
- [5] Volksgezondheidszorg.info. Diabetes mellitus.
- [6] NHG-werkgroep Diabetes mellitus type 2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. 2018
- [7] Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Diabetes Mellitus type 2 in de tweede lijn. 2018
- [8] Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10192):39-50.
- [9] Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes care*. 2019.
- [10] Rodbard H, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2291-2301.
- [11] Nuhoho S, Gupta J, Hansen BB, et al. Orally Administered Semaglutide Versus GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1-2 Oral Antidiabetics: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2019.
- [12] Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(10):776-85.
- [13] Husain M BA, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2019; 381: 841-51.
- [14] Marso S, Bain S, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 1834-44.
- [15] European Medicines Agency (EMA). EPAR Rybelsus. 2020
- [16] European Medicines Agency (EMA). SmPC semaglutide (Ozempic®), 2018



Budgetimpactanalyse van oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 en een BMI \geq 30kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonylureumderivaat, ofwel met \geq 3 maanden optimaal getitreerd basaal insuline in combinatie met metformine en/of sulfonylureumderivaat

Beoordeling in het kader van opname op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 28 mei 2020

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019054459
Volgnummer	2019057059
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, projectleider CBG-ZIN PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. T.M.C. Vrinzen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie
Fabrikant	Novo Nordisk B.V.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 en een BMI \geq 30kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maande | 28 mei 2020

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—10
2.3	Kosten per patiënt per jaar—10
2.4	Aannames—12
3	Budgetimpactanalyse—13
4	Conclusie—15
5	Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als oraal semaglutide (Rybelsus®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de verwachte indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de verwachte apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Semaglutide behoort tot de groep van glucagon-like peptide 1 receptor agonisten (GLP-1ra). Semaglutide (Rybelsus®) is de eerste GLP-1 receptor agonist met een orale toedieningsweg, de overige GLP-1ra worden toegediend door middel van subcutane injectie. De GLP-1ra per subcutane injectie (waaronder ook semaglutide, Ozempic®) zijn geclusterd op bijlage 1A van het GVS. Gezien het verschil in toediening van Rybelsus® (oraal vs subcutaan) wordt het verzoek gedaan voor opname op bijlage 1B van het GVS. Op 30 januari 2020 heeft de CHMP een positieve opinie afgegeven voor Rybelsus®.^[1] Op 4 april 2020 heeft de Europese Commissie marktregistratie verleend.

Semaglutide (Rybelsus®) is geregistreerd voor de behandeling van 'volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 om de glykemische controle te verbeteren als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties,
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes'.^[1]

Eerdere vergoedingsaanvragen hebben geresulteerd in de vergoeding van GLP-1 receptor agonisten per subcutane injectie voor patiënten met type 2 diabetes mellitus (T2DM) die voldoen aan de volgende bijlage 2 voorwaarden van het GVS (van toepassing op het hele GLP-1ra cluster OA10BXAP V):

- a) Voor een volwassen verzekerde met T2DM en een body mass index (BMI) van ≥ 30 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat (SU-derivaat) in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruikt, of
- b) als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij volwassenen met T2DM 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.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

In 2018 is er een herziene versie van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 verschenen met daarin ook een geactualiseerde versie van het medicamenteuze

stappenplan.^[2] Het doel van de behandeling is het voorkomen en behandelen van klachten en complicaties waarbij er wordt gestreefd naar een goede glykemische instelling om hypoglykemieën te voorkomen. Metformine, SU-derivaten en insuline zijn de belangrijkste middelen bij de behandeling van T2DM. Tabel 1 laat het medicamenteuze stappenplan van de NHG-Standaard zien dat wordt aangeraden indien leefstijladviezen onvoldoende werkzaam zijn.^[2] Tabel 2 laat de keuzemogelijkheden voor stap 3 en 4 zien zoals opgenomen in de NHG-standaard.^[2]

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

Stap 1	Starten met metformine
Stap 2	Toevoeging van een SU-derivaat (bij voorkeur gliclazide). Bij recidiverende hypoglykemieën staak het SU-derivaat en ga over naar de volgende stap.
Stap 3	Voeg (middel)langwerkende insuline eenmaal daags toe (bij voorkeur NHP-insuline). Alternatief (op indicatie): DPP-4-remmer of GLP-1 agonist ^A
Stap 4	Intensiveer insulinebehandeling (tweemaal daags mixinsuline of basaal bolusregime) Alternatief (op indicatie): DPP-4-remmer of GLP-1 agonist ^A

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

Tabel 2: Keuzemogelijkheden voor stap 3 en 4 van het medicamenteuze stappenplan volgens de behandelrichtlijn van type 2 diabetes mellitus

BMI < 30 kg/m ²	DPP-4 remmer
BMI 30-35 kg/m ^{2A}	1. DPP-4 remmer 2. GLP-1 receptor agonist
BMI ≥ 35 kg/m ^{2B}	1. GLP-1 receptor agonist 2. DPP-4 remmer

^A DPP-4-remmers hebben de voorkeur op basis van toedieningsvorm, vergoedingsvoorwaarden en kosten.

^B GLP-1-receptoragonisten hebben de voorkeur in verband met het gunstige effect op het gewicht.

GLP-1ra worden in de NHG-standaard gepositioneerd als behandelalternatief voor (intensivering van-) insuline in behandelstap 3 en 4 indien dit niet kan worden toegepast (zie Tabel 1 en 2). Momenteel hebben DPP-4 remmers (DPP-4r) volgens de NHG-standaard nog de voorkeur (boven GLP-1ra) voor T2DM patiënten met een BMI tussen 30-35 kg/m² (zie Tabel 2), onder andere vanwege de orale toedieningsvorm en vergoedingsvoorwaarden. Inmiddels zijn de vergoedingsvoorwaarden voor GLP-1-agonisten per subcutane injectie echter uitgebreid naar BMI ≥ 30 kg/m². Met oraal semaglutide (Rybelsus®) als alternatief voor de GLP-1ra per subcutane injectie, vervalt ook het verschil in toedieningsvorm met DPP-4r.

De NHG heeft in haar reactie op de consultatie naar de plaatsbepaling van DPP-4r bij de T2DM populatie met een BMI 30-35 kg/m² aangegeven dat DPP-4r, als alternatief voor (intensificatie van-) insuline, met name worden ingezet bij oudere patiënten om nog aanvullend enige HbA1c daling te bereiken. Zij gaven hierbij aan dat Rybelsus® niet als alternatief wordt beschouwd voor deze populatie vanwege het strikte innameschema (ondanks de orale toedieningsvorm). In deze BIA is om die reden aangenomen dat Rybelsus® alleen de bestaande subcutane GLP-1ra die voorgeschreven worden in behandelstap 3 en 4 van de NHG-standaard zal substitueren. De registratiehouder vraagt hierbij vergoeding aan voor Rybelsus® in lijn met de bijlage 2 voorwaarden van de GLP-1 receptor agonisten per subcutane injectie.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Voor de berekening van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met Rybelsus® zijn de volgende patiëntgroepen meegenomen:

- *Groep 1*: incidente patiënten met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met metformine en/of een SU-derivaat
- *Groep 2*: incidente patiënten met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ≥ 3 maanden optimaal getitreerd basaal insuline in combinatie met metformine en/of een SU-derivaat
- *Groep 3*: prevalentie patiënten die momenteel een GLP-1ra per subcutane injectie gebruiken en willen overstappen naar Rybelsus®

Patiënten met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met metformine en/of een SU-derivaat

Voor een eerdere beoordeling is door het Zorginstituut berekend dat er in Nederland jaarlijks 13.320 patiënten behandeling met basale insuline initiëren omdat zij niet langer uitkomen met metformine en/of een SU-derivaat.^[3] Dit patiëntaantal is gebaseerd op een studie van de PHARMO database gedaan over de jaren 2007 tot 2012.^[3, 4] Aangezien het aantal diabetespatiënten is toegenomen ten opzichte van 2012 is het mogelijk dat het aantal patiënten dat start met basale insuline ook is toegenomen. Voor deze BIA wordt, om onderschatting te voorkomen, een indexatie van 18,2% toegepast. Dit percentage is gelijk aan de stijging van het aantal gebruikers van diabetesgeneesmiddelen ten opzichte van 2012.^[3, 5]

Het percentage diabetespatiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² wordt door de registratiehouder geschat op basis van twee Nederlandse cohort studies.^[6, 7] Het percentage patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² in deze studies zijn respectievelijk 56,3% en 54,2%. Dit geeft een gemiddeld percentage van 55,2%. In totaal wordt het jaarlijks aantal patiënten dat niet langer uitkomt met metformine en/of een SU-derivaat en een BMI ≥ 30 kg/m² geschat op $(13.320 * 118,2% * 55,2%)$ 8.691 patiënten per jaar. Deze patiënten zouden mogelijk in aanmerking komen voor behandeling met Rybelsus®.

Marktpenetratie

Voor deze BIA is aangenomen dat alle patiënten met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die jaarlijks niet uitkomen met metformine en/of een SU-derivaat op dit moment behandeling met GLP-1ra per subcutane injectie starten. Dit is een overschatting gezien de NHG-standaard de voorkeur geeft aan (middel)langwerkende insuline voor behandeling bij patiënten die falen op metformine en/of een SU-derivaat.^[2] Tevens zijn er ook DPP-4 remmers voor deze patiëntgroep beschikbaar.

Van de patiënten met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die jaarlijks niet uitkomen met metformine en/of een SU-derivaat zal een gedeelte mogelijk een voorkeur hebben voor een orale GLP-1 therapie boven een behandeling met GLP-1ra per subcutane injectie. Dit gezien deze patiënten nog geen geneesmiddelen per subcutane injectie ontvangen, en de drempel om te starten met een subcutaan geneesmiddel ten opzichte van oraal wellicht hoger ligt. In lijn met eerdere beoordelingen van het Zorginstituut wordt de marktpenetratie van Rybelsus® geschat op 30%, 60% en 100% in de eerste drie jaar na markttoetreding. Deze genoemde percentages

hebben betrekking op de incidentie patiënten van dat jaar. Hierbij is aangenomen dat patiënten die in een voorgaand jaar niet zijn gestart met Rybelsus® ook in opvolgende jaren niet zullen starten.

Rybelsus® is echter gebonden aan strikte instructies bij inname, en de doseringsfrequentie van Rybelsus® ligt hoger dan bij sommige GLP-1ra per subcutane injectie. Hierdoor is de marktpenetratie van 100% naar waarschijnlijkheid een overschatting. De voorkeur voor Rybelsus® ofwel een GLP-1ra per subcutane injectie kan verschillen per individuele patiënt. De daadwerkelijke marktpenetratie zal in de praktijk lager liggen, maar cijfers hieromtrent ontbreken. Dit scenario kan als een maximaal scenario gezien worden.

Patiënten met T2DM en een BMI ≥ 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ≥ 3 maanden optimaal getitreerd basaal insuline

Uit de meest recente data van de GIP databank blijkt dat er in 2018, 823.060 patiënten behandeld werden met diabetesmiddelen.^[5] Van de gediagnosticeerde diabetespatiënten heeft 91% type 2 en 9% type 1.^[8] Dit komt neer op 748.985 patiënten met T2DM en 74.075 patiënten met type 1 diabetes mellitus (T1DM). Op basis van de GIP databank blijkt verder dat 285.560 patiënten insuline gebruikten.^[5] Aangezien alle T1DM patiënten insulineafhankelijk zijn, is de inschatting dat er in 2018 circa (285.560-74.075) 211.485 insuline gebruikende T2DM patiënten waren.

Op basis van de Zodiac-studie blijkt dat van alle patiënten met T2DM die insuline gebruiken 36,6% een eenmaal daags basaal-regime gebruikte in 2014.^[9] In deze budgetimpactanalyse wordt aangenomen dat dit percentage stabiel is gebleven. Dit komt neer op (211.485*36,6%) 77.404 patiënten met T2DM die een eenmaal daags basaal regime gebruiken. De Zodiac-studie laat ook zien dat jaarlijks 11,6% (8.979 patiënten) van deze groep overstapt op een basaal-bolus of mix-insuline regime omdat zij niet uitkomen met een eenmaal daags basaal-regime.^[9]

Van deze groep wordt aangenomen dat 55,2% een BMI heeft van ≥ 30 kg/m². Voor deze budgetimpactanalyse wordt ervan uitgegaan dat alle patiënten die in aanmerking komen voor een GLP-1ra nadat zij onvoldoende glykemische controle bereiken met basale insuline, nu in aanmerking komen voor toevoeging van Rybelsus® aan hun basale insuline. Dit komt neer op een schatting van (8.979*55,2%) 4.956 patiënten die jaarlijks in aanmerking komen voor Rybelsus®.

Marktpenetratie

Voor patiënten die in aanmerking komen voor een GLP-1ra nadat zij niet uitkomen met basale insuline, wordt verwacht dat een gedeelte van de patiënten een orale GLP-1ra zal verkiezen boven GLP-1ra per subcutane injectie. Anders dan de patiënten in Groep 1 zijn deze patiënten al "gewend" om te prikken, en geven wellicht minder snel de voorkeur aan Rybelsus® boven GLP-1ra per subcutane injectie (vanwege hogere doseringsfrequentie dan sommige GLP-1ra per subcutane injectie en strikte instructies bij inname). Het Zorginstituut gaat mee met de registratiehouder in de geschatte marktpenetratie van Rybelsus® van 20%, 40%, en 60% in de eerste drie jaar na marktintroductie. De voorkeur voor Rybelsus® ofwel een GLP-1ra per subcutane injectie kan verschillen per individuele patiënt, waardoor de daadwerkelijk marktpenetratie in de praktijk anders kan zijn. De genoemde percentages hebben betrekking op de incidentie patiënten van dat jaar. Hierbij is aangenomen dat patiënten die in een voorgaand jaar niet zijn gestart met Rybelsus® ook in opvolgende jaren niet zullen starten.

Prevalente patiënten die momenteel een GLP-1ra per subcutane injectie gebruiken en willen overstappen naar Rybelsus®

Bovenstaande berekeningen zijn gebaseerd op de incidentie instroom van diabetespatiënten. Echter is het ook mogelijk dat een gedeelte van de prevalentie patiënten die momenteel GLP-1ra per subcutane injectie gebruiken willen overstappen naar Rybelsus®. De registratiehouder verwacht dat dit alleen patiënten zullen zijn met prikangst en maakt de aanname dat ongeveer 10% van de bestaande subcutane GLP-1ra gebruikers overstapt naar Rybelsus® in het eerste jaar na marktintroductie. Het Zorginstituut gaat hierin mee.

Voor een recente schatting van het aantal prevalentie gebruikers van GLP-1ra heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van data uit de IQVIA database.^[10] De registratiehouder geeft aan dat op basis van deze data er 26.837 gebruikers van GLP-1ra waren in augustus 2019. Ter vergelijking, de GIP databank laat 15.849 gebruikers van GLP-1ra zien in 2018.^[5] In deze budgetimpactanalyse wordt de aanname gemaakt dat er 2.684 prevalentie patiënten (10%) zullen overstappen in het eerste jaar na marktintroductie.

In eerdere beoordelingen door het Zorginstituut is aangenomen dat circa 10% van de patiënten die GLP-1ra gebruiken na het eerste jaar stopt en overstapt op basale of bolus insuline in verband met bijwerkingen.^[3] Resultaten uit de klinische studies van Rybelsus® laat een vergelijkbaar percentage stoppers zien.^[11-13] In de huidige berekening zal ervan uitgegaan worden dat patiënten na het eerste jaar al stoppen en overstappen op basale of bolus insuline, omdat zij er vrij snel achter komen dat het geneesmiddel voor hen niet goed werkt, of dat de bijwerkingen voor hen niet goed te verdragen zijn. Tabel 3 laat een overzicht zien van het geschatte aantal patiënten met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met Rybelsus®.

Tabel 3: Geschatte aantal patiënten met diabetes mellitus type 2 en een BMI \geq 30 kg/m² dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met Rybelsus®

	Patiënten die jaarlijks in aanmerking komen			Patiënten die Rybelsus® gaan gebruiken*		
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<i>Groep 1</i>						
Marktpenetratie				30%	60%	100%
Start jaar 1	8.691 [^]	8.691	8.691	2.607	2.347 ^A	2.347
Start jaar 2		8.691	8.691		5.215	4.693
Start jaar 3			8.691			8.691
Totaal groep 1	8.691	17.382	26.073	2.607	7.562	15.731
<i>Groep 2</i>						
Marktpenetratie				20%	40%	60%
Start jaar 1	4.956 [#]	4.956	4.956	991	892	892
Start jaar 2		4.956	4.956		1.982	1.784
Start jaar 3			4.956			2.974
Totaal groep 2	4.956	9.912	14.868	991	2.874	5.650
<i>Groep 3</i>						
Start jaar 1				2.687	2.418	2.418
Totaal groep 3				2.687	2.418	2.418
<i>Groep 1 + 2 + 3</i>						
Start jaar 1	13.647	13.647	13.647	6.285	5.657	5.657
Start jaar 2		13.647	13.647		7.197	6.477
Start jaar 3			13.647			11.665
Totaal	13.647	27.294	40.941	6.285	12.854	23.799

*Rekening houdend met een marktpenetratie van 30%, 60%, 100% voor groep 1 en een marktpenetratie

van 20%, 40%, 60% voor groep 2 en het aantal stoppers (10% na eerste jaar).

[^]Aantal patiënten met T2DM dat jaarlijks niet uitkomt met metformine en/of SU-derivaat én een BMI \geq 30 kg/m² (13.320*118,2%*55,2%)

[#]Aantal patiënten met T2DM die basale insuline gebruiken in combinatie met metformine en/of SU-derivaat (211.485*33,6%=77.404) dat jaarlijks niet uitkomt én een BMI \geq 30 kg/m² (77.404*11,6%*55,2%)

[^] 2.607*90% (10% stopt met Rybelsus® na eerste jaar)

2.2

Substitutie

Rybelsus® is een alternatieve behandeling voor de bestaande subcutane GLP-1ra die voorgeschreven worden in behandelstap 3 en 4 van de NHG-standaard. Hierdoor is GLP-1ra per subcutane injectie de te substitueren behandeling. De huidig geregistreerde GLP-1ra voor de behandeling van T2DM per subcutane injectie zijn dulaglutide (Trulicity®), exenatide (Byetta® en Bydureon®), liraglutide (Victoza®), lixisenatide (Lyxumia®), en semaglutide (Ozempic®).

Rybelsus® heeft een vergelijkbare therapeutische waarde ten opzichte van GLP-1 receptor agonisten per subcutane injectie, waarbij Rybelsus® alleen in toedieningsvorm verschilt (oraal in plaats van subcutane injectie). Rybelsus® heeft een hogere doseringsfrequentie dan sommige GLP-1ra per subcutane injectie, en is gebonden aan specifieke instructies bij inname. Deze instructies zijn als volgt: inname dient op een lege maag te gebeuren, inname met niet meer dan een half glas water (equivalent tot 120 ml), na inname tenminste 30 minuten wachten alvorens te eten, drinken of andere orale medicatie in te nemen. Rybelsus® heeft dan weer een voordeel ten opzichte van GLP-1ra per subcutane injectie met betrekking tot bewaring (niet in de koelkast). Het is lastig in te schatten hoeveel patiënten de voorkeur geven aan Rybelsus® boven een GLP-1ra per subcutane injectie. De voorkeur kan verschillen per individuele patiënt, waardoor schattingen van het aantal patiënten in deze BIA in de praktijk kunnen afwijken.

Door het substitueren van GLP-1ra per subcutane injectie door oraal Rybelsus® zal naast geneesmiddelenkosten ook de kosten van injectienaalden bespaard worden.

2.3

Kosten per patiënt per jaar

De startdosis is 3 mg Rybelsus® eenmaal per dag. Na 30 dagen zal de dosering verhoogd worden naar 7 mg eenmaal per dag. Na tenminste 30 dagen met een dosering van 7 mg eenmaal per dag, kan de dosering worden verhoogd naar 14 mg eenmaal per dag om de glykemische controle verder te verbeteren. Er komen drie verpakkingen van Rybelsus® beschikbaar, een verpakking met 3 mg, 7 mg, en 14 mg tabletten. Iedere verpakking bevat 30 tabletten en heeft een AIP van €114 per verpakking.

Gezien de kosten per tablet onafhankelijk zijn van de dosering wordt er in deze budgetimpactanalyse gerekend met de kosten van een tablet per dag. Behandeling met Rybelsus® is chronisch. Met een dosering van 1 tablet per dag, zijn de dagelijkse kosten van Rybelsus® (€114/30) €3,80. De jaarlijkse behandelkosten van Rybelsus® bedragen dan (€3,80*365) €1.387 per patiënt. Bij de berekening is uitgegaan van 100% therapietrouw.

Met behulp van de Z-index is de gemiddelde prijs van GLP-1ra per subcutane injectie berekend (Tabel 4). 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. In het geval van liraglutide zijn er twee onderhoudsdoseringen beschikbaar van 1,2 of 1,8 mg per

dag. Op basis van twee studies blijkt dat de gemiddelde dosering van liraglutide in Nederland 1,56 mg per dag is.^[14, 15] Voor liraglutide wordt in deze BIA daarom gerekend met een gemiddelde DDD van 1,56 mg per dag. De registratiehouder heeft op basis van data uit de IQVIA database het marktaandeel van elk GLP-1ra per subcutane injectie berekend (Tabel 4).^[10] Er wordt aangenomen dat de marktaandelen van de verschillende GLP-1ra per subcutane injectie stabiel blijven de komende drie jaar. De marktaandelen zijn meegenomen in de berekening van een gewogen gemiddelde per DDD. De jaarlijkse behandelkosten voor GLP-1ra per subcutane injectie bedragen (€3,81*365) €1.389 per patiënt. Bij de berekening is uitgegaan van 100% therapietrouw.

Tabel 4: Gemiddelde kosten van GLP-1ra per subcutane injectie per DDD gewogen op marktaandeel

Geneesmiddel	AIP excl. BTW	DDD (mg)	Aantal DDD per verpakking	Prijs per DDD	Marktaandeel
Exenatide (Bydureon®)	€104,00 ^A	0,286	28	€3,71	2,7%
Exenatide (Byetta®)	€96,20 ^B	0,015	20	€4,81	0,9%
Lixisenatide (Lyxumia®)	€72,11 ^C	0,020	30	€2,40	0,6%
Semaglutide (Ozempic®)	€104,03 ^D	0,070	28	€3,73	32,7%
Dulaglutide (Trulicity®)	€92,62 ^E	0,21	28	€3,31	12,6%
Liraglutide (Victoza®)	€91,69 ^F	1,56	23	€3,97	50,6%
Gewogen gemiddelde per DDD				€3,81	

^Abydureon injpdr mva pen 2mg +solv 0,65ml; ^Bbyetta 5 injvlst 0,25mg/ml wwsp 1,2ml OF byetta 10 injvlst 0,25mg/ml wwsp 2,4ml (beide zelfde prijs); ^Clyxumia 20 injvlst 100mcg/ml pen 3ml; ^Dozempic 0,25 injvlst 1,34mg/ml pen 1,5ml+toeb start OF ozempic 0,5 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); ^Etrulicity 1,5 injvlst 1,5mg/0,5ml (3mg/ml) pen (vaste dosering per pen voor 28 dagen gebruik per verpakking); ^Fvictoza injvlst 6mg/ml wwsp 3ml

Voor de GLP-1ra per subcutane injectie zijn er kosten binnen het bredere gezondheidsbudget die direct gerelateerd zijn aan de behandeling. Voor de toediening van subcutaan GLP-1ra zijn injectienaalden nodig, terwijl deze voor Rybelsus® bespaard kunnen blijven. Bij Bydureon®, Trulicity® en Ozempic® zijn de naalden echter al bijgeleverd in de verpakking. Voor de overige GLP-1ra per subcutane injectie dienen de naalden apart te worden geleverd en bekostigd. Gezien de lage kosten van naalden en gezien de kosten van naalden voor een aantal van de GLP-1ra per subcutane injectie al zijn meegenomen in de prijs per verpakking wordt er weinig verschil in kosten buiten het farmaciebudget tussen de behandelingen verwacht. Om deze reden zijn de kosten van injectienaalden niet meegenomen in deze BIA.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Rybelsus® zal alleen de bestaande subcutane GLP-1ra die voorgeschreven worden in behandelstap 3 en 4 van de NHG-standaard substitueren.
- 55,2% van de patiëntenpopulatie heeft een BMI \geq 30 kg/m².
- Naar schatting bereiken 13.320 diabetespatiënten (groep 1) jaarlijks onvoldoende glykemische controle met metformine en/of een SU-derivaat.
- Dit aantal patiënten is evenredig gestegen met de patiëntenpopulatie dat diabetesgeneesmiddelen gebruikt sinds 2012 (stijging van 18,2%).
- De incidentie patiënten (groep 1) met een BMI \geq 30 kg/m² zullen behandeld worden met Rybelsus® in plaats van GLP-1ra per subcutane injectie wanneer zij onvoldoende uitkomen met metformine en/of een SU-derivaat. Deze aanname is conservatief gezien de NHG-standaard de voorkeur heeft voor (middel)langwerkende insuline. Daarnaast zijn er ook DPP-4 remmers voor deze patiëntgroep beschikbaar.
- Er wordt voor deze patiëntengroep uitgegaan van een marktpenetratie van 30%, 60% en 100% in de eerste drie jaar na opname in het basispakket.
- Voor de berekening van het aantal patiënten met T2DM en een BMI \geq 30 kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met \geq 3 maanden optimaal getitreerd basaal insuline (groep 2) wordt aangenomen dat momenteel ongeveer 77.000 patiënten met T2DM eenmaal daags basale insuline gebruikt.
- Jaarlijks wil 11,6% van deze groep het insulinegebruik intensiveren.
- De incidentie patiënten in groep 2 zullen behandeld worden met Rybelsus® in plaats van GLP-1ra per subcutane injectie wanneer zij onvoldoende glykemische controle bereiken met \geq 3 maanden optimaal getitreerd basaal insuline. Er wordt voor deze patiëntengroep uitgegaan van een marktpenetratie van 20%, 40%, en 60% in de eerste drie jaar na markttoetreding.
- Voor de berekening van het aantal patiënten die momenteel een GLP-1ra per subcutane injectie gebruiken (groep 3) en willen overstappen naar Rybelsus® is aangenomen dat er ongeveer 26.000 gebruikers van GLP-1ra per subcutane injectie waren in augustus 2019.
- 10% van deze groep stapt over naar Rybelsus® in het eerste jaar na marktintroductie.
- 10% van de patiënten die behandeling met Rybelsus® krijgen stopt na het eerste jaar.
- Patiënten die in een voorgaand jaar niet zijn gestart met Rybelsus® zullen ook in opvolgende jaren niet starten met Rybelsus®
- Er wordt aangenomen dat de patiëntenpopulaties stabiel blijven.
- Er wordt gerekend met de gemiddelde kosten en marktaandelen van de beschikbare GLP-1ra per subcutane injectie. Er wordt aangenomen dat de kosten en marktaandelen van de verschillende GLP-1ra per subcutane injectie stabiel blijven de komende drie jaar.
- De kosten voor injectienaalden worden niet meegenomen in de berekening.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer Rybelsus® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van volwassenen patiënten met T2DM, vergoed tegen dezelfde nadere voorwaarden bijlage 2 die gelden voor het GLP-1ra cluster per subcutane injectie. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Rybelsus® aan het behandelarsenaal voor diabetes mellitus type 2

Jaar	Aantal startende patiënten*	Aantal patiënten in onderhoud	Totale kosten/jaar Rybelsus®	Totale kosten/jaar GLP-1ra subcutaan	Totale kosten/jaar na substitutie
1	4.486	0	€6.222.082	€6.231.054	- €8.972
2	3.599	5.657	€12.838.072	€12.865.584	- €18.512
3	5.833	12.134	€24.920.229	€24.956.163	- €35.934

*Bij de berekening van het aantal startende patiënten is een halfjaar correctie toegepast (aantal startende patiënten in dat jaar * 0,5).

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 en een BMI \geq 30kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maande | 28 mei 2020

4 Conclusie

Naar verwachting zullen in totaal 23.799 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Rybelsus® in jaar 3. De jaarlijkse kosten van Rybelsus® zijn €1.387 per patiënt. Rekening houdend met aannames rondom het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor Rybelsus® en de marktpenetratie zal opname van oraal semaglutide (Rybelsus®) op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €24,9 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket wanneer alleen de kosten van Rybelsus® worden meegenomen. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van GLP-1ra per subcutane injectie zal opname gepaard gaan met kostenbesparingen ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op €35,9 duizend in het derde jaar na opname in het basispakket.

Hierbij is er onzekerheid over het aantal patiënten dat zal starten met Rybelsus®. Daarnaast zal de voorkeur voor Rybelsus® boven GLP-1ra per subcutane injectie verschillen per individuele patiënt, waardoor het lastig is om een goede inschatting te maken van de verwachte marktpenetratie van Rybelsus®. Deze BIA geeft een ruime schatting van het aantal incidentie patiënten dat zal starten met Rybelsus®. In de praktijk kunnen de patiënt aantallen hiervan afwijken. Daarnaast is er ook onzekerheid over het percentage prevalentie patiënten (op GLP-1ra subcutaan en DPP-4 remmers) dat zal overstappen naar Rybelsus®.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 23 maart 2020.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van oraal semaglutide (Rybelsus®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 en een BMI \geq 30kg/m² die onvoldoende glykemische controle bereiken met ofwel metformine en/of sulfonyleureumderivaat, ofwel met \geq 3 maande | 28 mei 2020

5 Referenties

1. European Medicines Agency (EMA). Samenvatting van de productkenmerken Rybelsus. 2020.
2. NHG-werkgroep Diabetes mellitus type 2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2.
3. Zorginstituut Nederland. Budget impact analyse van GLP-1 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 sulfonyleureumderivaat. 2019.
4. PHARMO Institute. Real-life use and outcomes of basal insulin and GLP-1 in the Netherlands. 2015.
5. Zorginstituut Nederland. GIPdatabank. 2018.
6. Mast MR, Walraven I, Hoekstra T, et al. Effectiveness of insulin therapy in people with Type 2 diabetes in the Hoorn Diabetes Care System. *Diabetic Medicine* 2016; 33: 794-802.
7. Sidorenkov G, van Boven JFM, Hoekstra T, et al. HbA1c response after insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus in real life practice: Identifying distinct subgroups. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018; 20: 1957-64.
8. Volksgezondheidszorg.info. Diabetes mellitus.
9. ZODIAC studie, informatie uit kostenconsequentieraming lixisenatide (Lyxumia®). Data van fabrikant. 2014.
10. IQVIA. IQVIA patient data 201908. Interne data van de fabrikant. 2019.
11. Zinman B AV, Buse JB, et al. . Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. . *Diabetes Care* 2019.
12. Husain M BA, Donsmark M, et al. . Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2019; 381: 841-51.
13. Pratley R AA, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019; 394: 39-50.
14. McDonnell AL, Kiiskinen U, Zammit DC, et al. Estimating the real world daily usage and cost for exenatide twice daily and liraglutide in Germany, the Netherlands, and the UK based on volumes dispensed by pharmacies. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2015; 7: 95-103.
15. Divino V, Boye KS, Lebrech J, et al. GLP-1 RA Treatment and Dosing Patterns Among Type 2 Diabetes Patients in Six Countries: A Retrospective Analysis of Pharmacy Claims Data. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1067-88.