



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023030599

Datum 28 juli 2023
Betreft GVS-advies subcutaan glucagon (Ogluo®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
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. M. de Vries
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023030599

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 1 mei 2023 [CIBG-23-05421] heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel subcutaan glucagon (Ogluo®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Subcutaan glucagon is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met diabetes mellitus. Het is beschikbaar als voorgevulde pen voor subcutane injectie en bevat een enkele dosis glucagon van 0,5 mg of 1 mg. De aanbevolen dosis is 1 mg toegediend via subcutane injectie.

Toets 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.

In het GVS zijn de bloedglucose verhogende geneesmiddelen intramusculair (i.m.) glucagon noodkit (Glucagen®, Glucagen hypokit®) en glucagon neuspoeder (Baqsimi®) opgenomen voor de indicatie 'ernstige hypoglykemie bij diabetes mellitus'.

In het GVS wordt bij de indeling van geneesmiddelen in groepen van onderlinge vervangbaarheid onder andere onderscheid gemaakt in geneesmiddelen die via injectie worden toegepast en geneesmiddelen die niet via injectie worden toegepast. Om deze reden zijn glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®) en glucagon neuspoeder per definitie niet onderling vervangbaar. Voor de toetsing is derhalve enkel gekeken naar de onderlinge vervangbaarheid van subcutaan glucagon (Ogluo®) en intramusculair glucagon noodkit.

Op basis van klinisch relevante verschillen in eigenschappen ten opzichte van intramusculair glucagon noodkit is geconcludeerd dat glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®) niet kan worden geplaatst op bijlage 1A. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of subcutaan glucagon (Ogluo®) in

aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Therapeutische waarde

In november 2020 kwam het Zorginstituut al tot de conclusie dat dat glucagon neuspoeder een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van Intramusculair glucagon bij de genoemde indicatie. Er is sprake van een verschil in gebruiksgemak tussen nasaal en i.m. glucagon. De intramusculaire toedieningsvorm is een belangrijke oorzakelijke factor voor het ondergebruik van glucagon in de praktijk (m.b.t. het bereiden via een aantal stappen en controles om spuiten te vullen voordat ze gebruikt kunnen worden en de stress bij toediening van een i.m. injectie in een spoedsituatie bij bewusteloosheid). Het Zorginstituut kwam tot de conclusie van een meerwaarde voor glucagonneuspoeder vanwege het gebruiksgemak in acute situaties waardoor ondergebruik van intramusculair glucagon wordt voorkomen.

Datum
28 juli 2023

Onze referentie
2023030599

Subcutaan glucagon bevat dezelfde werkzame stof als glucagon neuspoeder en glucagon noodkit. In simulatiestudies met subcutaan glucagon t.o.v. i.m. glucagon noodkit is aangetoond dat ook subcutaan glucagon veel vaker juist werd toegediend dan i.m. glucagon noodkit. Een verschil in gebruiksgemak wordt dan ook geconcludeerd voor glucagon neuspoeder t.o.v. i.m. glucagon noodkit. De therapeutische meerwaarde van subcutaan glucagon (Ogluo®) is voldoende onderbouwd omdat dit product, net als de nasale toedieningsvorm, zal resulteren in een klinisch relevante verbetering van de behandeling van ernstige hypoglykemie in de praktijk.

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat subcutaan glucagon (Ogluo®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ernstige hypoglykemie. Op basis van de data heeft subcutaan glucagon een meerwaarde ten opzichte van i.m. glucagon noodkit en een gelijke waarde aan glucagon neuspoeder.

Budgetimpactanalyse

Rekening houdend met aannames omtrent substitutie en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van subcutaan glucagon bij ernstige hypoglykemie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €125.223 in jaar 3. Er bestaat onzekerheid over de marktpenetratie van dit geneesmiddel.

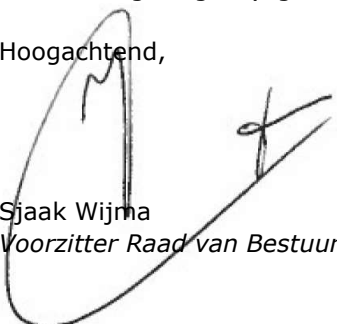
Farmaco-economische analyse

Op grond van de geschatte budgetimpact is vrijstelling verleend voor de farmaco-economische analyse.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u op grond van bovenstaande overwegingen subcutaan glucagon (Ogluo®) op te nemen op bijlage 1B

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport
glucagon oplossing voor injectie in
voorgevulde pen (Ogluo®)

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

Datum 16 mei 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022000688
Volgnummer	2023016123
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	R. Al Dulaimi
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®)—5
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS—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—7
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A—9
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B—11
3.1	Beoordeling therapeutische waarde—11
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit— Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming—11
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B—11
4	Conclusie plaatsing in GVS—13
5	Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 1 mei 2023 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®).

1.1 **Glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®)**

Samenstelling

Elk voorgevulde pen bevat 0,5 mg glucagon in 0,1 ml of 1 mg glucagon in 0,2 ml.^[1]

Geregistreerde indicatie

Glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met diabetes mellitus.^[1]

Dosering

Volwassenen en adolescenten (≥6 jaar)^[1]

De aanbevolen dosis is 1 mg toegediend via subcutane injectie

Pediatrische populatie (≥2 tot <6 jaar)^[1]

- De aanbevolen dosis voor pediatrische patiënten die minder dan 25 kg wegen, is 0,5 mg toegediend via subcutane injectie
- De aanbevolen dosis voor pediatrische patiënten die 25 kg of meer wegen, is 1 mg toegediend via subcutane injectie.

1.2 **Voorstel registratiehouder opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

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 glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

In het GVS zijn de bloedglucose verhogende geneesmiddelen intramusculair glucagon noodkit (Glucagen®, Glucagen hypokit®) en glucagon neuspoeder (Baqsimi®) opgenomen voor de indicatie 'ernstige hypoglykemie bij diabetes mellitus'. Diazoxide is een tevens in het GVS opgenomen bloedglucose verhogend geneesmiddel, maar komt niet in aanmerking voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid met glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen omdat dit niet wordt toegepast bij behandeling van ernstige hypoglykemie bij diabetes mellitus. Het is een bloedglucose verhogend middel dat door een specialist op endocrinologisch gebied moet worden voorgeschreven bij hypoglykemie veroorzaakt door een alvleesklierziekte.

In het GVS wordt bij de indeling van geneesmiddelen in groepen van onderlinge vervangbaarheid onder andere onderscheid gemaakt in geneesmiddelen die via injectie worden toegepast en geneesmiddelen die niet via injectie worden toegepast. Om deze reden zijn glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®) en glucagon neuspoeder per definitie niet onderling vervangbaar. In het vervolg van de beoordeling van onderlinge vervangbaarheid wordt derhalve enkel gekeken naar de onderlinge vervangbaarheid van subcutaan glucagon (Ogluo®) en intramusculair glucagon noodkit.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®) is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met diabetes mellitus.^[1]

Intramusculair glucagon noodkit (Glucagen®, Glucagen Hypokit®) is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemische reacties, die kunnen optreden tijdens de behandeling met insuline bij kinderen en volwassenen met diabetes mellitus.^[2]

Conclusie: er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Subcutaan glucagon en intramusculair glucagon noodkit betreffen beiden toedieningen door middel van injectie waarbij een systematisch effect beoogd wordt.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Subcutaan glucagon en intramusculair glucagon zijn beide geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en volwassenen.

Conclusie: de genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van subcutaan glucagon (Ogluo®) ten opzichte van de reeds beschikbare intramusculair glucagon (Glucagen®, Glucagen hypokit®). Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

Op basis van drie gerandomiseerde, enkelblinde, cross-over studie bij volwassenen en een enkelarmige fase drie studie bij kinderen (2-18 jaar) met diabetes mellitus waarbij hypoglykemie kunstmatig werd geïnduceerd en glucagon door medische professionals werd toegediend was subcutaan glucagon niet inferieur aan intramusculair glucagon noodkit t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie (niet inferieur effect op de glucosespiegel).

Er is echter wel sprake van een verschil in gebruiksgemak tussen subcutaan glucagon en intramusculair glucagon noodkit. De intramusculaire toedieningsvorm is een belangrijke oorzakelijke factor voor het ondergebruik van glucagon in de praktijk (m.b.t. het bereiden via een aantal stappen en controles om spuiten te vullen voordat ze gebruikt kunnen worden en de stress bij toediening van een i.m. injectie in een spoedsituatie bij bewusteloosheid).^[3] In simulatiestudies met subcutaan glucagon t.o.v. intramusculair glucagon noodkit is aangetoond dat subcutaan glucagon veel vaker juist werd toegediend na een met de praktijksituatie overeenkomende training van de toediening aan patiënten en hun naasten of hulpverleners met of zonder ervaring met glucagon of diabetes mellitus. Op basis van de onderbouwing dat de intramusculaire toedieningsvorm een belangrijke oorzakelijke factor is voor het ondergebruik van glucagon in de praktijk, de grote verschillen in juiste toediening van subcutaan glucagon t.o.v. intramusculair glucagon noodkit in simulatiestudies en de duidelijke dosis-respons relatie t.a.v. toediening van glucagon en het bereiken van het behandeldoel, is geoordeeld dat het voldoende onderbouwd is dat de subcutane toedieningsvorm zal resulteren in een klinisch relevante verbetering van de behandeling van ernstige hypoglykemie in de praktijk.

Ongunstige effecten

Er bestaan geen klinisch relevante verschillen in incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten of staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten. Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten treden niet op na zowel subcutane als intramusculaire toediening van glucagon.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen en intramusculair glucagon noodkit.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®) is niet onderling

vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster.

2.3

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 **Beoordeling therapeutische waarde**

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van subcutaan glucagon (Ogluo®).

Conclusie:

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat subcutaan glucagon voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ernstige hypoglykemie. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat subcutaan glucagon een **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** heeft ten opzichte van i.m. glucagon noodkit en een gelijke waarde aan glucagon neuspoeder.

3.2 **Beoordeling kostenconsequentieraming**

Rekening houdend met aannames omtrent substitutie en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van subcutane glucagon (Ogluo®) bij ernstige hypoglykemie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €125.223 in jaar 3. Naar verwachting zullen er in jaar 3 in totaal 1600 DDD's van Ogluo bij de apotheek opgehaald worden. Er bestaat onzekerheid over de marktpenetratie van dit middel.

3.3 **Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen kan op bijlage 1B worden geplaatst.

5 Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®) 2021 [cited 2023 april]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogluo-epar-product-information_nl.pdf.
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken: GlucaGen Hypokit 2022 [cited 2023 april]. Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h02011_smhc.pdf.
3. Zorginstituut Nederland. GVS-advies glucagon neuspoeder (Baqsimi®) bij de behandeling van ernstige hypoglykemie 2020 [cited 2023 april]. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/11/05/gvs-advies-glucagon-neuspoeder-baqsimi>.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport subcutaan glucagon (Ogluo®) bij de behandeling van ernstige hypoglykemie

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

Datum 6 juli 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022000688
Volgnummer	2023016235
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Al Dulaimi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 14

3 Resultaten 15

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 16

3.3 Gunstige effecten interventie 17

3.4 Ongunstige effecten 21

3.5 Ervaring 23

3.6 Toepasbaarheid 23

3.7 Gebruiksgemak 23

4 Eindbeoordeling 27

4.1 Bespreking relevante aspecten 27

4.2 Eindconclusie 27

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 29

5.1 Oud advies 29

5.2 Nieuw advies 29

Bijlage 1: Zoekstrategie 31

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41

Bijlage 5: Baseline tabel 43

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 45

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 47

Literatuur 51

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
HFS	<i>Human Factor Studies</i>
i.m.	intramusculair
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
s.c.	Subcutaan
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van subcutane glucagon (Ogluo®) bij de behandeling van ernstige hypoglykemie. Subcutane glucagon is daarbij vergeleken met intramusculaire (i.m.) glucagon noodkit en glucagon neuspoeder op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Een ernstige hypoglykemie waarbij de patiënt door bewusteloosheid/convulsies afhankelijk is van hulp van derden is een spoedeisende situatie. Conform richtlijnen moet behandeling met glucagon zo spoedig mogelijk plaatsvinden. Medische hulpdiensten, waaronder de huisarts, vragen altijd direct aan de melder of er glucagon toegediend kan worden.

Op basis van drie gerandomiseerde, enkelblinde, cross-over studie bij volwassenen en een enkelarmige fase drie studie bij kinderen (2-18 jaar) met diabetes mellitus waarbij hypoglykemie kunstmatig werd geïnduceerd en glucagon door medische professionals werd toegediend was subcutaan glucagon niet inferieur aan i.m. glucagon noodkit t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie (niet inferieur effect op de glucosespiegel). Tevens bestaan geen klinisch relevante verschillen in incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten of staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten. Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten treden niet op na zowel subcutane als intramusculaire toediening van glucagon.

In 2020 concludeerde het Zorginstituut dat glucagon neuspoeder (Baqsimi®) niet inferieur is aan i.m. glucagon noodkit t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie (niet inferieur effect op de glucosespiegel) en dat er geen klinisch relevante verschillen in incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten en staken t.g.v. ongunstige effecten bestaat tussen glucagon neuspoeder en i.m. glucagon. Op basis hiervan en middels een indirecte vergelijking kan geconcludeerd worden dat subcutaan glucagon niet inferieur is aan glucagon neuspoeder t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie. Eveneens wordt geconcludeerd dat er geen klinisch relevant verschil bestaat tussen subcutaan glucagon en glucagon neuspoeder in de incidentie interventiegerelateerde ongunstige effecten en staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten.

Er is echter wel sprake van een verschil in gebruiksgemak tussen subcutaan glucagon en i.m. glucagon noodkit. In de beoordeling van 2020 concludeerde het Zorginstituut dat de intramusculaire toedieningsvorm een belangrijke oorzakelijke factor is voor het ondergebruik van glucagon in de praktijk (m.b.t. het bereiden via een aantal stappen en controles om spuiten te vullen voordat ze gebruikt kunnen worden en de stress bij toediening van een i.m. injectie in een spoedsituatie bij bewusteloosheid). In simulatiestudies met subcutaan glucagon t.o.v. i.m. glucagon noodkit is aangetoond dat subcutaan glucagon veel vaker juist werd toegediend dan i.m. glucagon noodkit na een met de praktijksituatie overeenkomende training van de toediening aan patiënten en hun naasten of hulpverleners met of zonder ervaring met glucagon of diabetes mellitus. Een verschil in gebruiksgemak werd dan ook geconcludeerd door het Zorginstituut voor glucagon neuspoeder (Baqsimi®) t.o.v. i.m. glucagon noodkit. Op basis van de onderbouwing dat i.m. toedieningsvorm een

belangrijke oorzakelijke factor is voor het ondergebruik van glucagon in de praktijk, de grote verschillen in juiste toediening van subcutaan glucagon ten opzichte van i.m. glucagon in simulatiestudies, en de duidelijke dosis-respons relatie t.a.v. toediening van glucagon en het bereiken van het behandeldoel, is geoordeeld dat het voldoende onderbouwd is dat de subcutane toedieningsvorm, net als we oordeelden voor de nasale toedieningsvorm (Baqsimi®), zal resulteren in een klinisch relevante verbetering van de behandeling van ernstige hypoglykemie in de praktijk.

Het Zorginstituut komt derhalve tot de eindconclusie dat subcutaan glucagon voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ernstige hypoglykemie. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat subcutane glucagon een meerwaarde heeft ten opzichte van i.m. glucagon noodkit en een gelijke waarde aan glucagon neuspoeder.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van subcutane glucagon (Ogluo®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 mei 2023.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van subcutane glucagon (oplossing voor injectie in voorgevulde pen) bij ernstige hypoglykemie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>subcutane glucagon (Ogluo®) oplossing voor injectie in voorgevulde pen</i>
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Subcutaan glucagon is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met diabetes mellitus. ^[1]
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Subcutaan glucagon heeft een meerwaarde ten opzichte van intramusculair glucagon noodkit en een gelijke waarde ten opzichte van glucagon neuspoeder.
<i>Doseringsadvies:</i> <u>Volwassenen en adolescenten (≥6 jaar)^[1]</u> De aanbevolen dosis is 1 mg toegediend via subcutane injectie <u>Pediatrie populatie (≥2 tot <6 jaar)^[1]</u> <ul style="list-style-type: none">• De aanbevolen dosis voor pediatrie patiënten die minder dan 25 kg wegen, is 0,5 mg toegediend via subcutane injectie• De aanbevolen dosis voor pediatrie patiënten die 25 kg of meer wegen, is 1 mg toegediend via subcutane injectie.
<i>Samenstelling:</i> Elke voorgevulde pen bevat 0,5 mg glucagon in 0,1 ml of 1 mg glucagon in 0,2 ml. ^[1]
<i>Werkingsmechanisme:</i> Glucagon is een hyperglykemisch middel dat hepatisch glycogeen mobiliseert, dat in de vorm van glucose in het bloed wordt afgegeven. Glucagon heeft de glycogeen voorraad in de lever nodig om een anti-hypoglykemisch effect te genereren. ^[1]
<i>Bijzonderheden:</i> Glucagon als intramusculaire (i.m.) toediening (GlucaGen® en GlucaGen Hypokit®) wordt sinds 1988 ingezet voor de behandeling van ernstige hypoglykemie. Dit is een poeder en vloeistof voor injectie die voor toediening gereed gemaakt dient te worden. Subcutaan glucagon (Ogluo®) is een oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. Deze toedieningsvorm is gereed voor toediening en hoeft niet voor toediening gereed gemaakt te worden. Daarnaast is glucagon sinds 2019 beschikbaar in de vorm van nasale poeder (Baqsimi®). Deze toedieningsvorm is ook gereed voor toediening.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Een ernstige hypoglykemie treedt voornamelijk op bij mensen met diabetes mellitus type 1 en bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die insuline gebruiken. Hypoglykemie is een te lage bloedglucose spiegel wat het gevolg is van een onjuiste balans tussen insuline en glucosebeschikbaarheid.

Een hypoglykemie is onder te verdelen in 3 niveaus:^[2]

- Waarschuingswaarde: plasma glucose concentratie van $\leq 3,9$ mmol/L
- Klinisch significante hypoglykemie: plasma glucose concentratie $< 3,0$

- mmol/L
- Ernstige hypoglykemie: waarbij de patiënt ernstige cognitieve achteruitgang ervaart, waarvoor externe hulp (van een ander persoon) is vereist voor herstel (geen glucose drempel gespecificeerd, omdat deze drempel per persoon varieert)

1.2.2 *Symptomen en ernst*

De symptomatologie bij een hypoglykemie is in eerste instantie adrenerg: zweten, hartkloppingen, onrust, honger e.d. Bij verdere daling ontstaan neuroglycopenische symptomen zoals concentratieverlies, gestoord gehoor en visus, geheugenproblemen, agitatie, agressie. Onbehandeld volgt dan bewustzijnsverlies en door glucosetekort hersenuitval, meestal voorafgegaan door convulsies, met uiteindelijk overlijden tot gevolg.

Herhaalde hypoglykemieën kunnen tot een proces van gewenning leiden waardoor deze verschijnselen niet of pas bij hele lage glucosewaarden optreden. Dit probleem, dat bekend staat als verminderde hypo-awareness (of hypo-unawareness), komt bij ongeveer 25% van de type 1 diabetespopulatie voor en is geassocieerd met een 6-voudig verhoogd risico op ernstige hypoglykemieën.^[3] Van alle sterfgevallen binnen de populatie met diabetes type 1 is 4-10% te wijten aan hypoglykemie.^[4]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2021 waren er in Nederland naar schatting 1.156.900 patiënten met diabetes mellitus (DM) en zijn er 53.100 nieuwe patiënten gediagnosticeerd.^[5]

Ongeveer 9% van alle DM patiënten in Nederland heeft type 1. Een klinisch expert en Diabetesvereniging Nederland schatten dat ongeveer 25% van de type 1 DM patiënten 1 of meerdere ernstige hypoglycemische voorvallen per jaar heeft. Volgens de klinisch expert gaat het hierbij voornamelijk om patiënten met verminderde hypo-awareness, wat bij ongeveer 25% van de type 1 diabetes populatie voorkomt. Algemeen wordt aangenomen dat het gaat om 1-2 events per volwassene met type 1 diabetes per jaar.

25% van de type 2 DM patiënten heeft ervaring met ernstige hypoglykemie. Een populatie-gebaseerde studie naar de incidentie van ernstige hypoglykemie waarvoor medische hulp werd ingeschakeld (1e lijn, ambulance, eerste hulp, ziekenhuis) toont een incidentie van 0.12 events per persoonsjaar (zowel voor type 1 als type 2 diabetes mellitus).⁷ Dit verschil met de totale incidentie ernstige hypoglykemie geeft aan dat een groot deel van de ernstige hypoglykemische episodes in de thuissituatie is behandeld. Van deze episodes werd in 34% van de gevallen gebruik gemaakt van alleen de ambulance dienst, 7% van alleen de eerste hulp en 52% zowel van de ambulance als eerste hulp dienst. In 28% van de gevallen waarvoor medische hulp werd ingeschakeld was sprake van ziekenhuisopname.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Het doel van de behandeling is om zo snel mogelijk de bloedglucosespiegel te normaliseren.^[6, 7]

In geval van een ernstige hypoglykemie is de patiënt niet (meer) in staat zelf corrigerende maatregelen te nemen en is hulp van buitenaf noodzakelijk. In de regel betreft dat in eerste instantie de partner of naast familielid of een omstander. Zolang de patiënt aanspreekbaar en te instrueren is wordt aangeraden de patiënt glucose per os aan te bieden en erop toe zien dat dit wordt ingenomen.^[6, 7]

Indien dit niet gebeurt of niet mogelijk is (vanwege bewustzijnsdaling, insulten of coma), dan dienen medische hulpdiensten zo spoedig mogelijk te worden gewaarschuwd vanwege de levensbedreigende situatie. Vaak wordt de huisarts of huisartsenpost gebeld. Huisartsen handelen dan volgens de NHG-richtlijn hypoglykemie; bij telefonisch contact zal altijd eerst gevraagd worden aan de melder of er glucagon toegediend kan worden. De huisarts zal daarnaast altijd met spoed naar de patiënt gaan.^[8]

De eerste keus behandeling door medische hulpdiensten (huisarts/ambulancepersoneel) betreft i.v. toediening van 10 gram glucose als langzame bolus aangezien dit het snelst werkt. De behandeling met glucose i.v. moet worden herhaald indien de patiënt niet binnen drie minuten bijkomt en totdat glucosespiegel > 5 mmol/L is.^[6]

Als alternatief bij moeilijkheden van i.v. toediening door onrust van de patiënt kan door medische hulpdiensten glucagon i.m. worden toegediend. De dosering glucagon i.m. bedraagt 1 mg voor volwassenen en kinderen met een lichaamsgewicht vanaf 25 kg (of ouder dan 6-8 jaar). De dosering glucagon i.m. bedraagt 0,5 mg voor kinderen lichter dan 25 kg (of jonger dan 6-8 jaar).^[6, 7, 9] Indien de patiënt niet binnen 15 minuten reageert na toediening van glucagon i.m. moet glucose i.v. alsnog worden toegediend aangezien herhaling van een glucagon toediening niet zinvol is (uitputting van de glycogeenvoorraad van de lever).^[6, 8] Als de patiënt is bijkomen moeten langwerkende koolhydraten worden ingenomen.

Bij de beoordeling van glucagon neuspoeder (Baqsimi®) in 2020 door Zorginstituut Nederland^[10] gaven patiëntorganisatie en beroepsgroepen aan dat de toediening van de i.m. glucagon injectie in de praktijk problematisch is. Voordat glucagon neuspoeder op de markt kwam was het enige beschikbare product een noodkit voor i.m. injectie. Er is ten tijde van de beoordeling in 2020 door de veldpartijen aangegeven dat er problemen zijn met het voor toediening gereedmaken door derden in een stressvolle situatie van een ernstige hypoglykemie. Daarnaast is aangegeven dat mensen een drempel ervaren om te spuiten. In 2020 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat glucagon neuspoeder een meerwaarde heeft ten opzichte van i.m. glucagon noodkit.^[10] Echter is glucagon neuspoeder (nog) niet opgenomen in de richtlijn. Derhalve beschouwt het Zorginstituut zowel glucagon neuspoeder als i.m. glucagon noodkit als de vergelijkende behandeling.

1.2.5

Voorgestelde plaats in de behandeling

De registratiehouder ziet de gebruiksklare formule van glucagon voor subcutane toediening (Ogluo®) als een gebruiksvriendelijkere toediening dan de i.m. glucagon noodkit bij de behandeling van een ernstige hypoglykemie. De registratiehouder claimt derhalve een meerwaarde ten opzichte van i.m. glucagon noodkit. Daarnaast claimt de registratiehouder een gelijke waarde ten opzichte van glucagon neuspoeder (Baqsimi®).

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van subcutane glucagon (Ogluo®) bij ernstige hypoglykemie vergeleken met intramusculaire glucagon en glucagon neuspoeder ?

2.1.1

PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met diabetes mellitus met een ernstige hypoglykemie. <i>Definitie van een ernstige hypoglykemie: hypoglykemie waarbij de patiënt ernstige cognitieve achteruitgang ervaart, waarvoor externe hulp (van een ander persoon) is vereist voor herstel en glucose niet (meer) oraal kan worden toegediend (geen glucose drempel gespecificeerd)</i>
Interventie	Glucagon oplossing voor subcutane injectie in voorgevulde pen (Ogluo®).
Controle-interventie	I.m. glucagon noodkit 1 mg (volwassenen) of 0,5 mg (kinderen lichter dan 25 kg of jonger dan 6-8 jaar) of glucagon neuspoeder (Baqsimi®) 3 mg, éénmalig toegediend in één neusgat.
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> • Succesvol herstel van ernstige hypoglykemie * proportie dat herstelt [effect op de glucosespiegel, resulterend in weer bij bewustzijn komen/stoppen convulsies tot niveau waar glucose weer oraal kan worden toegediend; zonder aanvullende interventie/zonder inzet van medische hulpdiensten] *tijd tot herstel • Interventiegerelateerde (ernstige) ongunstige effecten • Staken ten gevolge van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	De tijdsduur tot herstel bedraagt ongeveer 10-15 minuten na toediening van glucagon (i.m.). Dit is de minimale follow-up voor het meten van de werkzaamheid. Voor een beoordeling voor verschil in effectiviteit in de dagelijkse praktijk moet de incidentie van ernstige hypoglykemie waarvoor glucagon is geïndiceerd in ogenschouw worden genomen; afhankelijk van de steekproefgrootte een follow-up duur van enkele maanden tot paar jaar.
Studiedesign	Gerandomiseerd dubbelblind (dubbel-dummy) onderzoek is gewenst en uitvoerbaar om de werkzaamheid van glucagon oplossing voor subcutane injectie in voorgevulde pen te vergelijken met i.m. glucagon noodkit en glucagon neuspoeder, indien toegediend na een met insuline geïnduceerde hypoglykemie. Het is niet ethisch verantwoord om een <u>ernstige hypoglykemie</u> te induceren. ^[10]

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Succesvol herstel van ernstige hypoglykemie

* proportie dat herstelt [effect op de glucosespiegel, resulterend in weer bij bewustzijn komen/stoppen convulsies tot niveau waar glucose weer oraal kan worden toegediend; zonder aanvullende interventie/zonder inzet van medische hulpdiensten]

*tijd tot herstel

Klinische relevantiegrens: niet bekend.

Interventie-gerelateerde (ernstige) ongunstige effecten.

Indien interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten niet zijn gerapporteerd of bijna niet voorkomen, worden interventie-gerelateerde ongunstige effecten (ongeacht ernst) gerapporteerd.

Staken ten gevolge van ongunstige effecten

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 heeft het Zorginstituut in april 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over subcutane glucagon en intramusculaire glucagon en glucagon neuspoeder bij ernstige hypoglykemie. 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 inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde onderzoeken
- Systematische review met meta-analyse
- Engelstalige artikelen

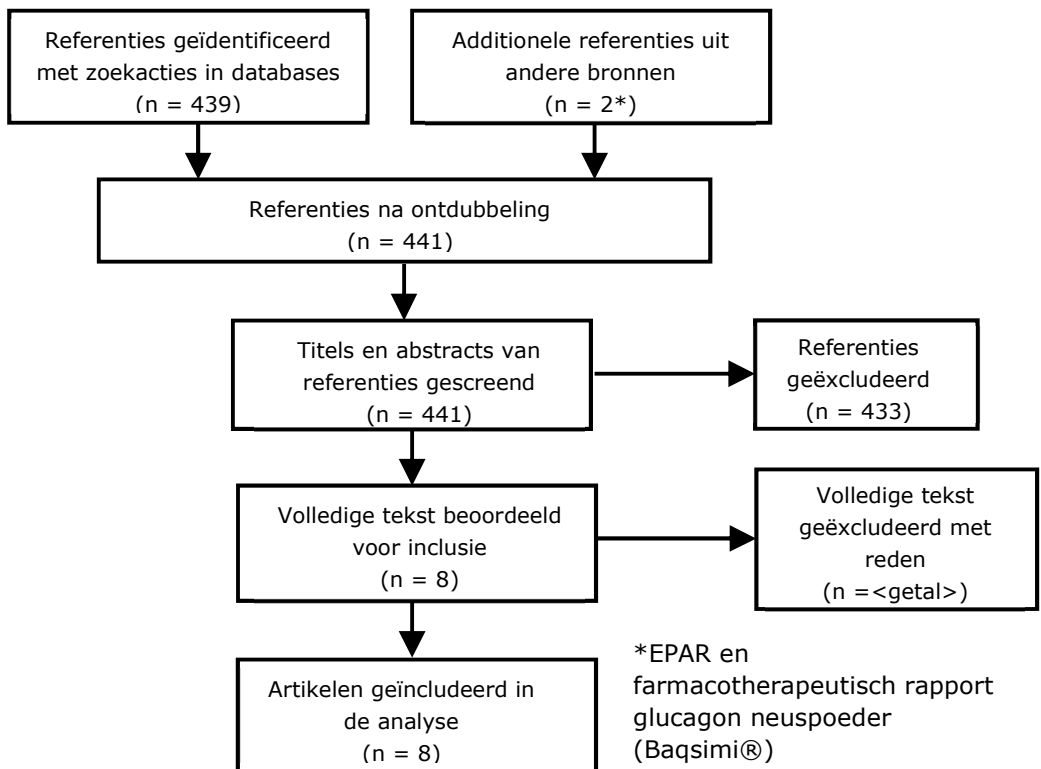
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Voldoet niet aan de PICO
- Conferentie abstracts
- Beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 441 referenties, waarvan 8 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

Er zijn 5 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. Dit betreffen twee publicaties van drie gerandomiseerde, cross-over non-inferioriteit studies waarin de werkzaamheid van subcutaan glucagon is vergeleken met i.m. glucagon noodkit.^[11, 12] De EPAR is tevens toegevoegd voor de beoordeling van de werkzaamheid van subcutaan glucagon bij kinderen. Daarnaast zijn 4 gerandomiseerde open-label, cross-over studies geïnccludeerd waarin de werkzaamheid van glucagon neuspoeder (Baqsimi®) is vergeleken met i.m. glucagon noodkit.^[13-16]

De toepassing van subcutaan glucagon is onderzocht in vier simulatiestudies waarin de mate van succes van toediening is onderzocht. Deze simulatie studies zijn opgenomen in de EPAR en worden beschreven in de sectie overige overwegingen en gebruiksgemak.^[17]

Voor de beoordeling van de relatieve effectiviteit van subcutaan glucagon ten opzichte van glucagon neuspoeder, is het farmacotherapeutisch rapport van het Zorginstituut geïnccludeerd.^[10]

3.2

Kenmerken geïnccludeerde studies

Subcutaan glucagon versus i.m. glucagon noodkit^[11, 12]

XSGP-304 studie (Pieber et al.)^[12]

In deze gerandomiseerde, enkelblinde, cross-over non-inferioriteit studie werd de effectiviteit en veiligheid van subcutaan glucagon ten opzichte van i.m. glucagon noodkit onderzocht in 132 deelnemers. Geïnccludeerde deelnemers waren mannen en vrouwen van 18-75 jaar met de diagnose diabetes type I voor >24 maanden en die dagelijks insuline gebruikten. Deelnemers werden gerandomiseerd naar een van de twee volgordes van behandeling: groep (a) kreeg eerst 1 mg subcutaan glucagon en 7-28 dagen daarna 1 mg intramusculair glucagon, groep (b) kreeg de omgekeerde volgorde. De hypoglykemie werd geïnduceerd door een continue intraveneuze (IV) toediening van insuline in combinatie met een of meerdere IV bolus toedieningen van insuline. Het gestreefde plasma glucosespiegel was <3,0 mmol/L. Zodra dit level bereikt werd, werd de insuline infusie gecontinueerd voor 5 minuten waarna de infusie gestopt werd.

Plasma glucosespiegels werden op verschillende tijdstippen gemeten. Het primair eindpunt van de studie was een positieve glucose respons, gedefinieerd als een plasma glucosespiegel van $\geq 3,88$ mmol/L of een toename in plasma glucosespiegel van minimaal 1,11 mmol/L binnen 30 minuten. De analyse van het primaire eindpunt was gebaseerd op het verschil in het percentage patiënten waarbij de toediening faalde tussen de interventie en vergelijkende behandeling. De marge voor non-inferioriteit was 5%.

De EMA beschouwde de XSGP-304 studie als de pivotale studie. Dit omdat het studie design m.b.t. de inductiefase overeenkomt met het wetenschappelijk advies van de EMA en de vergelijkende behandeling de i.m. glucagon noodkit is.^[17]

XSGP-301 en XSGP-303 studies (Christiansen et al.)^[11]

In twee fase III gerandomiseerde en geblindeerde non-inferioriteit cross-over studies (XSGP-301 en XSGP-303) met 161 volwassenen met diabetes type I is de effectiviteit van 1 mg subcutaan glucagon vergeleken met 1 mg intramusculair glucagon. Het primaire doel van de twee fase III studies is om non-inferioriteit van subcutaan glucagon aan te tonen ten opzichte van i.m. glucagon noodkit in het herstellen van het plasma glucosespiegel binnen 30 minuten na een insuline geïnduceerde hypoglykemie (plasma glucosespiegel van <2,9 mmol/L). Een succesvol herstel werd gedefinieerd als een herstel van het plasma glucosespiegel naar >3,9 mmol/L of een toename van het plasma glucosespiegel van $\geq 1,1$ mmol/L ten opzichte van een baseline glucosespiegel van <2,9 mmol/L.

Geïnccludeerde deelnemers waren mannen en vrouwen van 18-75 jaar met de diagnose diabetes type I voor >24 maanden en die dagelijks insuline gebruikten. Deelnemers werden gerandomiseerd naar een van de twee behandelingen in een cross-over blok design, gestratificeerd op de behandelende kliniek. Deelnemers in groep 1 kregen eerst subcutaan glucagon en daarna i.m. glucagon noodkit en groep 2 de omgekeerde volgorde. De marge voor non-inferioriteit was 10%. Resultaten van deze twee studies zijn gepoold vanwege de overeenkomende studiedesign, in tegenstelling van de resultaten van XSGP-304. Door de afwijkende studie design, zoals de hypoglykemie inductiefase van de XSGP-304 studie, de monitoringsduur van de plasma glucosespiegel en streefwaarde van de plasma glucosespiegel tijdens de inductiefase, konden de resultaten van de drie studies niet gepoold worden.

XSGP-302^[17]

In deze open-label studie werd de effectiviteit en veiligheid van subcutaan glucagon onderzocht in 31 pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar oud met diabetes mellitus type 1. Deelnemers kregen insuline om een het bloedglucose gehalte te verlagen naar <4,4 mmol/L en kregen eenmalig 0,5 mg (deelnemers van 2 tot <12 jaar) of 1 mg (12 tot <18 jaar) subcutaan glucagon. Het primair eindpunt was het gemiddelde plasma glucosespiegel stijging van baseline tot 30 minuten na injectie van subcutaan glucagon.

Subcutaan glucagon versus glucagon neuspoeder^[13-16]

Er zijn geen direct vergelijkende studies van subcutaan glucagon en glucagon neuspoeder. Om een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit van subcutaan glucagon ten opzichte van glucagon neuspoeder is een indirecte vergelijking gemaakt. Hiervoor zijn vier klinische studies met glucagon neuspoeder toegevoegd, die tevens zijn beschreven in de beoordeling van glucagon neuspoeder (Baqsimi®) in 2020.^[10]

In 4 gerandomiseerde, open-label, cross-over, studies is de werkzaamheid (effect op de glucosespiegel) van nasaal glucagon vergeleken met intramusculair glucagon na toediening door een medisch professional. De 3 studies bij volwassenen zijn non-inferioriteit studies met als primaire uitkomstmaat de proportie patiënten die binnen 30 minuten succesvol herstellen vanuit een met insuline geprovoceerde hypoglykemie (marge voor non-inferioriteit: 10%). De definitie voor een succesvol herstel is gelijk aan de hierboven vermelde studies.^[13, 14, 16]

De studie bij kinderen is primair opgezet om de veiligheid, verdraagbaarheid en PK/PD eigenschappen van nasaal glucagon te vergelijken met intramusculair glucagon en had als secundaire uitkomstmaat de proportie met een succesvol herstel vanuit hypoglykemie binnen 30 minuten (verhoging van ≥ 25 mg/dl).^[15] In alle studies is de tijd vanaf toediening tot succesvol herstel gemeten.

Vanwege ethische redenen werd in deze studies geen ernstige hypoglykemie opgewekt maar was de target glucoseconcentratie waarbij de insuline toediening werd gestopt ≤ 3.3 mmol/L of ≤ 4.4 mmol/L voor kinderen. De gemiddelde bloedglucoseconcentratie alvorens glucagon werd toegediend was vergelijkbaar tussen de interventie en controle behandelingen in de studies. De geïncludeerde patiënten in de studies met volwassenen waren van relatief jonge leeftijd (mediaan 31-41 en gemiddeld 50 jaar). Slechts één studie includeerde tevens patiënten met diabetes mellitus type 2 die insuline gebruikten.

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

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). 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.

Subcutaan versus i.m. glucagon noodkit

Succesvol herstel van ernstige hypoglykemie (effect op glucosespiegel)

XSGP-304^[12, 17] (subcutaan glucagon vs. i.m. glucagon noodkit)

In deze studie resulteerde toediening van glucagon door een medisch professional via subcutane en i.m. route in respectievelijk 99% en 100% van de gevallen binnen 30 minuten in een succesvol herstel van hypoglykemie in de mITT populatie (gedefinieerd als de gerandomiseerde populatie die minimaal 1 dosis van de studiemedicatie heeft gekregen).

In deze studies is subcutaan glucagon niet vergeleken met i.m. glucagon noodkit in de situatie van een ernstige hypoglykemie vanwege ethische redenen. Vanuit een ernstige hypoglykemie is een toename van $\geq 1,1$ mmol/L genoeg om op een niveau te komen waarbij de cognitieve functies dusdanig herstellen dat orale koolhydraten ingenomen kunnen worden om glycemie verder te normaliseren.

De studiepopulatie omvat geen patiënten met diabetes mellitus type 2 en ouderen zijn ondervertegenwoordigd terwijl toenemende leeftijd een risicofactor is voor het krijgen van een hypoglykemie. De indicatie omvat echter zowel diabetes mellitus type 1 als type 2 patiënten. In een post-marketing studie zullen patiënten met type 1 en 2 diabetes mellitus geïnccludeerd worden. Er zijn echter geen redenen om aan te nemen dat het werkingsmechanisme van glucagon dusdanig anders zal zijn tussen type 1 of type 2 diabetes patiënten of bij ouderen (>65 jaar).

XSGP-301 en XSGP-303^[11, 17] (subcutaan glucagon vs. i.m. glucagon noodkit)

In de gepoolde analyse van beide studies resulteerde toediening van glucagon door een medisch professional via subcutane en intramusculaire route in respectievelijk 97,4% en 100% van de gevallen binnen 30 minuten in een succesvol herstel van hypoglykemie in de mITT populatie. In beide studies afzonderlijk werd non-inferioriteit behaald.

XSGP-302^[17] (subcutaan glucagon)

Toediening van subcutaan glucagon leidde in deze studie met pediatrische patiënten van 2-18 jaar tot statistisch significante toename van het plasma glucosespiegel ten opzichte van baseline binnen 30 minuten na toediening.

In deze studie is de onderzoekmedicatie niet direct vergeleken met de i.m. glucagon en tevens is geen ernstige hypoglykemie geïnduceerd. Echter laat deze studie zien dat een gemiddelde stijging tussen de 3,0 en 4,5 mmol/L haalbaar is in de pediatrische populatie. Gezien het feit dat een toename van 1.1 mmol/L vanuit een ernstige hypoglykemie voldoende is om op een niveau te komen waarbij cognitieve functies dusdanig herstellen dat orale koolhydraten ingenomen kunnen worden om glycemie verder te normaliseren, acht het Zorginstituut het aannemelijk dat ook bij de pediatrische populatie subcutaan glucagon effectief is in het herstellen van een ernstige hypoglykemie.

Tijd tot succesvol herstel na glucagon toediening

In de XSGP-304 studie was de gemiddelde tijd tot succesvol herstel in de mITT populatie voor subcutaan glucagon 14,8 minuten (SD 5,3) en voor intramusculair glucagon 10,4 minuten (SD 1,8).^[12, 17] De langere tijd tot succesvol herstel na toediening van subcutaan glucagon ten opzichte van intramusculair glucagon is significant maar niet klinisch relevant. In de praktijk zal met subcutaan glucagon in de vorm van een voorgevulde pen een iets snellere toediening mogelijk zal zijn dan met intramusculair glucagon dat eerst voor toediening gereed gemaakt dient te worden. De tijd voor het gereed maken van subcutaan glucagon ten opzichte van

i.m. glucagon noodkit is namelijk statistisch significant korter (gemiddeld verschil van 58,3 seconden; SD 0,97 min). Een vergelijkbare tijd tot hertel werd tevens gezien in de gepoolde resultaten van de XSGP-301 en XSGP-303 fase 3 studies; 13,8 minuten voor subcutaan glucagon en 10,0 minuten voor i.m. glucagon noodkit.

Gradeconclusie:

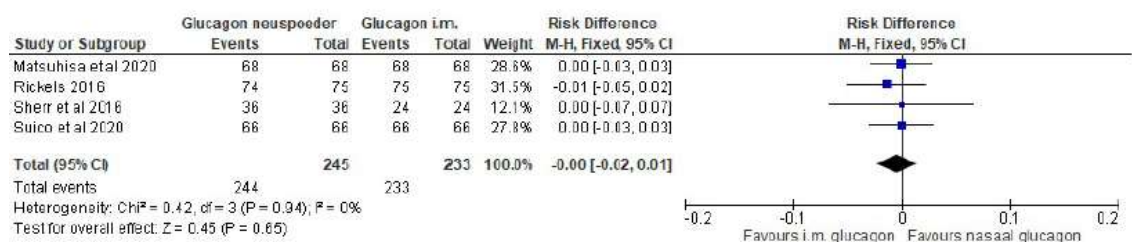
In de drie gerandomiseerde, cross-over studies bij kinderen (>2 jaar) en volwassenen met diabetes mellitus waarbij hypoglykemie kunstmatig werd geïnduceerd en glucagon door een medisch professional werd toegediend was subcutaan glucagon niet inferieur aan i.m. glucagon noodkit t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie (niet inferieur effect op de glucosespiegel) [hoge kwaliteit van bewijs].

Subcutaan versus glucagon neuspoeder

Om een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit van subcutaan glucagon ten opzichte van glucagon neuspoeder, is een indirecte vergelijking gemaakt.

Succesvol herstel van ernstige hypoglykemie (effect op glucosespiegel)

Toediening van glucagon door een medisch professional via nasale route (3 mg) en intramusculaire route leidt in respectievelijk 99,6% en 100% van de gevallen binnen 30 minuten in een succesvol herstel van hypoglykemie (absoluut risico verschil 0%)



Figuur 1. Forest-plot voor nasaal versus i.m. glucagon, in standaarddoseringen, voor proportie patiënten die binnen 30 minuten na toediening succesvol herstellen van een insuline-geïnduceerde hypoglykemie. De gerapporteerde betrouwbaarheidsintervallen in de forest plot wijken af van de in de SmPC gepubliceerde betrouwbaarheidsintervallen die zijn gebaseerd op 'exacte' staartoppervlaktes (Suico 2020: [-5,4%,5,4%], Rickels 2016: [-3,8%,7,2%], Matsuhisa 2020 [-1,5%,1,5%]).

Tijd tot succesvol herstel na glucagon toediening

In 3 gerandomiseerde, open-label, cross-over studies binnen volwassen patiënten met diabetes mellitus en met een insuline-geïnduceerde hypoglykemie varieerde het verschil in de gemiddelde tijd tot succesvol herstel na toediening van nasaal glucagon ten opzichte van intramusculair glucagon van 1 minuut tot 3 minuten. De gemiddelde tijd tot succesvol herstel na toediening van nasaal glucagon varieerde tussen de drie studies tussen 11.4 en 16 minuten. Voor intramusculair glucagon bedroeg dit 10 – 13 minuten. De langzamere tijd (1-3 minuten) tot succesvol herstel na toediening van nasaal glucagon ten opzichte van i.m. glucagon noodkit is een significant maar geen klinisch relevant verschil aangezien er in de praktijk met de nasale toedieningsmethode logischerwijs een iets snellere toediening mogelijk kan zijn dan in geval van een i.m. injectie die nog voor toediening gereed gemaakt moet worden.

Gradeconclusie

Op basis van bovenstaande resultaten concludeerde het Zorginstituut in het beoordelingsrapport van glucagon neuspoeder (Baqsimi®) dat glucagon neuspoeder

niet inferieur is aan i.m. glucagon noodkit t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie (niet inferieur effect op de glucosespiegel). De kwaliteit van het bewijs was hoog. Gezien beide toedieningsvormen, subcutaan en nasaal, niet inferieur zijn aan i.m. glucagon noodkit, is het aannemelijk dat subcutaan glucagon eveneens niet inferieur is aan glucagon neuspoeder t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie [middelmatic kwaliteit van bewijs].

3.3.1

Overige overwegingen

Om een *real-life emergency* situatie na te bootsen heeft de registratiehouder vier *Human Factor Studies* (HFS) ontworpen waarin vijf verschillende groepen, waaronder eerstehulpverleners, getrainde en ongetrainde gebruikers en volwassen en pediatrische zorgverleners van patiënten met diabetes mellitus zijn geïnccludeerd. Het HFS bootst enkel een noodsituatie na, zonder de *real-life* druk of stress uit te oefenen op onervaren verzorgers van diabetes patiënten, hetgeen wel ervaren wordt in een werkelijk stressvolle situatie.

De vier HFS betreffen een vergelijkende studie (XSGP-HF2) met subcutaan en i.m. glucagon noodkit, en drie niet vergelijkende studies (XSGP-HF3, -HF5 en -HF7). Resultaten van deze studies zijn samengevat in tabel 2. Uit de vergelijkende studie blijkt dat een succesvolle toediening van subcutaan glucagon significant vaker voorkomt dan toediening van i.m. glucagon noodkit (88% versus 31%; $p < 0,05$). Zowel ervaren als onervaren volwassenen en kinderen waren in staat de subcutane injectie succesvol toe te dienen. Dit wordt tevens bevestigd in de overige enkelarmige HFS.

Tabel 1. Resultaten van de verschillende Human Factor Studies.^[17]

Studie	Design	Populatie	Succesvolle toediening	
			Subcutane glucagon n/N (%)	i.m. glucagon noodkit n/N (%)
HF2	Cross-over (N=16)	-Verzorgers van patiënten met DM -Eerstehulpverleners met ervaring -Volwassenen zonder ervaring of relatie met patiënten met DM	14/16 (88%)	5/16 (31%)
HF3	Enkelarmig (N=75), kunstmatige patiënt	-Eerstehulpverleners -Volwassen verzorgers zonder ervaring Pediatrische (12-17 jaar) verzorgers zonder ervaring -Volwassen verzorgers met ervaring	74/75 (98,7%)	N/A

HF5	Enkelarmig (N=75)	-Verzorgers (getraind) -Verzorgers (ongetraind) met ervaring -Verzorgers (ongetraind) zonder ervaring -Verzorgers (getraind) zonder ervaring -Pediatische (getrainde) verzorgers zonder ervaring	74/75 (98,7%)	N/A
HF7	Enkelarmig (N=15)	Pediatische (12-17 jaar) verzorgers van diabetes patiënten (onervaren en ongetraind)	15/15 (100%)	N/A

Conclusie met betrekking tot de relatieve effectiviteit van subcutaan glucagon ten opzichte van i.m. en nasaal glucagon wordt verder besproken bij de beoordeling van het gebruiksgemak.

3.4

Ongunstige effecten

De meest gemelde bijwerkingen van subcutaan glucagon zijn misselijkheid (43%), braken (13%) en hoofdpijn (5%). De bijwerkingen zijn licht tot matig van ernst en verdwijnen vanzelf. Er zijn geen ernstige bijwerkingen in verband gebracht met glucagon.

Tabel 3: Ongunstige effecten van Subcutane glucagon vergeleken met intramusculaire glucagon en glucagon neuspoeder bij patiënten met ernstige hypoglykemie.^[1, 4, 10, 17, 18]

	subcutane glucagon	i.m. glucagon noodkit	glucagon neuspoeder
meest frequent	Misselijkheid, braken	Misselijkheid, braken	Hoofdpijn, verhoogde traanproductie, irritatie van bovenste luchtwegen (rinorroe, nasaal ongemak, verstopte neus, jeukende neus, niezen, irritatie van de keel, hoesten, epistaxis en arosmie, braken, misselijkheid
ernstig	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

Incidentie interventiegerelateerde ongunstige effecten^[1, 4, 10, 17, 18]

Subcutaan glucagon versus i.m. glucagon noodkit

In de drie studies met volwassen patiënten waren geen ernstige ongunstige effecten opgetreden die interventiegerelateerd waren. Bij 45,7% van de patiënten behandeld met subcutaan glucagon trad minstens 1 interventiegerelateerd ongunstig effect op. Dit ten opzichte van 44,7% van de patiënten behandeld met i.m. glucagon noodkit (RR 1,02; 95%-BI: 0,78 – 1,34). Over het algemeen waren geen opmerkelijke verschillen in de incidentie ongunstige effecten tussen subcutaan glucagon en i.m. glucagon noodkit. Bij kinderen is sprake van een gelijksoortig profiel voor interventiegerelateerde ongunstige effecten.

Gradeconclusie:

Subcutaan glucagon resulteert ten opzichte van i.m. glucagon noodkit waarschijnlijk niet in een klinisch relevant verschil in interventie-gerelateerde ongunstige effecten bij volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar met diabetes mellitus (middelmatig

kwaliteit van bewijs). Geen van deze interventie gerelateerde ongunstige effecten werd beschouwd als ernstig.

Subcutaan glucagon versus glucagon neuspoeder

Er zijn geen fase drie studies die de incidentie interventiegerelateerde ongunstige effecten van subcutaan glucagon vergelijken met glucagon neuspoeder. Hierom wordt een indirecte vergelijking gemaakt.

In het beoordelingsrapport van glucagon neuspoeder (Baqsimi®) concludeerde het Zorginstituut dat bij 55,4% van de patiënten behandeld met nasaal glucagon minstens 1 interventiegerelateerd ongunstig effect optrad. Dit ten opzichte van 45,1% van de patiënten behandeld met intramusculair glucagon (RR 1,23; 95% BI: 0,90 – 1,67). Geen van deze interventie-gerelateerde ongunstige effecten werd beschouwd als ernstig. Binnen kinderen is sprake van een gelijksoortig profiel voor interventie-gerelateerde ongunstige effecten waarbij hoofdpijn en nasale/respiratoire ongunstige effecten. De gradeconclusie luidde dat nasale toediening van glucagon (3 mg) ten opzichte van intramusculaire toediening van glucagon (0,5-1 mg) waarschijnlijk niet resulteert in een klinisch relevant verschil in interventie-gerelateerde ongunstige effecten bij volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar met diabetes mellitus (middelmatige kwaliteit van bewijs)

Aangezien subcutaan glucagon en glucagon neuspoeder beide ten opzichte van i.m. glucagon noodkit waarschijnlijk niet in een klinisch relevant verschil leidt in interventiegerelateerde ongunstige effecten, is het aannemelijk dat subcutaan glucagon ten opzichte van glucagon neuspoeder eveneens niet tot een klinisch relevant verschil leidt in interventiegerelateerde ongunstige effecten.

Gradeconclusie:

Subcutaan glucagon resulteert ten opzichte van glucagon neuspoeder waarschijnlijk niet in een klinisch relevant verschil in interventie-gerelateerde ongunstige effecten bij volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar met diabetes mellitus (middelmatig kwaliteit van bewijs).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten^[1, 4, 10, 17, 18]

Subcutaan glucagon versus i.m. glucagon noodkit

Er waren geen stakers als gevolg van ongunstige effecten in de gepoolde studies XSGP-301 en XSGP-303. In de studie XSFP-304 staakten twee patiënten (1,6%) de behandeling met subcutaan glucagon vanwege ongunstige effecten ten opzichte van nul patiënten de behandeld met i.m. glucagon noodkit (RR 4,84; 95%-BI: 0,23-99,88).

Gradeconclusie:

Subcutaan glucagon resulteert ten opzichte van intramusculair glucagon waarschijnlijk niet in een klinisch relevant verschil in staken met de behandeling als gevolg van ongunstige effecten bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met diabetes mellitus (middelmatig kwaliteit van bewijs).

Subcutaan glucagon versus glucagon neuspoeder

Er zijn geen fase drie studies die de percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten van subcutaan glucagon vergelijken met glucagon neuspoeder. Hierom wordt een indirecte vergelijking gemaakt.

In het beoordelingsrapport van glucagon neuspoeder (Baqsimi®) concludeerde het Zorginstituut dat in het totale studieprogramma er in totaal 7 patiënten (1,7%) de studie staakten na behandeling met nasaal glucagon vanwege ongunstige effecten

ten opzichte van 2 patiënten (1,0%) na behandeling met i.m. glucagon (RR 1,82; 95% BI: 0,38 – 8,7). De gradeconclusie luidde dat nasale toediening van glucagon ten opzichte van intramusculaire toediening van glucagon waarschijnlijk niet resulteert in een klinisch relevant verschil in staken met de behandeling als gevolg van ongunstig effecten bij volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar met diabetes mellitus (middelmatige kwaliteit van bewijs).

Aangezien subcutaan glucagon en glucagon neuspoeder beide ten opzichte van i.m. glucagon neuspoeder waarschijnlijk niet in een klinisch relevant verschil leidt in het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten, is het aannemelijk dat subcutaan glucagon ten opzichte van glucagon neuspoeder ook niet tot een klinisch relevant verschil leidt in de percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Gradeconclusie:

Subcutaan glucagon resulteert ten opzichte van glucagon neuspoeder waarschijnlijk niet in een klinisch relevant verschil in staken met de behandeling als gevolg van ongunstige effecten bij volwassenen en kinderen vanaf 4 jaar met diabetes mellitus (middelmatig kwaliteit van bewijs).

3.5

Ervaring

De ervaring met Subcutane glucagon is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met subcutane glucagon vergeleken met intramusculaire glucagon en glucagon neuspoeder

	<i>subcutane glucagon</i>	<i>i.m. glucagon noodkit</i>	<i>glucagon neuspoeder</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: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>			x

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.

Er bestaan geen relevante verschillen in contra-indicaties, specifieke groepen, interacties, waarschuwingen/voorzorgen tussen subcutaan, intramusculair en nasaal glucagon.

3.7

Gebruiksgemak

Er is sprake van een verschil in gebruiksgemak.

Subcutaan glucagon versus i.m. en nasaal glucagon

Subcutaan glucagon (Ogluo®) is middels een voorgevulde pen (auto-injector) eenvoudig toe te dienen als subcutane injectie. Het geneesmiddel dient volgens de gedrukte instructies op het etiket van de foliezak, doos of bijsluiten toegediend te worden.^[1]

Glucagen® (i.m. glucagon noodkit) bestaat uit glucagon poeder in een flacon en een oplosmiddel voor het oplossen van het glucagon (in een flacon, Glucagen® of in een voorgevulde wegwerpspuit Glucagen Hypokit® verpakking). Glucagen® moet bewaard worden in de koelkast. De Glucagen Hypokit® kan ook gedurende 18 maanden en binnen de houdbaarheidstermijn op kamertemperatuur worden bewaard (<25 °C). Het bereiden van Glucagen® en Glucagen Hypokit® verloopt via een aantal stappen en uit te voeren controles. Bij Glucagen Hypokit® is een met oplosmiddel voorgevulde spuit aanwezig. Bij de andere verpakking van Glucagen® is het oplosmiddel aanwezig in een aparte flacon en moet de spuit eerst nog hiermee gevuld worden.^[10]

Glucagon neuspoeder wordt toegediend door de tip van een container in het neusgat te brengen en daarna met een eenvoudige handeling de poeder in de neus te brengen. Het is niet nodig om na het doseren te (laten) inhaleren of diep adem te (laten) halen.^[10]

In het beoordelingsrapport van glucagon neuspoeder (Baqsimi®) concludeerde het Zorginstituut dat partijen (waaronder NHG, NIV, DVN, Diabeter) hebben aangegeven dat in de praktijk problemen bestaan met de toediening van intramusculair glucagon waardoor het vaak niet of verkeerd wordt toegediend in een situatie van een ernstige hypoglykemie. Dit heeft te maken met bovengenoemde stappen en controles om spuiten te vullen voordat ze gebruikt kunnen worden, en de stress (angst) bij toediening van een i.m. injectie in een spoedsituatie bij bewusteloosheid.^[10]

Uit verschillende studies blijkt dat in slechts 36-52% van de gevallen van een ernstige hypoglykemie glucagon werd gebruikt. Het aandeel van de intramusculaire toedieningsvorm op het ondergebruik van glucagon is onderbouwd met literatuur. Uit een survey blijkt dat i.m. glucagon noodkit in 29% van de gevallen niet werd toegediend vanwege redenen gerelateerd aan de i.m. toedieningsvorm (incorrect gebruik/persoon was niet getraind [26%], angst om toe te dienen [3%]). Ondersteunend hieraan zijn resultaten uit een studie naar het effect van een trainingsprogramma op de kennis/zekerheid over het kunnen toedienen van IM glucagon door leerkrachten op een basisschool. Na deze training bleef 35% hier onzeker over (t.o.v. 60% hiervoor).^[10]

Subcutaan glucagon versus i.m. glucagon noodkit

Zoals omschreven bij de overige overwegingen blijkt dat 88% van de getrainde en ongetrainde deelnemers van de HFS een succesvolle toediening van subcutaan glucagon auto-injector konden geven ten opzichte van 31% van de deelnemers die i.m. glucagon noodkit moesten toedienen (RR 2,8; 95%-BI 1,32-5,93¹). Binnen deze studie bestaat echter een groot risico op bias. Het onderzoek is namelijk niet gerandomiseerd, een succesvolle injectie werd beoordeeld door een niet geblindeerde effectbeoordelaar (echter niet mogelijk). De beoordeling van het goed uitvoeren van de bereidingsstappen en toediening van het middel is door de effectbeoordelaar geobserveerd en is derhalve subjectief.

Echter zijn simulatiestudies gevalideerde methodes om medische noodbehandelingen te trainen om die later te kunnen toepassen in daadwerkelijke noodsituaties, zoals bijvoorbeeld bij reanimaties en AED.^[10]

Op basis van de onderbouwing dat de i.m. toedieningsvorm een belangrijke oorzakelijke factor is voor het ondergebruik van glucagon in de praktijk,

¹ Berekend door het Zorginstituut met gepubliceerde resultaten

het mogelijk grote verschil in juiste toediening tussen subcutaan en i.m. glucagon noodkit in de simulatiestudies, en de duidelijke dosis-respons relatie t.a.v. toediening van glucagon en het bereiken van het behandeldoel, is, rekening houdend met de haalbaarheid van de bewijslast, geoordeeld dat het aannemelijk is dat de subcutane auto-injector toedieningsvorm zal resulteren in een klinisch relevante verbetering van de behandeling van ernstige hypoglykemie in de praktijk. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat het gebruiksgemak van subcutaan glucagon middels auto-injector groter is dan i.m. glucagon noodkit.

Subcutaan glucagon versus nasaal glucagon

Er zijn geen studies waarin het gebruik van subcutaan glucagon direct vergeleken is met nasaal glucagon. Er wordt derhalve een indirecte vergelijking gemaakt.

In het beoordelingsrapport van Baqsimi® concludeerde het Zorginstituut op basis van drie gerandomiseerde, open-label, cross-over simulatiestudies waarin de mate van succes van de toediening vergeleken tussen nasaal en i.m. glucagon noodkit, dat voldoende is aangetoond dat glucagon neuspoeder veel vaker juist werd toegediend dan i.m. glucagon noodkit na een met de praktijksituatie overeenkomende training van de toediening aan patiënten en hun naasten of zonder training binnen personen zonder ervaring met diabetes of glucagon (RR 0,25 en 0,10). Op basis van de onderbouwing dat de i.m. toedieningsvorm een belangrijke oorzakelijke factor is voor het ondergebruik van glucagon in de praktijk, de grote verschillen in juiste toediening tussen nasaal en intramusculair glucagon in de simulatiestudies, en de duidelijke dosis-respons relatie t.a.v. toediening van glucagon en het bereiken van het behandeldoel, concludeerde het Zorginstituut, rekening houdend met de haalbaarheid van de bewijslast, dat het voldoende onderbouwd is dat de nasale toedieningsvorm zal resulteren in een klinisch relevante verbetering van de behandeling van ernstige hypoglykemie in de praktijk.^[10]

Aangezien beide de subcutane glucagon auto-injector en de glucagon neuspoeder een groter gebruiksgemak hebben ten opzichte van intramusculair glucagon, is het aannemelijk dat het gebruiksgemak van subcutaan glucagon en glucagon neuspoeder gelijkwaardig is ten opzichte van elkaar.

Het gebruiksgemak van de verschillende toedieningsvormen van glucagon is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van subcutane glucagon vergeleken met intramusculaire glucagon en glucagon neuspoeder

	<i>subcutane glucagon</i>	<i>intramusculaire glucagon</i>	<i>glucagon neuspoeder</i>
Toedieningswijze	Onder de huid injecteren middels een auto-injector	Injecteren in de spier of onder de huid na het voor toediening gereed maken van de oplossing	In de neus toedienen. Inhaleren of diep ademhalen is niet nodig
Toedieningsfrequentie	Per episode 1 keer toedienen	Per episode 1 keer toedienen	Per episode 1 keer toedienen

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Op basis van drie gerandomiseerde, enkelblinde, cross-over studie bij volwassenen en een enkelarmige fase drie studie bij kinderen (2-18 jaar) met diabetes mellitus waarbij hypoglykemie kunstmatig werd geïndiceerd en glucagon door medisch professionals werd toegediend, was subcutaan glucagon niet inferieur aan i.m. glucagon noodkit t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie (niet inferieur effect op de glucosespiegel). Tevens bestaan geen klinisch relevante verschillen in incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten of staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten. Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten treden niet op na zowel subcutane als intramusculaire toediening van glucagon.

In 2020 concludeerde het Zorginstituut dat glucagon neuspoeder (Baqsimi®) niet inferieur is aan i.m. glucagon noodkit t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie (niet inferieur effect op de glucosespiegel) en dat er geen klinisch relevante verschillen in incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten en staken t.g.v. ongunstige effecten bestaat tussen glucagon neuspoeder en i.m. glucagon. Op basis hiervan en middels een indirecte vergelijking kan geconcludeerd worden dat subcutaan glucagon niet inferieur is aan glucagon neuspoeder t.a.v. een succesvol herstel van de hypoglykemie. Eveneens wordt geconcludeerd dat er geen klinisch relevant verschil bestaat tussen subcutaan glucagon en glucagon neuspoeder in de incidentie interventiegerelateerde ongunstige effecten en staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten.

Er is echter wel sprake van een verschil in gebruiksgemak tussen subcutaan glucagon en i.m. glucagon noodkit. In de beoordeling van 2020 concludeerde het Zorginstituut dat de intramusculaire toedieningsvorm een belangrijke oorzakelijke factor is voor het ondergebruik van glucagon in de praktijk (m.b.t. het bereiden via een aantal stappen en controles om spuiten te vullen voordat ze gebruikt kunnen worden en de stress bij toediening van een i.m. injectie in een spoedsituatie bij bewusteloosheid). In simulatiestudies met subcutaan glucagon t.o.v. i.m. glucagon noodkit is aangetoond dat subcutaan glucagon veel vaker juist werd toegediend dan i.m. glucagon noodkit na een met de praktijksituatie overeenkomende training van de toediening aan patiënten en hun naasten of hulpverleners met of zonder ervaring met glucagon of diabetes mellitus. Een verschil in gebruiksgemak werd dan ook geconcludeerd door het Zorginstituut voor glucagon neuspoeder t.o.v. i.m. glucagon noodkit. Op basis van de onderbouwing dat i.m. toedieningsvorm een belangrijke oorzakelijke factor is voor het ondergebruik van glucagon in de praktijk, de grote verschillen in juiste toediening van subcutaan glucagon ten opzichte van i.m. glucagon in simulatiestudies, en de duidelijke dosis-respons relatie t.a.v. toediening van glucagon en het bereiken van het behandeldoel, is geoordeeld dat het voldoende onderbouwd is dat de subcutane toedieningsvorm (Ogluo®), net als we eerder oordeelden voor de nasale toedieningsvorm (Baqsimi®), zal resulteren in een klinisch relevante verbetering van de behandeling van ernstige hypoglykemie in de praktijk.

4.2 Eindconclusie

Subcutane glucagon voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ernstige hypoglykemie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van intramusculair glucagon

noodkit en een gelijke waarde ten opzichte van glucagon neuspoeder .

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Glucagon komt in aanmerking bij hypoglykemieën, die weliswaar tot bewusteloosheid hebben geleid maar nog niet lang bestaan. Glucagon is beschikbaar in de vorm van een intramusculaire injectie of in de vorm van neuspoeder.

5.2 Nieuw advies

Glucagon komt in aanmerking bij hypoglykemieën, die weliswaar tot bewusteloosheid hebben geleid maar nog niet lang bestaan. Glucagon is beschikbaar in de vorm van een intramusculaire of subcutane injectie of in de vorm van neuspoeder

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2023 met de volgende zoektermen:
glucagon AND (intramuscular OR subcutaneous OR injection OR intranasal OR nasal OR nose) AND hypoglycaemia

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	Commentaar, risk of bias
Pieber et al. (2022)	Gerandomiseerde gecontroleerde, enkelblinde, 2-weg crossover, non-inferioriteit studie.	132	Patiënten met DM type 1 van 18 tot 75 jaar oud.	<p>Glucagon subcutane toediening.</p> <p>1e studie bezoek; Subcutaan glucagon 1 g of intramusculair glucagon noodkit 1 g Tijdens 2e studie bezoek (7-28 dagen later); de tegenovergestelde behandeling.</p> <p>Tijdens beide bezoeken werd insuline i.v. toegediend om een hypoglykemie op te wekken (target glucose concentratie <3,0 mmol/L)</p>	<p>Succesvol herstel van een insuline-geïnduceerde hypoglykemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Percentage positieve glucose respons, gedefinieerd als een plasma glucosespiegel van $\geq 3,88$ mmol/L of een toename in plasma glucosespiegel van minimaal 1,11 mmol/L binnen 30 minuten. -Tijd tot herstel 	Blinding was mogelijk niet adequaat, aangezien 67,8% van de patiënten konden raden welke volgorde zij hebben gehad. Echter is het primair eindpunt een objectief eindpunt. Risico op bias zal naar verwachting derhalve niet groot zijn.

Christiansen et al. (2021)	<p>Gerandomiseerde , vergelijkende, dubbelblinde, cross-over non-inferioriteit studie (XSGP-301)</p> <p>Gerandomiseerde , vergelijkende, enkelblinde, cross-over non-inferioriteit studie (XSGP-303)</p>	161	Patiënten met diabetes mellitus type 1 van 18 tot 75 jaar oud.	<p>Glucagon subcutane toediening.</p> <p>1e studie bezoek; Subcutaan glucagon 1 g of intramusculair glucagon noodkit 1 g Tijdens 2e studie bezoek (7-28 dagen later); de tegenovergestelde behandeling.</p> <p>Tijdens beide bezoeken werd insuline i.v. toegediend om een hypoglykemie op te wekken (target glucose concentratie <2,9 mmol/L)</p>	<p>Succesvol herstel van een insuline-geïnduceerde hypoglykemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Percentage positieve glucose respons, gedefinieerd als een plasma glucosespiegel van $\geq 3,9$ mmol/L of een toename in plasma glucosespiegel van minimaal 1,1 mmol/L binnen 30 minuten. -Tijd tot herstel 	
----------------------------	--	-----	--	---	--	--

Matsuhisa et al. (2020)	Gerandomiseerd, open-label, cross-over noninferioriteit studie	75 geïncludeerd, 72 kreeg minstens 1 behandeling (safety set), 68 in PP analyse (beide periodes behandeld)	Patiënten met DM type 1 (18-64 jaar) of type 2 (20-70 jaar), met BMI 18.5-30 kg/m ² , behandeld met insuline.	Tijdens 1e studie bezoek; Nasaal glucagon 3 g (1 neusgat) of intramusculair glucagon 1 g Tijdens 2e studie bezoek (3 dagen tot 2 weken later); de tegenovergestelde behandeling. Tijdens beide bezoeken werd insuline i.v. toegediend om een hypoglykemie op te wekken (target glucose concentratie ≤60mg/dL; 3.3mmol/L)	Behandelsucces - toename van bloedglucose ten opzichte van het glucose nadir, binnen 30 minuten na het ontvangen van de studiemedicatie glucagon, zonder aanvullende acties om de bloedglucosespiegel te verhogen. Het glucose nadir werd gedefinieerd als de minimale glucosemeting op het moment van of binnen 10 minuten na toediening van glucagon. - Gemiddelde tijd vanaf toediening im/nasaal glucagon tot behandelsucces Interventie-gerelateerde ongunstige effecten (ernstige ongunstige effecten traden niet op)	Non-inferioriteit grens van 10% (bovengrens tweezijdig 95% BI < 10%) voor verschil in behandelsucces is in deze studie toegepast omdat uit praktijkonderzoek bleek dat 10% van de intramusculaire glucagon injecties niet correct/niet werden toegediend. Echter, om aan te tonen dat nasaal en im glucagon even werkzaam zijn (dus indien toediening altijd correct uitgevoerd is zoals gedaan is in deze studie), zou een grens op basis van vorige studies met im glucagon van 0-7% meer passend zijn. De studie is niet geblindeerd. De randomisatie sequence werd bekend gemaakt aan de studiestaff voor de start van elke patiënt in de studie.
-------------------------	--	--	--	--	---	---

Rickels et al. (2016)	Gerandomiseerd, open-label, cross-over noninferioriteit studie	77 (75 in per protocol analyse) en 76 in safety set	Patiënten met type 1 DM van 18-64 jaar en ≥ 50 kg.	1e studie bezoek; Nasaal glucagon 3 g (1 neusgat) of intramusculair glucagon 1 g Tijdens 2e studie bezoek (1-4 weken later); de tegenovergestelde behandeling. Tijdens beide bezoeken werd insuline i.v. toegediend om een hypoglykemie op te wekken (target glucose concentratie ≤ 60 mg/dL; 3.3mmol/L)	Behandelsucces - Verhoging van plasma glucose tot ≥ 70 mg/dL of een verhoging van ≥ 20 mg/dl vanaf de glucose nadir binnen 30 minuten na toediening zonder additionele acties om de bloedglucose spiegel te laten stijgen. Deze grens voor de glucosespiegel is nodig om de cognitieve functies weer dusdanig te herstellen zodat orale koolhydraten ingenomen kunnen worden en glycemie te normaliseren. - Gemiddelde tijd vanaf toediening im/nasaal glucagon tot behandelsucces Ongunstige effecten (ernstige ongunstige effecten traden niet op)	Non-inferioriteit grens van 10% (bovengrens van éézijdig 97.5% BI < 10%) voor verschil in behandelsucces is in deze studie toegepast omdat uit praktijkonderzoek bleek dat 10% van de intramusculaire glucagon injecties niet correct/niet werden toegediend. Echter, om aan te tonen dat nasaal en im glucagon even werkzaam zijn (dus indien toediening altijd correct uitgevoerd is zoals gedaan is in deze studie), zou een grens van 0-7% meer passend zijn. De studie is niet geblindeerd. De randomisatie sequence werd bekend gemaakt aan de studiestaff voor de start van elke patiënt in de studie
-----------------------	--	---	---	---	---	--

Sherr et al. (2016)	Gerandomiseerd, open-label, cross-over studie (openlabel voor vergelijking nasaal 3 mg vs i.m.)	48 kinderen geïnccludeerd en studie afgerond	Patiënten met DM type 1 (4-17 jaar)	<p>Nasaal glucagon 2 mg vs nasaal glucagon 3 mg, versus i.m. glucagon 0,5 of 1,0 mg (lage dosis op basis van gewicht <25 kg).</p> <p>Glucagon werd binnen 5 minuten toegediend als bloedglucose <80 mg/dL bedroeg; 4.4mmol/L)</p>	<p>Behandelsucces</p> <ul style="list-style-type: none"> • toename van bloedglucose ≥ 25 mg/dl) ten opzichte van het glucose nadir, binnen 20 minuten na het ontvangen van de studiemedicatie glucagon, zonder aanvullende acties om de bloedglucosespiegel te verhogen. <p>Het glucose nadir werd gedefinieerd als de minimale glucosemeting op het moment van of binnen 10 minuten na toediening van glucagon.</p> <p>Interventie-gerelateerde ongunstige effecten (ernstige ongunstige effecten traden niet op)</p>	
---------------------	---	--	-------------------------------------	---	---	--

Suico et al. (2020)	Gerandomiseerd, open-label, cross-over noninferioriteit studie	70 (69 voltooide beide studieperiodes)		<p>Tijdens 1e studie bezoek; Nasaal glucagon 3 g (1 neusgat) of intramusculair glucagon 1 g</p> <p>Tijdens 2e studie bezoek (1-4 weken later); de tegenovergestelde behandeling.</p> <p>Tijdens beide bezoeken werd insuline i.v. toegediend om een hypoglykemie op te wekken (target glucose concentratie ≤ 60mg/dL; 3.3mmol/L)</p>	<p>Behandelsucces</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhoging van plasma glucose tot ≥ 70mg/dL (≥ 3.9 mmol/L) of een verhoging van ≥ 20 mg/dl (1.1 mmol/L) vanaf de glucose nadir binnen 30 minuten na toediening zonder additionele acties om de bloedglucose spiegel te laten stijgen. Deze grens voor de glucosespiegel is nodig om de cognitieve functies weer dusdanig te herstellen zodat orale koolhydraten ingenomen kunnen worden en glycemie te normaliseren. - Gemiddelde tijd vanaf toediening im/nasaal glucagon tot behandelsucces <p>Interventie-gerelateerde ongunstige effecten (ernstige ongunstige effecten traden niet op)</p>	<p>Non-inferioriteit grens van 10% (bovengrens tweezijdig 95% BI < 10%) voor verschil in behandelsucces is in deze studie toegepast omdat uit praktijkonderzoek bleek dat 10% van de intramusculaire glucagon injecties niet correct/niet werden toegediend.</p> <p>Echter, om aan te tonen dat nasaal en im glucagon even werkzaam zijn (dus indien toediening altijd correct uitgevoerd is zoals gedaan is in deze studie), zou een grens op basis van vorige studies met im glucagon van 0-7% meer passend zijn.</p> <p>De studie is niet geblindeerd. De randomisatie sequence werd bekend gemaakt aan de staf voor de start van elke patiënt in de studie.</p>
---------------------	--	--	--	--	--	--

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
N.v.t.	

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2021	Samenvatting van de productkenmerken subcutane glucagon
EMA / CBG	2021	European Public Assessment Report (EPAR) subcutane glucagon
NIV	2018	Het Acute Boekje, 2018
NIV	2013	Richtlijn Diabetes Mellitus, hypoglykemie
NHG	2020	Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties, hypoglykemie

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Christiansen et al. 2021		Pieber et al. 2022		Rickels et al. 2016		Suico et al. 2020		Matsuhisa et al. 2020		Sherr et al. 2016	
	s.c. glucagon	i.m. glucagon	s.c. glucagon	i.m. glucagon	Nasaal glucagon	i.m. glucagon	Nasaal glucagon	i.m. glucagon	Nasaal glucagon	i.m. glucagon	Nasaal glucagon	i.m. glucagon
Leeftijd, jaar	40,9 (18-74; gem (range))		Mediaan 38 [IQR 19-72]		Mediaan 31 [IQR; 22, 42]		Mediaan 41 [IQR 20, 64]		50 ± 13 (gem ± SD)			
Type 1/Typ 2 DM %/%	100/0		100/0		100/0		100/0		45/55	45/55	100/0	
Duur DM, jaar, mediaan [IQR]	21,3±11,6 (gem ± SD)		11-30 jaar (gem)		18 [9, 25]		20 [3, 43]		15 ± 10 (gem ± SD)		3 tot 6 jaar	
Insulinedoses/dag (U/kg), mediaan [IQR]	Niet gerapporteerd		Niet gerapporteerd		0.58 [0.46.0.68]		Niet gerapporteerd		31.6 ± 15.3 (gem ± SD)		Niet gerapporteerd	
Glucoseconcentratie voor glucagon toediening	XSGP-303		Niet gerapporteerd		48 ± 8 mg/dL (2.7 mmol/L)	49 ± 8 mg/dL (2.7 mmol/L)	55 ± 6 mg/dL (3.0 mmol/L)	56 ± 5 mg/dL (3.1 mmol/L)	±50 mg/dL (± 2.8 mmol/L)	±50 mg/dL (± 2.8 mmol/L)	67-75 mg/dl	69-72 mg/dl
	47.7 mg/dL (2.6 mmol/L)	48.7 mg/dL (2.7 mmol/L)										
	XSGP-301											
	44.8 mg/dL (2.5 mmol/L)	45.2 mg/dL (2.5 mmol/L)										

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Christiansen 2021	+	?	+	?	+	+	+
Matsuhisa et al 2020	?	?	?	+	+	+	+
Pieber 2022	+	+	●	+	?	?	+
Rickels et al 2016	+	?	?	+	+	+	+
Settles et al. 2020	+	+	●	●	+	+	?
Sherr et al 2016	?	?	?	+	+	+	+
Suico et al 2020	+	+	?	+	+	+	+


Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking subcutane glucagon versus intramusculair glucagon noodkit bij ernstige hypoglykemie: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	s.c. glucagon	i.m. glucagon	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
succesvol herstel na toediening door medisch professional (effect op glucosespiegel)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	i.m. glucagon noodkit: 100% s.c. glucagon: 99,2% Non-inferioriteit analyse: risk ratio difference in failing -0,023 (-0,085, 0,035)				⊕⊕⊕⊕ Hoog	
Succesvol herstel na toediening door medisch professional (effect op glucosespiegel)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	i.m. glucagon noodkit: 100% s.c. glucagon: 97,4%				⊕⊕⊕⊕ Hoog	
Tijd tot succesvol herstel na toediening door medisch professional (effect op glucosespiegel)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	i.m. glucagon noodkit (min): 10,41 (SD: 5,35) s.c. glucagon (min): 14,80 (SDL 1,85)				⊕⊕⊕⊕ Hoog	
Tijd tot succesvol herstel na toediening door medisch professional (effect op glucosespiegel)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	i.m. glucagon noodkit (min): 10,0 (SD: 5,35) s.c. glucagon (min): 13,80 (SDL 1,85)				⊕⊕⊕⊕ Hoog	
Interventiegerelateerde ongunstige effecten												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	58/127 (45.7%)	55/123 (44.7%)	RR 1.02 (0.78 tot 1.34)	9 meer per 1.000 (from 98 minder tot 152 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	s.c. glucagon	i.m. glucagon	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Stakers t.g.v. ongunstige effecten

3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	2/127 (1.6%)	0/123 (0.0%)	RR 4.84 (0.23 tot 99.88)	0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)	 Redelijk	
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	--------------	--------------	------------------------------------	---	---	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Het 95% BI van het relatieve risico doorkruist de default klinische grenswaarde (RR>1,25) eenzijdig. Er is met 1 niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid

b. Het 95% BI van het relatieve risico doorkruist beide default klinische relevantiegrenzen (RR <0,75 en >1,25). Omdat de incidentie van de uitkomst echter laag is, is bij de beoordeling van onnauwkeurigheid slechts met 1 niveau afgewaardeerd.

Indirecte vergelijking subcutaan glucagon versus glucagon neuspoeder bij ernstige hypoglykemie: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	s.c. glucagon	i.m. glucagon	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
succesvol herstel na toediening door medisch professional (effect op glucosespiegel)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	s.c. glucagon: 99,2% glucagon neuspoeder: 99,6%				⊕⊕⊕○ Redelijk	
Tijd tot succesvol herstel na toediening door medisch professional (effect op glucosespiegel)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	s.c. glucagon (min): 14,80 (SDL 1,85) glucagon neuspoeder (min): range 11,4-16,0				⊕⊕⊕○ Redelijk	
Interventiegerelateerde ongunstige effecten												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	s.c. glucagon: 58/127 (45.7%) glucagon neuspoeder: 46/83 (55.7%)				⊕⊕⊕○ Redelijk	
Stakers t.g.v. ongunstige effecten												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	s.c. glucagon: 2/127 (1.6%) glucagon neuspoeder: 7/403 (1,7%)				⊕⊕⊕○ Redelijk	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Er is met 1 niveau afgewaardeerd voor indirect bewijs, aangezien het een indirecte vergelijking betreft tussen s.c. glucagon en glucagon neuspoeder.

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): glucagon oplossing voor injectie in voorgevulde pen (Ogluo®) 2021 [cited 2023 april]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogluo-epar-product-information_nl.pdf.
2. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):155-7.
3. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(4):501-4.
4. EMA. European Public Assessment Report: Baqsimi 2020 [cited 2023 april]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/baqsimi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Volksgezondheidszorg.info. Diabetes mellitus - cijfers & context - huidige situatie 2021 [cited 2023 april]. Available from: <https://www.vzinfo.nl/diabetes-mellitus/leeftijd-en-geslacht>.
6. Nederlandse Internisten Vereniging. Diabetes mellitus, hypoglykemie 2014 [cited 2023 april]. Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus/hypoglykemie/behandeling_ernstige_hypoglykemie.html#:~:text=Hypoglykemie%C3%ABn%20zijn%20de%20meest%20voorkomende,eten%20van%20een%20koolhydraathoudende%20snack.
7. Het Acute Boekje. Hypoglykemie 2018 [cited 2023 april]. Available from: <https://www.hetacuteboekje.nl/hoofdstuk/endocrinologie/hypoglykemie.html>.
8. NHG standaard. Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties 2020 [cited 2023 april]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/geneesmiddelen-en-zuurstof-spoedeisende-situaties>.
9. Farmacotherapeutisch Kompas. Glucagon [cited 2023 april]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/glucagon>.
10. Zorginstituut Nederland. GVS-advies glucagon neuspoeder (Baqsimi®) bij de behandeling van ernstige hypoglykemie 2020 [cited 2023 april]. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/11/05/gvs-advies-glucagon-neuspoeder-baqsimi>.
11. Christiansen MP, Cummins M, Prestrelski S, Close NC, Nguyen A, Junaidi K. Comparison of a ready-to-use liquid glucagon injection administered by autoinjector to glucagon emergency kit for the symptomatic relief of severe hypoglycemia: two randomized crossover non-inferiority studies. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1).
12. Pieber TR, Aronson R, Christiansen MP, Bode B, Junaidi K, Conoscenti V. Efficacy, safety, tolerability, and noninferiority phase 3 study of glucagon as a ready-to-use room temperature liquid stable formulation versus a lyophilised

- formulation for the biochemical recovery and symptomatic relief of insulin-induced severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(7):1394-7.
13. Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: A phase 3 randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(7):1167-75.
 14. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, Piché CA, Dulude H, Sherr JL, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes Care.* 2016;39(2):264-70.
 15. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, Piché CA, Dulude H, Rickels MR, et al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(4):555-62.
 16. Suico JG, Hövelmann U, Zhang S, Shen T, Bergman B, Sherr J, et al. Glucagon Administration by Nasal and Intramuscular Routes in Adults With Type 1 Diabetes During Insulin-Induced Hypoglycaemia: A Randomised, Open-Label, Crossover Study. *Diabetes Ther.* 2020;11(7):1591-603.
 17. European Public Assessment Report: Ogluo® 2021 [cited 2023 april]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogluo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 18. EMA. Samenvatting van de productkenmerken: GlucaGen Hypokit 2022 [cited 2023 april]. Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h02011_smpc.pdf.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van subcutane glucagon (Ogluo®) voor de indicatie ernstige hypoglykemie

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 6 juli 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022000688
Volgnummer	2022002379
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. dr. H.A. Geuzinge
Afdeling Team	Zorg Geneesmiddelen
Fabrikant	Tetris Pharma

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—8
2.3	Kosten per patiënt—9
2.4	Aannames—9
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

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

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel een therapeutische gelijke waarde/meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

Subcutane glucagon (Ogluo®) is geregistreerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder met diabetes mellitus (DM).^[1]

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

De eerste keus in het behandelen van een ernstige hypoglykemie bestaat uit toediening van glucose. Orale toediening van glucose is vaak niet (meer) mogelijk. Intraveneuze glucose kan alleen door medisch gekwalificeerd personeel toegediend worden. In afwachting van medische hulp, kan er glucagon toegediend worden. Glucagon stimuleert de afbraak van glycogeen in de lever. Na toediening duurt het ongeveer 10 minuten voordat de glucosespiegel voldoende is gestegen. Tot eind 2020 bestond er alleen de mogelijkheid om glucagon intramusculair toe te dienen (Glucagen®). Hierbij is de patiënt afhankelijk van derden (meestal een partner of een ander familielid). Diegene dient voor gebruik van Glucagen® glucagonpoeder met water te mengen en dat vervolgens op te trekken in een spuit, om het daarna bij de patiënt te injecteren. Sinds begin 2021 is nasale glucagon (Baqsimi®) opgenomen in het GVS, als alternatief voor intramusculaire glucagon.

Ogluo® bevat net als Glucagen® en Baqsimi® de stof glucagon. Ogluo® betreft een voorgevulde spuit voor subcutane injectie.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In 2021 waren er naar schatting 1.156.900 patiënten met DM.^[2] Een ernstige hypoglykemie is een complicatie bij zowel DM type 1 als type 2, voornamelijk bij patiënten die insuline gebruiken.

DM type 1

Ongeveer 9% van alle DM patiënten heeft type 1 (DM1).^[2] In totaal zijn dat ongeveer 104.121 DM1 patiënten (1.156.900*9%). Al deze patiënten worden behandeld met insuline. Patiënten met DM1 wordt aangeraden om glucagon in huis te hebben.

DM type 2

Ongeveer 91% van alle DM patiënten heeft type 2 (DM2).^[2] In totaal zijn dat ongeveer 1.052.779 DM2 patiënten (1.156.900*91%). Niet alle patiënten met DM2 gebruiken insuline en niet alle patiënten met DM2 krijgen glucagon voorgeschreven. Alleen wanneer patiënten te maken hebben met recidiverende, ernstige hypoglykemische voorvallen en zich in een geschikte omgeving bevinden en/of in aanwezigheid van naasten zijn, kan volgens de richtlijn overwogen worden om glucagon voor te schrijven.^[3]

Gebruik van glucagon

Aangezien de incidentie van (ernstige) hypoglykemie bij patiënten met DM1 en DM2 erg veel spreiding laat zien in de literatuur, is het lastig te bepalen hoeveel ernstige hypoglykemische voorvallen er plaatsvinden in Nederland. Ook lijken niet alle patiënten gebruik te maken van glucagon (door tijdig snelwerkende koolhydraten in te nemen of door intraveneuze toediening van glucose). Uit cijfers van de GIP databank blijkt dat in de periode 2016-2020 er 29.265 tot 35.929 glucagondoseringen (DDD's) in de apotheek per jaar werden opgehaald (gemiddeld 31.998 DDD's).^[4] Dit betreft alleen intramusculaire glucagon (Glucagen®). De gegevens van de jaren 2021 en 2022 worden in deze BIA niet meegenomen omdat vanaf het derde kwartaal van 2021 een grote stijging van het aantal DDD's glucagon per uitgifte te zien is, wat veroorzaakt is door onderzoek naar de kunstalvleesklier.^[5] Nasale glucagon (Baqsimi®) is pas sinds begin 2021 in het GVS opgenomen; in dat jaar zijn er al 16.232 DDD's Baqsimi® uitgegeven.

Er wordt niet geregistreerd hoe vaak glucagon daadwerkelijk gebruikt wordt. Vanwege een houdbaarheid van 3 jaar, wordt mogelijk een deel van de spuiten niet gebruikt. Het is echter niet bekend om hoeveel procent van de spuiten dit gaat.

Er is geen toenemende of dalende trend in het aantal DDD's van glucagon te zien in de periode 2016-2020 GIP databank. Enerzijds zou men kunnen verwachten dat het aantal hypoglykemische voorvallen stijgt vanwege een stijging van het aantal diabetespatiënten. Anderzijds zorgt onder andere het toenemende gebruik van de flash glucosemonitor, Continue Glucose Monitoring en (Hybrid) Closed Loop Systemen waarschijnlijk voor een kleinere kans op het krijgen van een hypoglykemie. Het Zorginstituut neemt aan dat deze twee trends er voor zorgen dat het aantal hypoglykemische voorvallen ongeveer gelijk is gebleven over de afgelopen jaren. In deze BIA is aangenomen dat de komende jaren dit aantal ook gelijk zal blijven.

Het Zorginstituut heeft in de beoordeling van nasale glucagon (Baqsimi®) aangenomen dat het gebruik van intramusculaire glucagon (Glucagen®) voor een groot deel gesubstitueerd zal worden vanwege het verschil in gebruiksgemak.^[6] Dit komt overeen met wat er voor het jaar 2021 te zien is in de GIP databank (op basis van kwartaalcijfers nog voordat het onderzoek naar de kunstalvleesklier werd gestart).^[4] Aangezien Ogluo® subcutaan toegediend wordt, acht het Zorginstituut nasale glucagon (Baqsimi®) nog steeds het meest gebruiksvriendelijk van de drie toedieningsvormen. De Diabetes Huisartsen Advies Groep (DiHAG) onderschrijft deze aanname. Het Zorginstituut acht het daarom nog steeds aannemelijk dat nasale glucagon (Baqsimi®) de komende jaren intramusculaire glucagon (Glucagen®) zal substitueren.

Het Zorginstituut verwacht dat subcutane glucagon (Ogluo®) vooral ingezet zal worden bij kinderen van 2 tot 4 jaar. Nasale glucagon (Baqsimi®) is namelijk alleen geregistreerd voor kinderen vanaf 4 jaar, adolescenten en volwassenen.^[7] Intramusculaire glucagon (Glucagen®) is geregistreerd voor alle leeftijden maar Ogluo® is gebruiksvriendelijker dan Glucagen® omdat het een voorgevulde spuit betreft.^[8] Daarnaast is subcutaan injecteren mogelijk gebruiksvriendelijker dan intramusculair injecteren. Voor de toediener is een spier vinden soms lastig en voor de ontvanger is een subcutane injectie minder pijnlijk. Aangezien DM2 pas op latere leeftijd voorkomt, betreft het bij deze jonge leeftijden alleen patiënten met DM1.^[2] In de GIP-databank is te zien dat in 2020 in totaal 537 DDD's glucagon voor 0-4 jarigen zijn opgehaald bij de apotheek.^[4]

Marktpenetratie

Het Zorginstituut verwacht een lage marktpenetratie van Ogluo® aangezien waarschijnlijk de meeste patiënten zullen overstappen op de gebruiksvriendelijkere nasale glucagon (Baqsimi®). De verwachting is dat de marktpenetratie in jaar 3 maximaal 5,0% zal zijn (**tabel 1**). Substitutie zal naar verwachting voornamelijk plaatsvinden bij kinderen van 2-4 jaar en mogelijk een klein deel bij oudere leeftijden. In totaal zullen er in jaar 3 naar verwachting 1600 DDD's Ogluo® bij de apotheek opgehaald worden.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met ernstige hypoglykemie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met subcutane glucagon (Ogluo®)

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal DDD's intramusculaire glucagon (Glucagen®)	31.998	31.998	31.998
Marktpenetratie	1,0%	3,0%	5,0%
Aantal DDD's subcutane glucagon (Ogluo®)	320	960	1600

Indicatieverbreding en off-labelgebruik

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat subcutane glucagon (Ogluo®) breder zal worden ingezet dan waarvoor het geregistreerd is.

2.2

Substitutie

Toepassing van de voorgevulde subcutane injectie glucagon (Ogluo®) voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 2 jaar en ouder met DM substitueert het gebruik van intramusculaire glucagon (Glucagen®) bij een klein deel van de patiënten. Het Zorginstituut neemt aan dat Ogluo® niet de nasale glucagon (Baqsimi®) zal substitueren.

2.3 **Kosten per patiënt**

De apotheek inkoopprijs (AIP) van intramusculaire glucagon (Glucagen®; 1 mg) bedraagt €15,23. De AIP van Ogluo® bedraagt €93,50 per 0,5 mg en 1,0 mg voorgevulde spuit. De prijs is dus niet afhankelijk van de dosis. De patiënt heeft één injectie glucagon nodig wanneer er een ernstige hypoglykemie optreedt.

Subcutane glucagon (Ogluo®) heeft een houdbaarheid van 2 jaar.^[1] Intramusculaire glucagon heeft een houdbaarheid van 3 jaar.^[8] Aangezien niet alle patiënten in een periode van 3 jaar een ernstige hypoglykemie krijgen, wordt een deel van de verstrekkingen niet gebruikt. Bij een deel van de apotheken krijgen patiënten automatisch een bericht wanneer de houdbaarheid van de glucagon verloopt. Het is echter niet bekend hoeveel van de uitgegeven glucagon daadwerkelijk gebruikt wordt door de patiënt en bij hoeveel de houdbaarheid verloopt. Omdat er geen gegevens bekend zijn neemt het Zorginstituut voor nu aan dat 50% van de uitgegeven glucagon uiteindelijk niet gebruikt wordt, maar wel vervangen vanwege het verstrijken van de houdbaarheidsperiode.

2.4 **Aannames**

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het totale aantal ernstige hypoglykemische voorvallen blijft gelijk over de tijd.
- Jaarlijks worden er 31.998 DDD's glucagon in de apotheek opgehaald.
- Er is aangenomen dat men voornamelijk gebruik zal gaan maken van nasale glucagon (Baqsimi®) waardoor de marktpenetratie van subcutane glucagon (Ogluo®) laag zal zijn. Er is aangenomen dat de marktpenetratie 5% in jaar 3 zal zijn.
- 50% van de uitgegeven glucagon wordt uiteindelijk niet gebruikt.

3 Budgetimpactanalyse

In **tabel 2** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer subcutane glucagon (Ogluo®) aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie ernstige hypoglykemie. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In jaar 1 zal de totale budgetimpact van subcutane glucagon (Ogluo®) naar verwachting €25.045 zijn. In jaar 3 zal deze budgetimpact toenemen naar €140.181 vanwege een hogere marktpenetratie en wegens een verschil in houdbaarheid tussen subcutane glucagon en intramusculaire glucagon.

Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van subcutane glucagon aan het behandelarsenaal voor ernstige hypoglykemie

	Aantal DDD's	Intramusculaire glucagon (Glucagen®)		Subcutane glucagon (Ogluo®)		Meerkosten
		Prijs per DDD	Totale kosten	Prijs per DDD	Totale kosten	
Jaar 1	320	€ 15,23	€ 4.873	€ 93,50	€ 29.918	€ 25.045
Jaar 2	960	€ 15,23	€ 14.620	€ 93,50	€ 89.753	€ 75.134
Jaar 3	1600 (+160)*	€ 15,23	€ 24.366	€ 93,50	€ 164.548	€ 140.181

*In deze BIA wordt aangenomen dat 50% van de DDD's uiteindelijk niet gebruikt wordt en dus vervangen wordt wegens het verstrijken van de houdbaarheidsdatum. Aangezien de houdbaarheid van Ogluo® korter is dan van Glucagen®, worden er 160 extra DDD's Ogluo® gerekend.

4 Conclusie

Rekening houdend met aannames omtrent substitutie en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van subcutane glucagon (Ogluo®) bij ernstige hypoglykemie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €140.181 in jaar 3. Naar verwachting zullen er in jaar 3 in totaal 1760 DDD's van Ogluo bij de apotheek opgehaald worden. Er bestaat onzekerheid over de marktpenetratie van dit middel.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Ogluo. 2021. Geraadpleegd op 24 januari 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogluo-epar-product-information_en.pdf.
2. Volksgezondheidszorg.info. Diabetes mellitus - cijfers & context - huidige situatie. 2021. Geraadpleegd op 19 januari 2022 via <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-diabetes-huisartsenpraktijk-naar-leeftijd-en-geslacht>.
3. Barents E, Bilo H, Bouma M, et al. NHG-richtlijn diabetes mellitus type 2. 2018 (herzien in 2021). Geraadpleegd op 24 januari 2022 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst>.
4. Zorginstituut Nederland. GIP databank. 2022. Geraadpleegd op via.
5. Fonds D (2022). Inreda-kunstal-vleesklier: op weg naar de praktijk. from <https://www.diabetesfonds.nl/wat-we-doen/de-kunstalvleesklier/inreda-kunstalvleesklier-op-weg-naar-de-praktijk>.
6. Zorginstituut Nederland. GVS-advies glucagon neuspoeder (Baqsimi®). 2020. Geraadpleegd op 24 januari 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/11/05/gvs-advies-glucagon-neuspoeder-baqsimi>.
7. EMA. SmPC Baqsimi. 2020. Geraadpleegd op 24 januari 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information_nl.pdf.
8. EMA. SmPC GlucaGen. 2021 (herziening). Geraadpleegd op 24 januari 2022 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smcp/h02011_smcp.pdf.